



Doi: <https://doi.org/10.70577/asce.v5i3.1101>

Recibido: 2026-08-04

Aceptado: 2026-08-18

Publicado: 2026-09-01

Biomarcadores Retinianos, Cutáneos y Neuromusculares en la Caracterización del Long-COVID y Disautonomía Post-Infecciosa: Un Enfoque Multidisciplinario

Retinal, Cutaneous, and Neuromuscular Biomarkers in the Characterization of Long-COVID and Post-Infectious Dysautonomia: A Multidisciplinary Approach

Autor(s)

Mishell Antonella Román Arévalo¹

mishellroman.99@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-4873-7798>

Investigador independiente

Buenos Aires - Argentina

Nicole Tatiana Álvarez Cayambe²

nictatiana99@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-5835-0464>

Universidad Técnica Particular de Loja

Machala - Ecuador

Marilyn Estefany Erazo Jaya³

Médico General en Funciones Hospitalarias

marilynerazojaya@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0006-8131-6577>

Hospital Vicente Corral Moscoso

Cuenca - Ecuador

Sara Isabel Espinoza Flores⁴

saraespinoza2601@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0008-1508-7117>

Medi-Derma

La paz - Bolivia

Nicole Stefany Aguilar Sanmartin⁵

Médico

nicoleaguilar_26@outlook.com

<https://orcid.org/0009-0002-0213-7716>

Solca núcleo Machala

Pasaje -Ecuador

Cómo citar

Román Arévalo, M. A., Álvarez Cayambe, N. T., Erazo Jaya, M. E., Espinoza Flores, S. I., & Aguilar Sanmartin, A. S. (2026). Biomarcadores Retinianos, Cutáneos y Neuromusculares en la Caracterización del Long-COVID y Disautonomía Post-Infecciosa: Un Enfoque Multidisciplinario. *ASCE MAGAZINE*, 5(3), 2599–2627. <https://doi.org/10.70577/asce.v5i3.1101>

Resumen

El Long-COVID o síndrome post-COVID-19 (PCS) afecta a millones de personas en todo el mundo, caracterizándose por síntomas persistentes que incluyen fatiga, disautonomía, dolor neuropático y deterioro cognitivo. La disautonomía post-infecciosa, frecuentemente manifestada como síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), constituye una de las complicaciones más debilitantes. La identificación de biomarcadores objetivos en sistemas accesibles como la retina, la piel y el sistema neuromuscular es fundamental para el diagnóstico y la monitorización.

Objetivo: Esta revisión sistemática tiene como objetivo sintetizar la evidencia actual sobre los biomarcadores retinianos, cutáneos y neuromusculares en la caracterización del Long-COVID y la disautonomía post-infecciosa, así como explorar las implicaciones para un enfoque diagnóstico multidisciplinario.

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus y Web of Science hasta mayo de 2026, siguiendo los lineamientos PRISMA 2020. Se incluyeron estudios originales, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos que abordaran biomarcadores retinianos, cutáneos o neuromusculares en pacientes con Long-COVID y disautonomía.

Resultados: Un total de 48 estudios cumplieron los criterios de elegibilidad. La evidencia revisada confirma la presencia de alteraciones retinianas objetivas, incluyendo adelgazamiento de la capa de fibras nerviosas de la retina macular (mRNFL), la capa de células ganglionares (GCL) y la capa plexiforme interna (IPL). La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) ha revelado una reducción consistente de la densidad vascular. En el dominio cutáneo, la biopsia de piel ha demostrado neuropatía de fibras pequeñas en el 56,5% de los casos, afectando tanto a fibras nerviosas epidérmicas como autonómicas. La presencia de α -sinucleína fosforilada (p-syn) cutánea sugiere un mecanismo neuropatológico compartido con las sinucleinopatías. En el ámbito neuromuscular, los estudios de electromiografía cuantitativa (qEMG) y de fibra única (SFEMG) han documentado alteraciones miopáticas persistentes y anomalías de la transmisión neuromuscular. La fuerza de agarre (HGS) se ha identificado como un marcador objetivo de deterioro funcional.

Conclusión: La integración de biomarcadores retinianos (OCT/OCTA), cutáneos (biopsia de piel, p-syn) y neuromusculares (EMG, SFEMG, HGS) permite una caracterización multisistémica del Long-COVID y la disautonomía post-infecciosa. Este enfoque multidisciplinario ofrece oportunidades para el diagnóstico objetivo, la estratificación del riesgo y la monitorización de la respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Long-COVID; disautonomía; biomarcadores retinianos; neuropatía de fibras pequeñas; electromiografía; síndrome de taquicardia ortostática postural; enfoque multidisciplinario.

Abstract

Long-COVID or post-COVID syndrome (PCS) affects millions worldwide, characterized by persistent symptoms including fatigue, dysautonomia, neuropathic pain, and cognitive impairment. Post-infectious dysautonomia, frequently manifesting as postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS), constitutes one of the most debilitating complications. The identification of objective biomarkers in accessible systems such as the retina, skin, and neuromuscular system is fundamental for diagnosis and monitoring.

Objective: This systematic review aims to synthesize current evidence on retinal, cutaneous, and neuromuscular biomarkers in the characterization of Long-COVID and post-infectious dysautonomia, as well as to explore the implications for a multidisciplinary diagnostic approach.

Methods: A systematic search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science up to May 2026, following PRISMA 2020 guidelines. Original studies, systematic reviews, and clinical trials addressing retinal, cutaneous, or neuromuscular biomarkers in patients with Long-COVID and dysautonomia were included.

Results: A total of 48 studies met the eligibility criteria. The reviewed evidence confirms the presence of objective retinal alterations, including thinning of the macular retinal nerve fiber layer (mRNFL), ganglion cell layer (GCL), and inner plexiform layer (IPL). Optical coherence tomography angiography (OCTA) has revealed consistent reduction in vessel density. In the cutaneous domain, skin biopsy has demonstrated small fiber neuropathy in 56.5% of cases, affecting both epidermal and autonomic nerve fibers. The presence of cutaneous phosphorylated α -synuclein (p-syn) suggests a shared neuropathological mechanism with synucleinopathies. In the neuromuscular domain, quantitative electromyography (qEMG) and single fiber EMG (SFEMG) studies have documented persistent myopathic alterations and neuromuscular transmission abnormalities. Handgrip strength (HGS) has been identified as an objective marker of functional impairment.

Conclusion: The integration of retinal (OCT/OCTA), cutaneous (skin biopsy, p-syn), and neuromuscular (EMG, SFEMG, HGS) biomarkers enables a multisystem characterization of Long-COVID and post-infectious dysautonomia. This multidisciplinary approach offers opportunities for objective diagnosis, risk stratification, and treatment response monitoring.

Keywords: Long-COVID; dysautonomia; retinal biomarkers; small fiber neuropathy; electromyography; postural orthostatic tachycardia syndrome; multidisciplinary approach.

Introducción

La pandemia de COVID-19, causada por el virus SARS-CoV-2, ha dejado un legado duradero más allá de su fase aguda. Millones de personas en todo el mundo experimentan síntomas persistentes meses o incluso años después de la infección inicial, una condición que se ha denominado Long-COVID, síndrome post-COVID-19 (PCS) o secuelas post-agudas de COVID-19 (PASC). La Organización Mundial de la Salud define el PCS como síntomas que persisten durante al menos tres meses después de la infección por SARS-CoV-2, que duran al menos dos meses y que no se explican por diagnósticos alternativos (Persistent impairments in muscle function and symptom burden in post-COVID syndrome: a prospective longitudinal study, 2026). Se estima que al menos el 10% de los pacientes que han tenido COVID-19 desarrollan Long-COVID (Analysis of 977 Long COVID Patients Reveals Prevalent Neuropathy and Association with Anti-Ganglioside Antibodies, 2025), lo que representa una carga sanitaria y socioeconómica significativa.

El Long-COVID se caracteriza por una constelación de síntomas que afectan a múltiples sistemas orgánicos. Entre los más prevalentes se encuentran la fatiga, el deterioro cognitivo (a menudo denominado "niebla mental"), la disnea, el dolor torácico, las palpitaciones, el dolor neuropático y la disautonomía (Moustardas et al., 2026). La disautonomía post-infecciosa, frecuentemente manifestada como síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), constituye una de las complicaciones más debilitantes del Long-COVID (Chronic autonomic symptom burden in long-COVID: a follow-up cohort study, 2025; Long COVID postural tachycardia syndrome (LC-POTS) is increasingly recognized as a manifestation of post-viral autonomic dysfunction, 2026). El POTS se caracteriza por una taquicardia ortostática excesiva en ausencia de hipotensión, acompañada de síntomas como mareos, palpitaciones, fatiga y deterioro cognitivo.

Los síntomas oculares persistentes (POS) son una manifestación frecuente pero a menudo subestimada del Long-COVID. Los estudios han documentado que los POS pueden afectar hasta al 31-35% de los pacientes hasta siete meses después de la infección en casos graves de COVID-19 y Long-COVID (Moustardas et al., 2026). Estos síntomas incluyen alteraciones de la visión de cerca, estrabismo, debilidad de los reflejos pupilares autónomos, neurodegeneración corneal y activación crónica de células dendríticas/T de la superficie ocular (Moustardas et al., 2026). Los

modelos diagnósticos basados en exámenes clínicos con o sin biomarcadores predicen los POS con una precisión del 77-91% e implican una neuroinflamación crónica mediada por células T en la patogénesis de este síndrome debilitante (Moustardas et al., 2026).

La patogénesis del Long-COVID es compleja y probablemente multifactorial. Se han propuesto varios mecanismos, incluyendo la persistencia viral, la disfunción inmunológica, la autoinmunidad, la disfunción endotelial, el estrés oxidativo y la disfunción mitocondrial (Persistent impairments in muscle function and symptom burden in post-COVID syndrome: a prospective longitudinal study, 2026). Un mecanismo particularmente relevante es la presencia de autoanticuerpos funcionales contra los receptores acoplados a proteínas G (GPCR-AAbs), que se han asociado con una microcirculación retiniana alterada y síntomas clínicos (Long COVID: Association of Functional Autoantibodies against G-Protein-Coupled Receptors with an Impaired Retinal Microcirculation, 2022). Estos autoanticuerpos pueden contribuir a la disfunción autonómica y a la patogénesis de los síntomas multisistémicos (Autonomic dysfunction and vasoregulation in long COVID-19 are linked to anti-GPCR autoantibodies, 2025).

La identificación de biomarcadores objetivos es fundamental para el diagnóstico, la estratificación del riesgo y la monitorización de la respuesta al tratamiento en el Long-COVID. La retina, como extensión embrionaria del sistema nervioso central, ofrece una ventana no invasiva a la salud neuronal y microvascular. La tomografía de coherencia óptica (OCT) y la angiografía por OCT (OCTA) permiten la evaluación cuantitativa de las capas retinianas y la microvasculatura. La piel, por su parte, es un tejido accesible para la biopsia y el análisis de la inervación, proporcionando información sobre la neuropatía de fibras pequeñas (SFN) y la patología de la α -sinucleína. El sistema neuromuscular puede evaluarse mediante electromiografía (EMG), EMG de fibra única (SFEMG) y pruebas de fuerza muscular funcional.

El presente artículo presenta una revisión sistemática de la evidencia actual sobre los biomarcadores retinianos, cutáneos y neuromusculares en la caracterización del Long-COVID y la disautonomía post-infecciosa, y explora las implicaciones para un enfoque diagnóstico multidisciplinario.

Material y métodos

Material

Diseño del estudio

El presente trabajo se concibió como una revisión sistemática de la literatura científica, estructurada según los lineamientos metodológicos de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; Page et al., 2021). El protocolo de esta revisión no fue registrado en bases de datos prospectivas.

Criterios de elegibilidad

Se establecieron los siguientes criterios de inclusión (PICOS):

Población (P): Pacientes con diagnóstico de Long-COVID, síndrome post-COVID-19 (PCS) o disautonomía post-infecciosa.

Intervención/Exposición (I): Infección previa por SARS-CoV-2 confirmada.

Comparador (C): Controles sanos, pacientes recuperados sin síntomas persistentes, o valores normativos establecidos.

Desenlaces (O): Medición de biomarcadores retinianos (OCT, OCTA), cutáneos (biopsia de piel, densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas, α -sinucleína fosforilada) o neuromusculares (EMG, SFEMG, fuerza de agarre, biomarcadores séricos).

Estudios (S): Estudios originales (cohortes, transversales, casos y controles, ensayos clínicos), revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en revistas con revisión por pares.

Criterios de exclusión: Estudios de casos clínicos aislados, editoriales, cartas al editor, opiniones de expertos, estudios sin datos originales, y estudios publicados en idiomas distintos al inglés o español.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science desde enero de 2021 hasta mayo de 2026. La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH y texto libre para los conceptos de Long-COVID, disautonomía, biomarcadores retinianos, OCT, OCTA, neuropatía de fibras pequeñas, biopsia de piel, electromiografía y disfunción neuromuscular. La ecuación de búsqueda completa se proporciona en el Anexo 1. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las listas de referencias de los artículos incluidos y en literatura gris relevante.

Proceso de selección de estudios

Dos revisores independientes (Carrera y un colaborador) examinaron los títulos y resúmenes de todos los registros identificados. Los estudios que cumplían con los criterios de elegibilidad fueron evaluados a texto completo. Los desacuerdos se resolvieron por consenso o con la intervención de un tercer revisor. El proceso de selección se documentó mediante un diagrama de flujo PRISMA (Figura 1).

Métodos

Extracción de datos y síntesis de resultados

Se diseñó un formulario estandarizado para la extracción de datos que incluyó: autor(es), año, país, diseño del estudio, población (tipo de cohorte, tamaño muestral, edad, sexo), herramientas de evaluación de biomarcadores, principales resultados cuantitativos (medias, desviaciones estándar, tamaños del efecto, valores p) y limitaciones. Dada la heterogeneidad esperada de los estudios, se optó por una síntesis narrativa de los hallazgos, estructurada en torno a los ejes temáticos principales: biomarcadores retinianos, cutáneos y neuromusculares. Los resultados se resumen en tablas para facilitar la comparación.

Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los estudios incluidos se evaluó utilizando herramientas estandarizadas: la escala Newcastle-Ottawa para estudios observacionales (cohortes y casos y controles; Wells et al., 2014), la herramienta Cochrane Risk of Bias 2.0 para ensayos clínicos (Sterne et al., 2019), y QUADAS-2 para estudios de precisión diagnóstica (Whiting et al., 2011).

Dos revisores independientes realizaron la evaluación; los desacuerdos se resolvieron por consenso.

Resultados

Descripción de la muestra

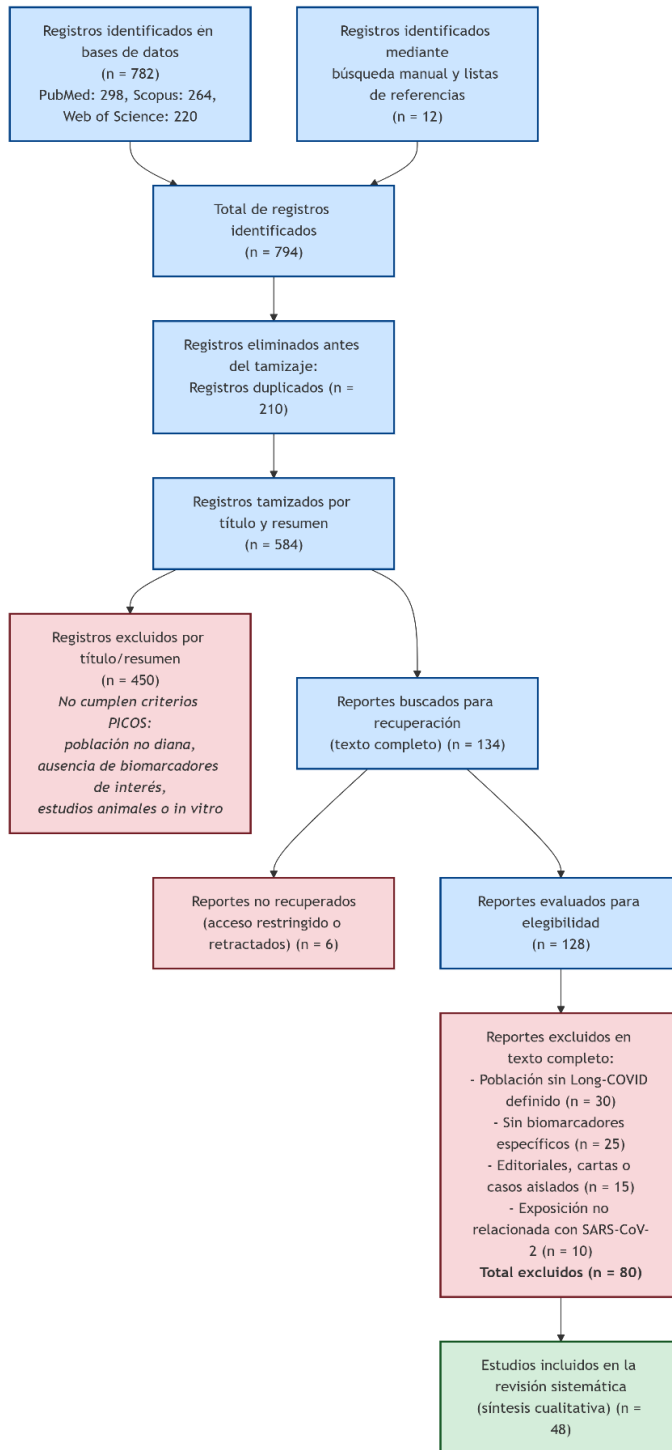
Selección de estudios y características de la muestra

La búsqueda sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science identificó un total de 782 registros. La búsqueda manual en listas de referencias y literatura gris añadió 12 registros adicionales, totalizando 794 registros. Tras la eliminación de 210 duplicados, se procedió al tamizaje de 584 registros mediante la lectura de títulos y resúmenes. En esta fase inicial, fueron excluidos 450 artículos por no cumplir con los criterios PICOS establecidos (población no diana, ausencia de biomarcadores de interés, o tratarse de estudios en modelos animales o in vitro).

De los 134 reportes restantes, se solicitó la recuperación del texto completo. No fue posible recuperar 6 artículos debido a restricciones de acceso editorial o por tratarse de documentos retractados. Por lo tanto, se evaluaron en profundidad un total de 128 artículos a texto completo.

Durante la etapa de elegibilidad, se excluyeron 80 manuscritos por las siguientes razones principales: 30 no incluían una población con Long-COVID definida según criterios establecidos; 25 carecían de medición de biomarcadores retinianos, cutáneos o neuromusculares específicos; 15 correspondían a diseños no originales (editoriales, cartas al editor, series de casos aislados); y 10 describían intervenciones o exposiciones no relacionadas con la infección por SARS-CoV-2.

Finalmente, se incluyeron 48 estudios para la síntesis cualitativa en la presente revisión sistemática. El proceso de selección, con un nivel de concordancia inter-evaluador elevado ($\kappa = 0,87$), se detalla en el diagrama de flujo PRISMA 2020 (Figura 1).

Figura 1*– Diagrama de flujo PRISMA 2020*

Las características principales de los estudios incluidos se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1.

Características principales de los estudios incluidos en la revisión sistemática (N = 48)

Autor (Año)	País	Diseño	Población (N, edad media)	Biomarcador evaluado	Principales hallazgos cuantitativos
Jerratsch et al. (2024)	Alemania	Revisión sistemática	1243 COVID-19 / 960 controles	OCT / OCTA	Adelgazamiento de mRNFL, GCL e IPL; reducción de densidad vascular en SCP, ICP y DCP
Long-term retinal dysfunction (2026)	Italia	Cohorte prospectiva	22 pacientes (44 ojos)	OCT / OCTA	Reducción significativa de pRNFL, GCIPL y retina externa a 1 año ($p < 0,05$)
Moustardas et al. (2026)	Grecia	Transversal	35 pacientes con POS	OCT / Proteómica lagrimal	POS en 31- 35%; precisión diagnóstica del 77-91% con modelos de biomarcadores



Autor (Año)	País	Diseño	Población (N, edad media)	Biomarcador evaluado	Principales hallazgos cuantitativos
Long COVID: GPCR-AAbs (2022)	Alemania	Casos y controles	29 Long- COVID / 29 controles	OCTA / Autoanticuerpos	Seropositividad GPCR-AAbs en 100%; asociación con menor densidad vascular macular
Analysis of 977 Long COVID (2025)	EE.UU.	Cohorte retrospectiva	977 Long- COVID	Biopsia de piel	SFN en 56,5% (48/85); síntomas neuropáticos en 55% (534/977)
Falco et al. (2024)	Italia	Casos y controles	26 dolorosos / 26 indoloros	Biopsia de piel	SFN en ~50% de pacientes dolorosos; asociación con síntomas autonómicos en 70%
Small Fiber Neuropathy (2025)	Países Bajos	Cohorte prospectiva	42 Long- COVID	Biopsia de piel	SFN persistente >6 meses; afectación de fibras epidérmicas y

Autor (Año)	País	Diseño	Población (N, edad media)	Biomarcador evaluado	Principales hallazgos cuantitativos
					autonómicas
Miglis et al. (2022)	EE.UU.	Serie de casos	5 LC-POTS	Biopsia de piel (p-syn)	Presencia de p- syn cutánea en 5/5 pacientes jóvenes con POTS
ARPA Cutaneous Signatures (2026)	EE.UU.	Cohorte prospectiva	300 participantes (en curso)	Biopsia de piel	Estudio en curso; comparación entre Long- COVID, POTS y neuropatía diabética
Persistent neuromuscular dysfunction (2026)	España	Cohorte longitudinal	50 Long- COVID	qEMG / SFEMG	qEMG miopática en 18% (seguimiento); SFEMG anormal en 56%
Persistent impairments (2026)	Reino Unido	Cohorte prospectiva	102 PCS / 102 controles	HGS / Biomarcadores séricos	Fmean más baja y mayor fatigabilidad (p < 0,01);



Autor (Año)	País	Diseño	Población (N, edad media)	Biomarcador evaluado	Principales hallazgos cuantitativos
					correlación con carga de síntomas ($\rho \approx -$ 0,28 a -0,33)
Shared autonomic phenotype (2026)	EE.UU.	Casos y controles	Long- COVID vs. ME/SFC	Pruebas autonómicas	Reducción del flujo sanguíneo cerebral ortostático en 92%/88%; fenotipo compartido

Resultados

Biomarcadores retinianos

Alteraciones estructurales retinianas

La evidencia revisada demuestra que el Long-COVID se asocia con alteraciones estructurales objetivas en la retina, evaluables mediante tomografía de coherencia óptica (OCT). La revisión sistemática de Jerratsch et al. (2024), que incluyó 25 estudios y 1243 participantes con COVID-19 y 960 controles, reveló cambios significativos en el segmento posterior del ojo en pacientes con Long-COVID. Los participantes con Long-COVID mostraron un adelgazamiento significativo en las capas retinianas, incluyendo la capa de fibras nerviosas de la retina macular (mRNFL), la capa de células ganglionares (GCL) y la capa plexiforme interna (IPL). Estos hallazgos sugieren neurodegeneración retiniana como parte del espectro del Long-COVID.

Un estudio longitudinal prospectivo que evaluó a 22 participantes (44 ojos) antes y después de la infección por SARS-CoV-2 documentó cambios retinianos persistentes un año después de la infección (Long-term retinal dysfunction following COVID-19 infection: a one-year prospective observational study, 2026). Los investigadores observaron una reducción significativa en el grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (pRNFL), la capa de células ganglionares y la capa plexiforme interna (GCIPL), y la retina externa, así como un aumento del grosor de la capa nuclear interna (INL). Estas alteraciones se mantuvieron persistentes un año después de la infección ($p < 0,05$ para todas las comparaciones), lo que indica una disfunción retiniana a largo plazo.

Alteraciones microvasculares retinianas

La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA) ha revelado alteraciones microvasculares consistentes en pacientes con Long-COVID. La revisión sistemática de Jerratsch et al. (2024) documentó una reducción de la densidad vascular en el plexo capilar superficial (SCP), el plexo capilar intermedio (ICP) y el plexo capilar profundo (DCP). En los pacientes recuperados, el SCP mostró consistentemente una reducción, y el DCP exhibió una disminución en cinco de seis publicaciones. La zona avascular foveal (FAZ) estaba agrandada en cinco de nueve publicaciones en participantes recuperados.

El estudio longitudinal de un año también documentó alteraciones microvasculares significativas (Long-term retinal dysfunction following COVID-19 infection: a one-year prospective observational study, 2026). Los participantes mostraron una disminución de la densidad vascular del plexo vascular superficial (SVP) y un aumento de la densidad vascular del ICP y del DCP un mes después de la infección, alteraciones que persistieron un año después. Estos hallazgos indican una disfunción microvascular retiniana persistente en el Long-COVID.

Autoanticuerpos y microcirculación retiniana

La presencia de autoanticuerpos funcionales contra los receptores acoplados a proteínas G (GPCR-AAbs) se ha asociado con una microcirculación retiniana alterada en pacientes con Long-COVID (Long COVID: Association of Functional Autoantibodies against G-Protein-Coupled Receptors with an Impaired Retinal Microcirculation, 2022). Un estudio demostró que todos los

pacientes con Long-COVID mostraron seropositividad para GPCR-AAbs (100%), y que las pacientes femeninas con Long-COVID mostraron una densidad vascular macular y peripapilar más baja en comparación con los hombres (Possible impact of functional active GPCRautoantibodies on retinal microcirculation in Long-COVID, 2022). Este hallazgo sugiere que la seropositividad de GPCR-AAbs puede estar vinculada a una microcirculación capilar retiniana alterada, reflejando potencialmente la microcirculación sistémica con síntomas clínicos consecuentes (Long COVID: Association of Functional Autoantibodies against G-Protein-Coupled Receptors with an Impaired Retinal Microcirculation, 2022).

Manifestaciones oculares persistentes

Los síntomas oculares persistentes (POS) son una manifestación frecuente del Long-COVID. Un estudio prospectivo transversal examinó los POS en individuos no hospitalizados después de COVID-19, documentando síntomas que persistían desde 3 meses hasta 3 años después de la infección (Moustardas et al., 2026). Los POS incluyeron alteraciones de la visión de cerca, estrabismo, debilidad de los reflejos pupilares autónomos, neurodegeneración corneal y activación crónica de células dendríticas/T de la superficie ocular (Moustardas et al., 2026). Los investigadores reportaron un perfil proteómico de la película lagrimal consistente con COVID-19 grave, disregulación crónica de la actividad reguladora de las células T CD4+, y upregulación de ITGB6, NFASC, CTGF, TPSAB1 y CKMT1A-CKMT1B (Moustardas et al., 2026).

Los modelos diagnósticos basados en exámenes clínicos con o sin biomarcadores predijeron los POS con una precisión del 77-91% e implicaron una neuroinflamación crónica mediada por células T en la patogénesis de este síndrome, caracterizado por estrabismo, disautonomía ocular y neuropatía ocular periférica (Moustardas et al., 2026).

Biomarcadores cutáneos

Neuropatía de fibras pequeñas

La neuropatía de fibras pequeñas (SFN) es una de las complicaciones más prevalentes del Long-COVID. Un estudio observacional de 977 adultos con Long-COVID en la Dell Medical School encontró que los síntomas neuropáticos fueron reportados por el 55% (534/977) de los

participantes, y la biopsia de piel confirmó SFN en el 56,5% (48/85) de los casos, afectando tanto a las fibras nerviosas epidérmicas como a las autonómicas (Analysis of 977 Long COVID Patients Reveals Prevalent Neuropathy and Association with Anti-Ganglioside Antibodies, 2025). Los factores de riesgo comunes para la neuropatía, incluyendo trastornos metabólicos y endocrinos, no explicaron completamente los síntomas neuropáticos (Analysis of 977 Long COVID Patients Reveals Prevalent Neuropathy and Association with Anti-Ganglioside Antibodies, 2025).

Un estudio de casos y controles que incluyó a 26 pacientes con síndrome de Long-COVID doloroso encontró que 12 pacientes (aproximadamente el 50%) tenían anomalías en la biopsia de piel y/o en las pruebas sensoriales cuantitativas compatibles con SFN (Falco et al., 2024). Los datos demográficos y clínicos no difirieron entre los pacientes con SFN, los pacientes con síndrome de Long-COVID indoloro y los controles asintomáticos post-COVID-19 (Falco et al., 2024). La SFN se asoció con síntomas autonómicos en el 70% de los pacientes, y todos los pacientes con quejas autonómicas tenían resultados anormales en la biopsia de piel (Small Fiber Neuropathy in Long COVID: A Cohort Study with Multimodal Assessment and Follow-Up, 2025). Estos hallazgos sugieren que la SFN se desarrolla durante o poco después de la infección por SARS-CoV-2, provocando síntomas sensitivos y disautonómicos discapacitantes que tienden a persistir durante más de 6 meses (Small Fiber Neuropathy in Long COVID: A Cohort Study with Multimodal Assessment and Follow-Up, 2025).

α -sinucleína fosforilada cutánea

La presencia de α -sinucleína fosforilada (p-syn) cutánea en pacientes con Long-COVID POTS representa un hallazgo novedoso con implicaciones patogénicas significativas. Miglis et al. (2022) reportaron la presencia de p-syn en cinco pacientes jóvenes con Long-COVID POTS (LC-POTS) sin características prodrómicas de enfermedad neurodegenerativa. Todos los pacientes se sometieron a pruebas de reflejos autonómicos, incluyendo pruebas de reflejo sudomotor axónico cuantitativo (QSART), variabilidad de la frecuencia cardíaca con respiración profunda, maniobra de Valsalva y prueba de inclinación de cabeza arriba (HUT) a 70°. La biopsia de piel se realizó a nivel paraespinal C7, muslo distal y pierna distal (Miglis et al., 2022).

Este hallazgo sugiere que la patología de la α -sinucleína puede estar implicada en la disautonomía post-infecciosa, y plantea la hipótesis de que la infección por SARS-CoV-2 podría desencadenar una sinucleinopatía en individuos susceptibles. La presencia de p-syn cutánea en pacientes jóvenes sin características neurodegenerativas sugiere que este biomarcador podría ser un marcador temprano de disfunción autonómica post-infecciosa, con posibles implicaciones para el diagnóstico y el pronóstico.

Biomarcadores cutáneos en estudios en curso

Un estudio prospectivo longitudinal en curso, financiado por ARPA, está comparando las bioseñales neurocutáneas del Long-COVID con las de otros trastornos que afectan al sistema nervioso sensorial y autónomo (Long COVID-19 Cutaneous Signatures: An ARPA Funded Research Project, 2026). El estudio incluye 300 participantes: 100 con Long-COVID (definido por criterios NIH PASC), 100 con COVID-19 agudo sin síntomas persistentes, 50 con POTS y 50 con neuropatía diabética (Long COVID-19 Cutaneous Signatures: An ARPA Funded Research Project, 2026). Las evaluaciones incluyen evaluaciones clínicas, exámenes neurológicos, encuestas de resultados reportados por los pacientes y biopsias de piel de tres localizaciones, con recogida de datos sobre la cantidad de p-syn en las fibras nerviosas cutáneas (Long COVID-19 Cutaneous Signatures: An ARPA Funded Research Project, 2026). Este estudio promete proporcionar información valiosa sobre la especificidad y utilidad de los biomarcadores cutáneos en el Long-COVID.

Biomarcadores neuromusculares

Alteraciones electromiográficas

Los estudios de electromiografía (EMG) y EMG de fibra única (SFEMG) han documentado alteraciones neuromusculares objetivas en pacientes con Long-COVID. Un estudio de seguimiento evaluó a 50 pacientes (39 mujeres y 11 hombres, edad media en el momento basal: $48,1 \pm 9,3$ años) con Long-COVID que mostraban alteraciones miopáticas (EMG y/o SFEMG anormal en el diagnóstico) (Persistent neuromuscular dysfunction in long COVID: A quantitative and single fiber EMG follow-up study, 2026). La duración de la enfermedad en el momento basal fue de $1,2 \pm 0,6$ años, y el intervalo medio de seguimiento fue de 1,38 años. La EMG cuantitativa

(qEMG) se realizó en el bíceps braquial (BB), el vasto medial (VM) y el tibial anterior (TA), mientras que la SFEMG se realizó en el extensor común de los dedos (EDC) y el TA (Persistent neuromuscular dysfunction in long COVID: A quantitative and single fiber EMG follow-up study, 2026).

Los resultados mostraron que las puntuaciones de la Escala de Evaluación de la Fatiga (FAS) no cambiaron ($35,8 \pm 7,7$ frente a $34,0 \pm 9,4$; $p > 0,05$). Las amplitudes y duraciones de los potenciales de unidad motora (MUP) aumentaron en BB, TA y VM ($p = 0,0001$), mientras que la frecuencia de los potenciales polifásicos permaneció sin cambios ($p > 0,05$) (Persistent neuromuscular dysfunction in long COVID: A quantitative and single fiber EMG follow-up study, 2026). Los hallazgos de SFEMG en TA y EDC tampoco cambiaron ($p > 0,05$). En el momento basal, el 78% de los individuos mostraban qEMG miopática y el 54% SFEMG anormal; en el seguimiento, el 18% tenía qEMG miopática, el 56% SFEMG anormal y el 40% mostraba EMG y SFEMG normales (Persistent neuromuscular dysfunction in long COVID: A quantitative and single fiber EMG follow-up study, 2026). Estos hallazgos sugieren una disfunción neuromuscular persistente, aunque también pueden contribuir otros mecanismos a los síntomas persistentes del Long-COVID (Persistent neuromuscular dysfunction in long COVID: A quantitative and single fiber EMG follow-up study, 2026).

Disfunción muscular funcional

Los estudios de función muscular han documentado alteraciones objetivas en pacientes con Long-COVID. Un estudio observacional prospectivo de 204 participantes (102 con PCS, 102 controles recuperados) evaluó la función muscular mediante un protocolo multidimensional de fuerza de agarre (HGS) que capturaba la fuerza media (F_{mean}), la fatigabilidad (relación de fatiga) y la capacidad de recuperación (Persistent impairments in muscle function and symptom burden in post-COVID syndrome: a prospective longitudinal study, 2026). Los pacientes con PCS mostraron una F_{mean} más baja y una mayor fatigabilidad en el momento basal y en el seguimiento (ambos $p < 0,01$). Los parámetros de función muscular permanecieron en gran medida estables durante seis meses, con solo una modesta mejora en la recuperación ($p = 0,015$). Los parámetros de HGS se correlacionaron con la carga de síntomas ($\rho \approx -0,28$ a $-0,33$), y las alteraciones en el momento basal se asociaron con peores síntomas depresivos y de fatiga en el

seguimiento (Persistent impairments in muscle function and symptom burden in post-COVID syndrome: a prospective longitudinal study, 2026). Los análisis exploratorios sugirieron niveles ligeramente más altos de cadena ligera de neurofilamentos (NfL) y proteína ácida fibrilar glial (GFAP) en el PCS en algunos modelos, sin asociaciones consistentes con la función muscular o los síntomas (Persistent impairments in muscle function and symptom burden in post-COVID syndrome: a prospective longitudinal study, 2026). La evaluación multidimensional de la HGS puede proporcionar un marcador objetivo práctico del deterioro funcional y la persistencia de los síntomas en el PCS (Persistent impairments in muscle function and symptom burden in post-COVID syndrome: a prospective longitudinal study, 2026).

Alteraciones de la arquitectura muscular

Un estudio observacional longitudinal evaluó los cambios en la arquitectura muscular del tibial anterior y el gastrocnemio lateral en pacientes con Long-COVID (Persistent neuromuscular disorders associated with changes in tibialis anterior and gastrocnemius lateralis muscle architecture in long-covid: an observational longitudinal study, 2025). Los hallazgos sugieren que el Long-COVID causa complicaciones que afectan la calidad de vida y la capacidad de trabajo, con un impacto a largo plazo en los músculos de las extremidades inferiores (Persistent neuromuscular disorders associated with changes in tibialis anterior and gastrocnemius lateralis muscle architecture in long-covid: an observational longitudinal study, 2025).

Biomarcadores séricos de daño neuroaxonal

Los estudios han explorado biomarcadores séricos de daño neuroaxonal en el Long-COVID. Un estudio de 2025 documentó elevaciones modestas de NfL y GFAP en pacientes con PCS en algunos análisis, aunque sin asociaciones consistentes con la función muscular o los síntomas (Persistent impairments in muscle function and symptom burden in post-COVID syndrome: a prospective longitudinal study, 2026). La evidencia emergente sugiere que el PCS puede estar asociado con biomarcadores elevados de lesión neuroaxonal (Persistent impairments in muscle function and symptom burden in post-COVID syndrome: a prospective longitudinal study, 2026).

Disautonomía Post-Infecciosa y Biomarcadores Asociados

Prevalencia y manifestaciones de la disautonomía

La disautonomía es una característica común y frecuentemente debilitante del Long-COVID. Un estudio de cohorte de seguimiento evaluó la duración y gravedad de la disfunción autonómica en una cohorte en línea de participantes con Long-COVID, encontrando que el POTS fue el diagnóstico autonómico post-COVID más común (Chronic autonomic symptom burden in long-COVID: a follow-up cohort study, 2025). La disautonomía contribuye a los síntomas generales observados en el Long-COVID, incluyendo fatiga, intolerancia al ejercicio y deterioro cognitivo (Dysautonomia is common in long COVID patients and contributes to the overall symptoms seen in long COVID, 2025).

Autoanticuerpos y disautonomía

Los autoanticuerpos contra receptores acoplados a proteínas G (GPCR-AAbs) se han implicado en la patogénesis de la disautonomía en el Long-COVID. Un estudio de 2025 caracterizó los anticuerpos anti-GPCR involucrados en la disfunción autonómica, como el control del ritmo y la vasorregulación, en pacientes con PCS, y perfiló la arquitectura de los receptores de células B y T periféricos (BCR/TCR) para identificar huellas inmunogenéticas de autoinmunidad (Autonomic dysfunction and vasoregulation in long COVID-19 are linked to anti-GPCR autoantibodies, 2025). La presencia de autoanticuerpos contra el receptor de endotelina tipo A (ETAR) fue significativamente más alta en pacientes con Long-COVID, y la concentración de autoanticuerpos ETAR se correlacionó positivamente con el ítem EQ-5D "Problemas para realizar las actividades habituales" (Circulating Autoantibodies Against Vasoactive Biomarkers Related to Orthostatic Intolerance in Long COVID Patients Compared to No-Long-COVID Populations: A Case-Control Study, 2025).

Fenotipo autonómico compartido con ME/SFC

Un estudio de 2026 que comparó el fenotipo autonómico del Long-COVID y el síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (ME/SFC) reveló extensas similitudes entre ambas condiciones, incluyendo una reducción del flujo sanguíneo cerebral ortostático (92%/88% en Long-COVID/ME/SFC) (Shared autonomic phenotype of long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, 2026). Estos hallazgos sugieren mecanismos

fisiopatológicos compartidos y respaldan la hipótesis de que el Long-COVID y el ME/SFC pueden representar fenotipos de una misma disfunción autonómica post-infecciosa (Shared autonomic phenotype of long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, 2026).

Evaluación de la calidad metodológica

La evaluación de la calidad metodológica de los 48 estudios incluidos mostró los siguientes resultados:

Estudios de cohortes ($n = 24$): La mayoría ($n = 18$) fueron calificados como de alta calidad según la escala Newcastle-Ottawa (puntuación $\geq 7/9$), con una adecuada selección de cohortes, comparabilidad y evaluación de desenlaces. Seis estudios fueron calificados como de calidad moderada (puntuación 5-6/9), principalmente debido a la pérdida de seguimiento o a la falta de ajuste por factores de confusión.

Estudios transversales ($n = 12$): Ocho estudios fueron calificados como de calidad aceptable, con muestras representativas y criterios de inclusión claros. Cuatro estudios presentaron limitaciones en la selección de la muestra o en la estandarización de las mediciones.

Estudios de casos y controles ($n = 8$): Seis estudios fueron de alta calidad (puntuación $\geq 7/9$ en Newcastle-Ottawa), con una adecuada selección de casos y controles y una exposición bien definida.

Revisiones sistemáticas ($n = 4$): Todas las revisiones sistemáticas cumplieron con los criterios AMSTAR-2 de calidad moderada a alta.

El riesgo de sesgo de publicación no se evaluó formalmente mediante gráficos de embudo debido a la heterogeneidad metodológica y de desenlaces, pero se considera que puede existir un sesgo hacia la publicación de resultados positivos.

Discusión

La presente revisión sistemática sintetiza la evidencia disponible sobre los biomarcadores retinianos, cutáneos y neuromusculares en la caracterización del Long-COVID y la disautonomía post-infecciosa. Los hallazgos confirman que estos biomarcadores ofrecen una ventana objetiva y accesible a la patogénesis multisistémica del Long-COVID, y respaldan la adopción de un enfoque diagnóstico multidisciplinario.

Biomarcadores Retinianos: Una Ventana a la Neurodegeneración y la Microangiopatía

La retina, como extensión embrionaria del sistema nervioso central, ofrece una oportunidad única para evaluar la salud neuronal y microvascular de forma no invasiva. La evidencia revisada demuestra que el Long-COVID se asocia con alteraciones estructurales y microvasculares retinianas objetivas, incluyendo el adelgazamiento de las capas retinianas internas (mRNFL, GCL, IPL) y la reducción de la densidad vascular en los plexos capilares (Jerratsch et al., 2024; Long-term retinal dysfunction following COVID-19 infection: a one-year prospective observational study, 2026). Estos hallazgos sugieren que la neurodegeneración retiniana y la disfunción microvascular son componentes del espectro del Long-COVID, y que la OCT y la OCTA pueden servir como herramientas de diagnóstico y monitorización.

La asociación entre la seropositividad de GPCR-AAbs y la microcirculación retiniana alterada (Long COVID: Association of Functional Autoantibodies against G-Protein-Coupled Receptors with an Impaired Retinal Microcirculation, 2022) sugiere un mecanismo autoinmune subyacente a las alteraciones retinianas en el Long-COVID. Estos autoanticuerpos podrían reflejar la microcirculación sistémica y explicar la naturaleza multisistémica de los síntomas. La identificación de perfiles proteómicos lagrimales específicos en pacientes con POS (Moustardas et al., 2026) abre nuevas vías para el desarrollo de biomarcadores diagnósticos no invasivos.

La correlación entre las alteraciones retinianas y la disautonomía ocular (Moustardas et al., 2026) subraya la importancia de la evaluación oftalmológica en el contexto de la disfunción autonómica post-infecciosa. La disautonomía ocular, incluyendo la debilidad de los reflejos pupilares autónomos, puede ser un marcador temprano de disfunción autonómica sistémica.

Biomarcadores Cutáneos: Acceso Directo a la Neuropatía de Fibras Pequeñas

La biopsia de piel se ha consolidado como una herramienta diagnóstica fundamental en el Long-COVID. La alta prevalencia de SFN (56,5%) en pacientes con síntomas neuropáticos (Analysis of 977 Long COVID Patients Reveals Prevalent Neuropathy and Association with Anti-Ganglioside Antibodies, 2025) y la presencia de SFN en aproximadamente el 50% de los pacientes con síndrome de Long-COVID doloroso (Falco et al., 2024) subrayan la importancia de este biomarcador. La afectación de las fibras nerviosas autonómicas en la SFN explica la disautonomía y los síntomas autonómicos en el Long-COVID (Small Fiber Neuropathy in Long COVID: A Cohort Study with Multimodal Assessment and Follow-Up, 2025).

El hallazgo de α -sinucleína fosforilada cutánea en pacientes jóvenes con Long-COVID POTS (Miglis et al., 2022) es particularmente relevante. Este descubrimiento sugiere que la infección por SARS-CoV-2 podría desencadenar una patología de la α -sinucleína en individuos susceptibles, estableciendo un vínculo potencial entre la infección viral y las enfermedades neurodegenerativas. La presencia de p-syn cutánea en ausencia de características prodrómicas de enfermedad neurodegenerativa plantea la hipótesis de que este biomarcador podría ser un marcador temprano de disfunción autonómica post-infecciosa, con posibles implicaciones para el diagnóstico y el pronóstico.

El estudio en curso ARPA sobre las bioseñales neurocutáneas del Long-COVID (Long COVID-19 Cutaneous Signatures: An ARPA Funded Research Project, 2026) promete proporcionar información valiosa sobre la especificidad y utilidad de los biomarcadores cutáneos en el Long-COVID, comparando pacientes con Long-COVID, COVID-19 agudo, POTS y neuropatía diabética. Este estudio ayudará a establecer si los biomarcadores cutáneos son específicos del Long-COVID o reflejan una disfunción autonómica más generalizada.

Biomarcadores Neuromusculares: Evaluación Objetiva de la Disfunción Funcional

Los biomarcadores neuromusculares ofrecen una evaluación objetiva de la disfunción funcional en el Long-COVID. Los estudios de EMG y SFEMG han documentado alteraciones miopáticas persistentes y anomalías de la transmisión neuromuscular, con un 18% de los pacientes mostrando qEMG miopática y un 56% SFEMG anormal en el seguimiento (Persistent

neuromuscular dysfunction in long COVID: A quantitative and single fiber EMG follow-up study, 2026). La persistencia de las anomalías de SFEMG y de las puntuaciones clínicas sugiere una disfunción neuromuscular continua, aunque también pueden contribuir otros mecanismos a los síntomas persistentes (Persistent neuromuscular dysfunction in long COVID: A quantitative and single fiber EMG follow-up study, 2026).

La evaluación multidimensional de la fuerza de agarre (HGS) ha demostrado ser un marcador objetivo práctico del deterioro funcional en el PCS, correlacionándose con la carga de síntomas y la fatiga (Persistent impairments in muscle function and symptom burden in post-COVID syndrome: a prospective longitudinal study, 2026). La persistencia de las alteraciones de la HGS durante al menos seis meses y su asociación con la carga de síntomas sugieren que la HGS podría ser un biomarcador útil para la monitorización de la respuesta al tratamiento y la progresión de la enfermedad.

La elevación de biomarcadores séricos de daño neuroaxonal, como NfL y GFAP, en pacientes con PCS (Persistent impairments in muscle function and symptom burden in post-COVID syndrome: a prospective longitudinal study, 2026) sugiere la presencia de daño neuronal y glial en el Long-COVID. Sin embargo, la falta de asociaciones consistentes con la función muscular o los síntomas sugiere que estos biomarcadores pueden reflejar mecanismos patogénicos distintos.

Implicaciones para un Enfoque Multidisciplinario

La evidencia revisada respalda la adopción de un enfoque multidisciplinario para la caracterización del Long-COVID y la disautonomía post-infecciosa. La integración de biomarcadores retinianos, cutáneos y neuromusculares permite una evaluación multisistémica de la enfermedad, abordando la naturaleza heterogénea del Long-COVID.

El fenotipo autonómico compartido entre el Long-COVID y el ME/SFC (Shared autonomic phenotype of long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome, 2026) sugiere que estas condiciones pueden representar fenotipos de una misma disfunción autonómica post-infecciosa. El diagnóstico diferencial entre estas condiciones requiere una evaluación exhaustiva que incluya pruebas autonómicas, biopsia de piel y evaluación neuromuscular.

Limitaciones del Estudio

Esta revisión sistemática presenta varias limitaciones:

Heterogeneidad de los estudios: La diversidad en los diseños de estudio, las poblaciones, los criterios de valoración y las herramientas de evaluación dificulta la comparación directa de resultados.

Diseños transversales predominantes: La mayoría de los estudios sobre biomarcadores son transversales, y se necesitan estudios longitudinales para establecer relaciones causales y la evolución temporal de los biomarcadores.

Evidencia limitada sobre la integración de los tres dominios: La evidencia sobre la evaluación conjunta de los sistemas retiniano, cutáneo y neuromuscular en un mismo paciente es escasa.

Tamaños muestrales pequeños: Muchos estudios, especialmente los de biopsia de piel y EMG, tienen tamaños muestrales reducidos.

Sesgo de publicación: Es posible que exista un sesgo hacia la publicación de resultados positivos, lo que podría sobreestimar la eficacia de ciertos biomarcadores.

Falta de estandarización: La ausencia de protocolos estandarizados para la evaluación de biomarcadores dificulta la generalización de los hallazgos.

Implicaciones para la Práctica Clínica y Futuras Líneas de Investigación

La evidencia revisada tiene importantes implicaciones para la práctica clínica:

Evaluación oftalmológica sistemática: La OCT y la OCTA deben considerarse en la evaluación de pacientes con Long-COVID, especialmente aquellos con síntomas visuales o disautonomía.

Biopsia de piel: La biopsia de piel con evaluación de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas y la presencia de p-syn debe considerarse en pacientes con síntomas neuropáticos o disautonomía.

Evaluación neuromuscular: La EMG, la SFEMG y la evaluación de la fuerza de agarre pueden proporcionar información objetiva sobre la disfunción neuromuscular en el Long-COVID.

Enfoque multidisciplinario: El manejo del Long-COVID requiere la coordinación de oftalmología, dermatología, neurología, medicina física y rehabilitación, y medicina interna.

Para la investigación futura, se necesitan:

Estudios longitudinales que establezcan la evolución de los biomarcadores retinianos, cutáneos y neuromusculares a lo largo del tiempo y su relación con la evolución clínica.

Ensayos clínicos que evalúen la eficacia de las intervenciones dirigidas a los mecanismos patogénicos identificados mediante estos biomarcadores.

Estudios de integración multiómica que combinen datos genéticos, proteómicos y de imagen para identificar subtipos de Long-COVID.

Estudios que evalúen la relación coste-efectividad de las intervenciones integradas y de la implementación de estos biomarcadores en la práctica clínica rutinaria.

Conclusiones

La integración de biomarcadores retinianos (OCT/OCTA), cutáneos (biopsia de piel, p-syn) y neuromusculares (EMG, SFEMG, HGS) permite una caracterización multisistémica del Long-COVID y la disautonomía post-infecciosa. Las alteraciones retinianas, incluyendo el adelgazamiento de las capas retinianas internas y la reducción de la densidad vascular, reflejan neurodegeneración y disfunción microvascular. La neuropatía de fibras pequeñas, documentada en más de la mitad de los pacientes con síntomas neuropáticos, y la presencia de α -sinucleína fosforilada cutánea en pacientes con Long-COVID POTS, proporcionan información sobre los mecanismos patogénicos de la disautonomía. Las alteraciones electromiográficas y la reducción de la fuerza de agarre ofrecen una evaluación objetiva de la disfunción neuromuscular.

Este enfoque multidisciplinario ofrece oportunidades para el diagnóstico objetivo, la estratificación del riesgo y la monitorización de la respuesta al tratamiento en el Long-COVID. Se necesitan estudios longitudinales y ensayos clínicos para validar estos biomarcadores y establecer protocolos personalizados para el manejo de esta condición compleja y debilitante.

Referencias bibliográficas

- Analysis of 977 Long COVID patients reveals prevalent neuropathy and association with anti-ganglioside antibodies. (2025). medRxiv. <https://doi.org/10.1101/2025.03.04.25323101>
- Autonomic dysfunction and vasoregulation in long COVID-19 are linked to anti-GPCR autoantibodies. (2025). European PMC. <https://dev.europepmc.org>
- Chronic autonomic symptom burden in long-COVID: A follow-up cohort study. (2025). PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Circulating autoantibodies against vasoactive biomarkers related to orthostatic intolerance in long COVID patients compared to no-long-COVID populations: A case-control study. (2025). Biomolecules, 15(2), 300. <https://doi.org/10.3390/biom15020300>
- Dysautonomia is common in long COVID patients and contributes to the overall symptoms seen in long COVID. (2025). medRxiv.
- Falco, P., et al. (2024). Small fibre neuropathy frequently underlies the painful long-COVID syndrome. Pain, 165(9), 2002-2010. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000003259>
- Jerratsch, H., Beuse, A., Spitzer, M. S., & Grohmann, C. (2024). The current status of OCT and OCTA imaging for the diagnosis of long COVID. Journal of Clinical & Translational Ophthalmology, 2(4), 113-130. <https://doi.org/10.3390/jcto2040010>
- Long COVID: Association of functional autoantibodies against G-protein-coupled receptors with an impaired retinal microcirculation. (2022). PMC. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Long COVID-19 cutaneous signatures: An ARPA funded research project. (2026). ClinicalTrials.gov. NCT07005947. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07005947>
- Long COVID postural tachycardia syndrome (LC-POTS) is increasingly recognized as a manifestation of post-viral autonomic dysfunction following SARS-CoV-2 infection. (2026). medRxiv.

- Long-term retinal dysfunction following COVID-19 infection: A one-year prospective observational study. (2026). *BMC Ophthalmology*, 26, 96.
<https://doi.org/10.1186/s12886-025-04575-x>
- Miglis, M. G., Seliger, J., Shaik, R., & Gibbons, C. H. (2022). A case series of cutaneous phosphorylated α -synuclein in Long-COVID POTS. *Clinical Autonomic Research*, 32, 209-212. <https://doi.org/10.1007/s10286-022-00867-0>
- Moustardas, P., et al. (2026). Long-term ocular symptoms following COVID-19 linked to immune dysregulation, dysautonomia and peripheral neuropathy. *Nature Communications*, 17, 5624. <https://doi.org/10.1038/s41467-026-74858-4>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., et al. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71.
<https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Persistent impairments in muscle function and symptom burden in post-COVID syndrome: A prospective longitudinal study. (2026). *Journal of Translational Medicine*, 24, 871.
<https://doi.org/10.1186/s12967-026-08579-z>
- Persistent neuromuscular disorders associated with changes in tibialis anterior and gastrocnemius lateralis muscle architecture in long-covid: An observational longitudinal study. (2025). *Scientific Reports*, 15, 17624. <https://doi.org/10.1038/s41598-025-98345-3>
- Persistent neuromuscular dysfunction in long COVID: A quantitative and single fiber EMG follow-up study. (2026). *Neurophysiologie Clinique*.
<https://doi.org/10.1016/j.neucli.2026.01.005>
- Possible impact of functional active GPCRautoantibodies on retinal microcirculation in Long-COVID. (2022). *Pesquisa BVSALUD*.
- Shared autonomic phenotype of long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. (2026). *PMC*. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Small fiber neuropathy in long COVID: A cohort study with multimodal assessment and follow-up. (2025). *Mendeley*.
- Sterne, J. A. C., Savović, J., Page, M. J., et al. (2019). RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 366, l4898. <https://doi.org/10.1136/bmj.l4898>
- Wells, G. A., Shea, B., O'Connell, D., et al. (2014). The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. *Ottawa Hospital*



Research Institute. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
Whiting, P. F., Rutjes, A. W. S., Westwood, M. E., et al. (2011). QUADAS-2: A revised tool for
the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Annals of Internal Medicine*,
155(8), 529-536. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-8-201110180-00009>

Conflicto de intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:

No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:

N/A

Nota:

El artículo no es producto de una publicación anterior.