

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



Evaluación del efecto del *long-COVID* en el grado de actividad física y fragilidad de los pacientes tras infección grave por SARS-CoV-2

Estudio con investigación en pacientes

AUTOR: Puig Aznar, Pablo

TUTOR: García Abellán, Javier

Departamento y Área: Unidad Enfermedades Infecciosas, Hospital General de Elche

Curso Académico: 2022-2023

Convocatoria: Mayo 2023





ÍNDICE



ÍNDICE

Tabla de contenido

1. RESUMEN	7
2. INTRODUCCIÓN.....	13
3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	17
4. MATERIAL Y MÉTODOS	21
4.1 Diseño del estudio	23
4.2 Población del estudio.....	23
4.3. Registro de los datos	24
4.4 Análisis estadístico.....	26
4.5 Consideraciones éticas	27
5. RESULTADOS.....	28
5.1 Características basales de los pacientes	30
5.2 Biomarcadores biológicos al ingreso	32
5.3 Resultados de actividad física y fragilidad	33
5.3.1 Actividad física medida por cuestionario YPAS	34
5.3.2 Fragilidad medida por escala de Frail y Fried.....	36
6. DISCUSIÓN.....	39
7. CONCLUSIONES.....	43
8. BIBLIOGRAFÍA	46
9. ANEXO: TABLAS Y GRÁFICAS	50





1. RESUMEN



Objetivos: Existe escasa información acerca de la influencia del síndrome de COVID persistente o *long-COVID* en el grado de actividad física y en el desarrollo de fragilidad a largo plazo de los pacientes hospitalizados por infección grave por SARS-CoV-2. Nuestro objetivo principal fue analizar el nivel de actividad física y el grado de fragilidad a largo plazo que presentan los pacientes diagnosticados de *long-COVID* y compararlo con pacientes de características similares recuperados y asintomáticos tras el ingreso.

Métodos: Se realizó un estudio transversal en pacientes en seguimiento en consulta de post-COVID, que estuvieron ingresados en el Hospital General Universitario de Elche por COVID-19. Entre todos los pacientes en seguimiento, se seleccionó aleatoriamente un grupo de pacientes diagnosticados de COVID persistente y se comparó con otro grupo de pacientes asintomáticos con características similares, pareados por edad, sexo, comorbilidad y severidad de la COVID-19 mediante Propensity Score. Para evaluar la persistencia de los síntomas, a los 3 meses del alta se programó una visita telemática donde se contactó con los pacientes para evaluar la persistencia y la intensidad de síntomas generales, neuropsiquiátricos, respiratorios y gastrointestinales mediante entrevista clínica y revisión de historial clínico, evaluándose la intensidad de los síntomas en leves, moderados o graves. Se definió COVID persistente o *long-COVID* de acuerdo a los criterios establecidos por la OMS, como la persistencia de síntomas más allá de los 3 meses, con una duración de al menos 2 meses y sin una causa alternativa, tras una infección por SARS-CoV-2. Para evaluar la actividad física se empleó el cuestionario validado Y-PAS, obteniéndose el nivel de actividad física y el gasto energético, y para el grado de fragilidad se emplearon dos escalas, la escala de fragilidad de Frail y la de Fried.

Resultados: Se incluyeron 262 pacientes de la consulta post-COVID, 131 con diagnóstico de *long-COVID* y otros 131 asintomáticos, con una recuperación completa. Del grupo de COVID persistente, 104 (79.4%) completaron las encuestas de actividad física y fragilidad, y 90 (68.7%) lo hicieron en el grupo de los asintomáticos. Los síntomas más frecuentes y de mayor intensidad en el grupo de *long-COVID* fueron los generales y respiratorios seguidos de los neuropsiquiátricos. Los pacientes del grupo de COVID persistente presentaron un mayor gasto energético (mediana de gasto energético 4637,69 kcal/semana en grupo de recuperados vs 6472,09 kcal/semana en grupo *long-COVID* [p 0.006]), sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al índice global de actividad física entre ambos grupos. En cuanto al desarrollo de fragilidad, se observaron diferencias significativas, con mayores niveles de fragilidad y prefragilidad en el grupo de *long-COVID* frente al grupo de pacientes recuperados (escala de Frail 12% de pacientes frágiles en el grupo COVID persistente vs 9% en el grupo de pacientes recuperados [p 0.031]; escala de Fried: 39% de pacientes frágiles en el grupo *long-COVID* vs 26% en el grupo de pacientes recuperados [p 0.039]).

Conclusiones: Una proporción apreciable de pacientes diagnosticados de *long-COVID* presenta fenotipos de prefragilidad y fragilidad a largo plazo, con un mayor nivel de gasto energético. No se ha observado asociación entre el índice global de actividad física y el diagnóstico de *long-COVID*.

Palabras clave: *Long-COVID*, COVID persistente, actividad física, fragilidad, post-COVID.

Objectives: There is little information about the influence of persistent or long-COVID COVID syndrome on the degree of physical activity and the development of long-term fragility in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. Our main objective was to analyze the level of physical activity and the degree of long-term fragility presented by long-COVID-diagnosed patients and compare it with patients with similar characteristics recovered and asymptomatic after admission.

Methods: A transversal study was conducted in follow-up patients in post-COVID consultation, who were admitted to the General University Hospital of Elche for COVID-19. Among all follow-up patients, a group of patients diagnosed with persistent COVID was randomly selected and compared with another group of asymptomatic patients with similar characteristics, matched by age, sex, comorbidity and severity of Covid-19 by Propensity Score. To evaluate the persistence of symptoms, a telematic visit was scheduled at the 3 months of the discharge, where patients were contacted to assess the persistence and intensity of general, neuropsychiatric, respiratory and gastrointestinal symptoms through clinical interview and clinical history review, evaluating the intensity in mild, moderate or severe symptoms.

Persistent COVID or long-COVID was defined according to WHO criteria, as the persistence of symptoms beyond 3 months, with a duration of at least 2 months and without an alternative cause, after an infection with SARS-CoV-2. To evaluate physical activity, the validated Y-PAS questionnaire was used, obtaining the level of physical activity and energy expenditure, and two scales were used for the degree of fragility, the Frail scale and the Fried scale.

Results: 262 patients from the post-COVID consultation were included, 131 with long-Covid diagnosis and another 131 asymptomatic, with complete recovery. Of the persistent COVID group, 104 (79.4%) completed physical activity and fragility surveys, and 90 (68.7%) did so in the asymptomatic group. The most frequent and most intense symptoms in the long-COVID group were general and respiratory followed by neuropsychiatric.

Patients in the persistent COVID group had higher energy expenditure (median energy spending 4637,69 kcal/week in the recovering group versus 6472,09 kcal / week in the long-COVID Group [p 0.006]), however, no statistically significant differences were observed in the overall index of physical activity between the two groups. As for the development of fragility, significant differences were observed, with higher levels of frailty and prefragility in the long-COVID group versus the recovered patient group (Frail scale of 12% of fragile patients in the persistent COVID Group versus 9% in the recovery patient group [p 0.031]; Fried scale: 39% of Fragile Patients in the Long-Covid group vs 26% in recovering patients [p 0,039]).

Conclusions: An appreciable proportion of patients diagnosed with long-COVID present phenotypes of long-term prefragility and fragility, with a higher level of energy expenditure. No association has been observed between the overall index of physical activity and the diagnosis of long-COVID.

Key words: Long-COVID, persistent COVID, physical activity, fragility, post-Covid.

2. INTRODUCCIÓN





Durante los últimos tres años, la pandemia COVID-19 ha supuesto un impacto sanitario, económico y social sin precedentes recientes, con más de 762 millones de casos y cerca de 7 millones de muertes notificadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) [1,2]. El impacto de la vacunación junto con el avance en prevención y atención de pacientes con enfermedad moderada-severa ha permitido controlar el avance de la pandemia, apareciendo nuevos horizontes en la asistencia de los pacientes afectados por esta enfermedad. [3,4]

A día de hoy, existe evidencia creciente de que un importante porcentaje de pacientes que han superado la fase aguda de la COVID-19 persisten con síntomas pasados semanas y meses, lo que se conoce como síndrome de COVID persistente o *long-COVID*. [5,6]

El *long-COVID* ha sido definido por la OMS como “aquella condición que ocurre en individuos con una historia de infección por SARS-CoV-2 confirmada o probable, que presentan síntomas más allá de 3 meses desde el inicio de la infección, con una duración de al menos 2 meses de estos, que no pueden ser explicados por diagnósticos alternativos. Los síntomas más comunes incluyen fatiga, dificultad respiratoria y deterioro cognitivo (junto con otros síntomas variados) que generalmente suponen un gran impacto a nivel funcional para los pacientes. Los síntomas pueden ser de nueva aparición tras la recuperación de la fase aguda o persistir desde el inicio de la enfermedad. Además, pueden fluctuar en calidad y cantidad de forma intermitente o recurrir en el tiempo, tras un periodo de mejora”. [7]. Este síndrome de COVID persistente no se encuentra ligado exclusivamente a pacientes con mayor grado de secuelas secundarias a la infección aguda de mayor

severidad. De hecho, las secuelas secundarias a la infección aguda del SARS-CoV-2 son más frecuentes en varones de edad avanzada con diversas comorbilidades, que han precisado atención en Unidades de Cuidados Intensivos; mientras que el *long-COVID* aparece más frecuentemente en mujeres de mediana edad, sin presencia de comorbilidad [8,9].

La organización y atención de las necesidades sanitarias de dichos pacientes con persistencia de síntomas está suponiendo un auténtico reto para las autoridades sanitarias competentes y el impacto que este síndrome y sus problemas derivados pueden acarrear, es aún desconocido. [10,11]

El posible impacto del COVID persistente en el grado de actividad física y en el desarrollo de fragilidad de estos pacientes es aún poco conocido. Según la OMS, la fragilidad se define como “declive progresivo de los sistemas fisiológicos que resulta en una reducción de la capacidad intrínseca”.

Hasta ahora los datos que disponemos en la literatura sobre la repercusión en actividad física y en fragilidad son escasos y muestran datos contradictorios. Mientras algunos estudios destacan la repercusión negativa en fuerza muscular, capacidad respiratoria, y capacidad física con repercusión en la calidad de vida [12], siendo mayor, cuanto mayor nivel de condición física previa presentasen los pacientes [13]; otros estudios reflejan datos contrarios, sin evidenciar efecto negativo en el nivel de actividad física [14].

3. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS





Tal y como hemos comentado con anterioridad, el posible impacto del *long-COVID* en el grado de actividad física y en el desarrollo de fragilidad de estos pacientes es aún poco conocido y los datos disponibles en la literatura son escasos y contradictorios.

Nuestra hipótesis para el estudio fue que algunos pacientes con COVID-19 continúan con síntomas a largo plazo a partir de los 3 meses (*long-COVID*). Los pacientes con síntomas persistentes pueden tener niveles de actividad física y fragilidad diferenciales en comparación con los pacientes recuperados por completo.

Por este motivo, el objetivo general del estudio fue analizar la repercusión del diagnóstico de COVID persistente en el nivel de actividad física que presentan los pacientes tras la hospitalización por infección por SARS-CoV-2, mediante un cuestionario validado por el Ministerio de Sanidad (Cuestionario de Actividad Física de Yale, Y-PAS) [15] y en el nivel de fragilidad mediante dos escalas validadas (Encuesta de fragilidad de Fried y de Frail). [16]

Los objetivos específicos fueron:

- Caracterizar el gasto energético y el índice de actividad física en los pacientes con *long-COVID* y en los pacientes recuperados.
- Evaluar el nivel de prefragilidad en el grupo de pacientes con COVID persistente y en el grupo de pacientes recuperados.

Los objetivos complementarios fueron:

- Caracterizar la presentación clínica inicial de la COVID-19 y los niveles de biomarcadores inflamatorios y protrombóticos plasmáticos durante la fase aguda de la enfermedad en ambos grupos (pacientes con *long-COVID* y pacientes recuperados).
- Evaluar las características demográficas, las comorbilidades y el % de vacunación al ingreso en ambos grupos (pacientes con COVID persistente y pacientes recuperados).



4. MATERIAL Y MÉTODOS





4.1 Diseño del estudio

Estudio transversal de pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 en seguimiento en consultas externas de post-COVID de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital General Universitario de Elche (Alicante).

4.2 Población del estudio

Todos los pacientes ingresados en el Hospital General Universitario de Elche por COVID-19 son incluidos al alta en un programa de seguimiento post-COVID en consultas externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas. Entre todos estos pacientes se seleccionaron de forma aleatoria un grupo de pacientes diagnosticados de *long-COVID*, según la definición de la OMS (persistencia de síntomas a los 3 meses tras el inicio de infección por SARS-CoV-2, con una duración de al menos 2 meses, no explicados por otra causa que los justifique) y se compararon con un grupo de pacientes asintomáticos con características similares, pareados por edad, sexo, comorbilidad (índice de Charlson) y severidad de la COVID-19, mediante Propensity Score.

Todos los pacientes incluidos en el estudio presentaron una infección grave por SARS-CoV-2, que requirió ingreso hospitalario, confirmada microbiológicamente en la mayoría de los casos mediante la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (PCR) o mediante antígeno SARS-CoV-2, a partir de muestras de hisopos nasofaríngeos. Se excluyeron los pacientes de los que no se disponía de un conjunto mínimo de datos clínicos en el seguimiento y los que rechazaron participar en el estudio. El tamaño muestral seleccionado fue de 262 pacientes, 131 en el grupo de pacientes con persistencia de síntomas a los 3 meses (grupo de COVID persistente) y 131 en el grupo de pacientes asintomático (grupo con recuperación completa).

Antes de iniciar el estudio, la investigación fue aprobada por la Oficina de Investigación Responsable, obteniendo el Certificado de Capacitación. A todos los sujetos con los que se contactó, previo al inicio de la lectura de los cuestionarios, se les informó, se les invitó y se les solicitó su consentimiento de forma oral para participar en el estudio.

4.3. Registro de los datos

Los pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital General de Elche fueron manejados de acuerdo con un protocolo hospitalario local consistente en la recolección estandarizada de variables clínicas, demográficas y de muestras de sangre para el análisis de biomarcadores.

Una vez dados de alta, el seguimiento se centralizaba a nivel ambulatorio en consultas externas de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.

A los 3 meses del alta se programaba una visita telemática donde se contactaba con los pacientes para evaluar la persistencia y la intensidad de síntomas generales (astenia, mialgias, cefalea, sudoración, anosmia, ageusia, alopecia), neuropsiquiátricos (depresión y ansiedad, pérdida de memoria), respiratorios (tos, disnea, expectoración, dolor de garganta, congestión nasal) y gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal) mediante entrevista clínica y revisión de historial clínico (visitas a Urgencias y a Atención Primaria). Cada una de las esferas de síntomas analizadas se clasificaron según su intensidad en síntomas leves, moderados o graves, a criterio del evaluador tras la entrevista clínica.

Se clasificaron a los paciente en el grupo de *long-COVID*, si presentaban síntomas más allá de los 3 meses del inicio de una infección por SARS-CoV-2, con una duración

mayor de 2 meses y que no podían ser explicados por diagnósticos alternativos, tal y como definió la OMS, el síndrome de COVID persistente o *long-COVID*.

La variable principal del estudio, el grado de actividad física y de fragilidad, se ha evaluado de forma transversal durante el mes de enero de 2023, con una mediana de días desde el alta hasta la realización de la encuesta de 724 días (529-760) en grupo de COVID persistente y 700 días (384-738) en el grupo de pacientes asintomáticos. Los datos se han obtenido por vía telefónica, con enmascaramiento del entrevistador sobre el grupo al que pertenecía cada paciente, mediante la realización de 3 encuestas validadas, el cuestionario YPAS, la escala de fragilidad de Frail y la escala de fragilidad de Fried.

Se recogió además el peso para el cálculo del gasto energético en MET semanales (Equivalente Metabólico, 1kcal/kg/hora).

Las variables secundarias analizadas fueron las comorbilidades y las variables demográficas-clínicas, tales como sexo, edad, gravedad de la infección por SARS-CoV-2 según la escala de severidad de la OMS y la duración de los síntomas antes del ingreso hospitalario. También se evaluó el % de vacunación antes del ingreso.

El cuestionario Y-PAS, validado y recomendado por la OMS, es un cuestionario de evaluación de la actividad física desarrollado por la Universidad de Yale, inicialmente destinado para pacientes con patología pulmonar crónica [15]. El cuestionario se divide en dos fases, la primera de ellas es una sección cuantitativa en la que se cuantifica la actividad física que desempeña el paciente durante una semana de un mes típico. Los ítems evaluados en esta primera sección son actividades domésticas, laborales, de ocio, deportivas y de cuidado de otras personas. La segunda fase del cuestionario mide el grado de intensidad de la

actividad física, de forma subjetiva por el paciente, mediante su percepción particular.

Para evaluar la fragilidad se emplearon dos encuestas validadas, mediante las que se analizó el grado de disminución de la reserva funcional y de la resistencia a estresores responsable de la vulnerabilidad del paciente.

La primera es la escala de fragilidad de Fried, que mide el fenotipo de fragilidad del paciente mediante el análisis de 5 ítems, la pérdida de peso, la sensación de baja energía y resistencia, la pérdida de fuerza prensora, la pérdida de velocidad de la marcha y el bajo nivel de actividad física. Dependiendo de las respuestas a los ítems del paciente, la puntuación se mide 0 a 5 siendo 0 la ausencia de fragilidad o estado vigoroso; 1-2 paciente pre-frágil y 3-5 paciente frágil.

La segunda escala, de Frail, también se emplea para estimar la fragilidad y el estado de vulnerabilidad a desenlaces adversos, mediante otros 5 ítems, presencia de fatiga, falta de resistencia, escasa deambulación, presencia de otras enfermedades y pérdida de peso. En este caso, los resultados obtenidos corresponden a 0: paciente robusto; 1-2 paciente pre-frágil; y 3-5: paciente frágil [16].

4.4 Análisis estadístico

Mediante Propensity Score se seleccionaron pacientes de características similares a los pacientes con *long-COVID*, pareados por edad, sexo, comorbilidad y gravedad de la enfermedad COVID-19 según la escala de la OMS. Las variables continuas se expresan como mediana \pm percentiles 25 y 75 (Q1, Q3), y las variables categóricas como porcentajes. Se utilizó la prueba de Wilcoxon o la t de Student para comparar variables continuas, y la prueba de chi-cuadrado o exacta de Fisher para la comparación de variables categóricas entre grupo de *long-COVID* y grupo de

pacientes recuperados. Las covariables con un valor de $p < 0,05$ en la comparación univariante entre grupos, a pesar del Propensity Score, se incluyeron en análisis multivariados. El análisis estadístico se realizó utilizando R-project versión 3.6.2.

4.5 Consideraciones éticas

Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios de Buenas Prácticas Clínicas y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (actualización de Tokio 2004).



5. RESULTADOS





5.1 Características basales de los pacientes

Para este estudio se seleccionaron 262 pacientes de la consulta post-COVID, 131 con síntomas persistentes diagnosticados de COVID persistente (grupo *long-COVID*) y otros 131 asintomáticos, con una recuperación completa (grupo recuperados).

De los 131 pacientes del grupo *long-COVID*, 104 (79.4%) completaron la encuesta de actividad física y fragilidad, mientras que de los otros 131 asintomáticos, 90 (68.7%) lo hicieron.

Las características de los 131 pacientes de cada grupo se detallan en la Tabla 1.

La mediana de edad fue de 58 años vs 59 años, en el grupo *long-COVID* y en el grupo de recuperados, respectivamente. El 47% y el 49% eran hombres, presentando alguna comorbilidad el 61% y 64%, respectivamente.

Al ingreso, según la escala de severidad de la OMS, ambos grupos presentaron una mediana de severidad de 4, con un número de días de estancia hospitalaria del ingreso similares (5 días) y con un número de días de síntomas antes del ingreso también similares (6 días).

Ni sexo, edad, comorbilidad por escala Charlson, ni gravedad de enfermedad por escala de la OMS mostraron diferencias estadísticamente significativas debido a que los pacientes fueron seleccionados y emparejados según esas variables mediante un Propensity Score, lo que nos indica que la selección y reparto de los pacientes en ambos grupos han sido adecuados.

En cuanto al nivel de vacunación previo al ingreso, se observaron diferencias estadísticamente significativas, con un 27% en el grupo de recuperación completa vs 14% en el grupo de *long-COVID* [p 0.014].

Los síntomas más frecuentes y de mayor intensidad en el grupo de COVID persistente fueron los generales y respiratorios seguidos de los neuropsiquiátricos.

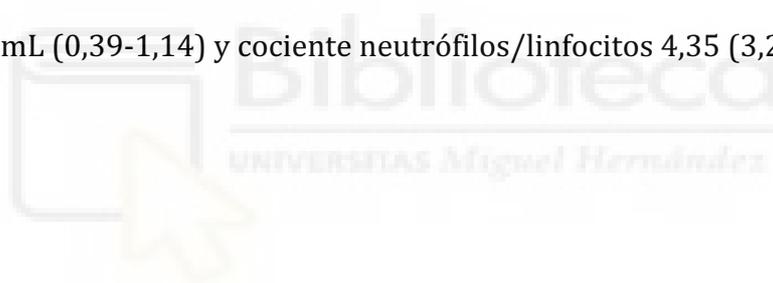
Tabla 1. Características basales de los pacientes.

	Persistencia de síntomas a los tres meses (<i>long-COVID</i>)				p - valor
	Sí		No		
Pacientes, n°	131		131		-
Sexo	-	-	-	-	-
Hombre	61	(47%)	64	(49%)	0.788
Mujer	70	(53%)	67	(51%)	0.798
Edad	58	(52, 71)	59	(49, 70)	0.876
Fumador	9	(7%)	6	(5%)	0.595
Índice Comorbilidad de Charlson	2	(0, 3)	2	(0, 3)	0.943
Cualquier comorbilidad	80	(61%)	84	(64%)	0.761
Enf. Cardiovascular	25	(19%)	30	(23%)	0.565
Hipertensión	51	(39%)	45	(34%)	0.490
Diabetes	20	(15%)	16	(12%)	0.573
EPOC	4	(3%)	7	(5%)	0.537
Escala de severidad de COVID-19 de la OMS, mediana	4	(3, 4)	4	(4, 4)	0.500
Escala de severidad de COVID-19 de la OMS	-	-	-	-	0.781
3	37	(28%)	32	(24%)	-
4	92	(70%)	97	(74%)	-
5	2	(2%)	2	(2%)	-
6	0	(0)	0	(0)	-
7	0	(0)	0	(0)	-
Duración estancia hospitalaria	5	(3, 8)	5	(4, 7)	0.733
Duración de síntomas antes del ingreso	6	(3, 8)	6	(4, 7)	0.687
Marcadores inflamatorios:	-	-	-	-	-
PCR	37.3	(17, 89.5)	47	(20, 89.7)	0.498
IL6	25.6	(8.5, 124.5)	48.5	(18.6, 169.6)	0.022
Ferritina	244	(136.5, 546.5)	244	(126.5, 482)	0.682
Dímero D	0.59	(0.37, 0.98)	0.68	(0.39, 1.14)	0.239
Cociente neutrófilos/linfocitos	4.16	(2.72, 6.78)	4.35	(3.22, 6.38)	0.553
IgG-Spike anti SARS-CoV-2	10.5	(4.8, 225.8)	25.8	(4.8, 248.2)	0.140
Vacunación antes de ingreso	18	(14%)	35	(27%)	0.014

5.2 Biomarcadores biológicos al ingreso

Respecto a los marcadores inflamatorios y protrombóticos, solo hallamos diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IL-6 al ingreso, siendo mayores en el grupo de recuperación completa [48,5 pg/ml (18,5-169,6) vs 25,6 (8,5-124,5) [p-valor 0,022]].

El resto de biomarcadores (proteína C reactiva, ferritina, dímero D y cociente neutrófilos linfocitos) no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. Los valores medios fueron en el grupo de persistencia de síntomas de PCR 37,3 mg/L (17-89,5), ferritina 244 ng/mL (136,5-546,5), Dímero D 0,59 microg/mL (0,37-0,98) y cociente neutrófilos/linfocitos 4,16 (2,72-6,78) y en el grupo sin persistencia, PCR 47 mg/L (20-89,7), ferritina 244 ng/mL (126,5-482), Dímero D 0,68 microg/mL (0,39-1,14) y cociente neutrófilos/linfocitos 4,35 (3,22-6,38).



5.3 Resultados de actividad física y fragilidad

Tabla 2. Resultados del grado de actividad física y fragilidad, de acuerdo con la persistencia de síntomas más allá de tres meses (*long-COVID*).

	Persistencia de síntomas a los tres meses (<i>long-COVID</i>)				p - valor
	Sí		No		
Pacientes, n°	131		131		-
Gasto energético	6472.1	(3807.9 - 9041.1)	4637.7	(2322.8 - 7127.6)	0.006
Índice de actividad física	62	(33.5 - 87.3)	58	(36 - 79)	0.497
Escala Frail	-	-	-	-	0.031
0	24	(18%)	40	(31%)	-
1	35	(27%)	21	(16%)	-
2	30	(23%)	17	(13%)	-
3	10	(8%)	7	(5%)	-
4	5	(4%)	5	(4%)	-
5	0	(0)	0	(0)	-
Escala Fried	-	-	-	-	0.039
0	14	(11%)	27	(21%)	-
1	14	(11%)	14	(11%)	-
2	24	(18%)	14	(11%)	-
3	20	(15%)	11	(8%)	-
4	21	(16%)	20	(15%)	-
5	11	(8%)	4	(3%)	-
N° días (ingreso - fecha encuesta)	724	(529, 760)	700	(384, 738)	0.005

5.3.1 Actividad física medida por cuestionario YPAS

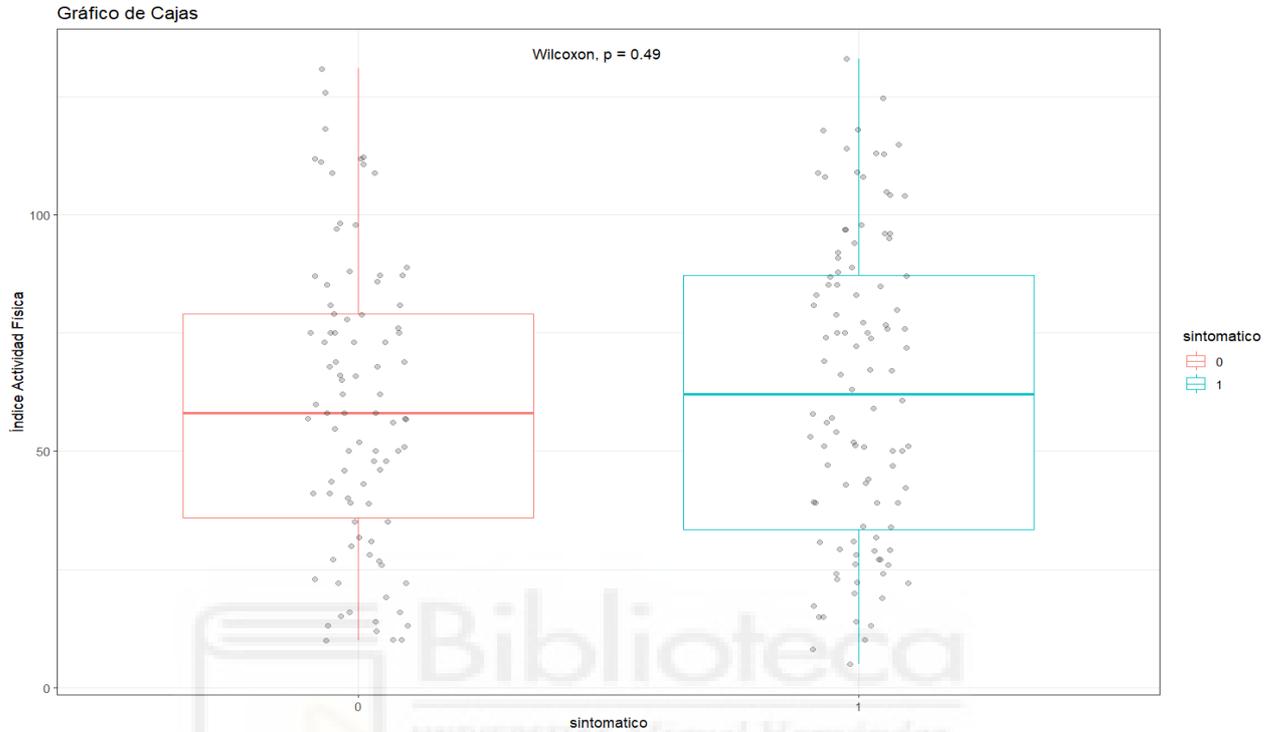
Tal y como muestra la Figura 1, se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al nivel gasto energético entre ambos grupos. La mediana de gasto energético fue de 4637,69 kcal/semana (3807,9-9041,1) vs 6472,09 kcal/semana (3807,9-9041,1) en el grupo de recuperados frente al grupo de *long-COVID* [p 0.006].

No se observaron diferencias en el índice global de actividad física de ambos grupos, siendo la media de 58 en el caso de los pacientes recuperados y de 62 en el caso del grupo *long-COVID* [p 0.497] (Figura 1).

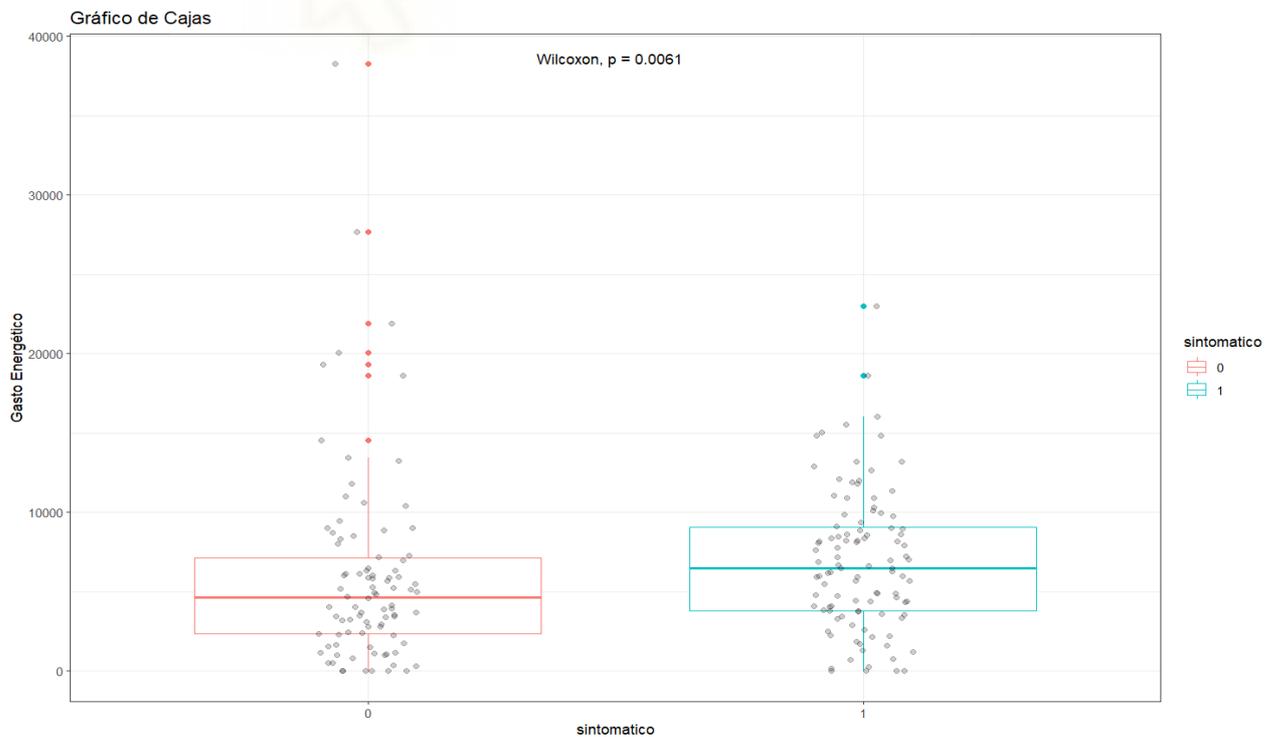
Puesto que en el análisis univariante, a pesar del ajuste inicial por Propensity Score, ambos grupos de pacientes presentaban diferentes porcentaje de vacunación, se decidió realizar un ajuste complementario mediante regresión logística multivariante incluyendo el porcentaje de vacunación, observándose un mayor gasto energético en los pacientes con COVID persistente [IC del 95 %] 1.28 [1.08-1.56] p=0.006).

Figura 1A y 1B. Gráfico box-plot que representa el índice global de actividad física y el gasto energético de los pacientes con o sin *long-COVID*.

1A. Índice de actividad física (0= grupo recuperados; 1= grupo *long-COVID*)



1B. Gasto energético (0= grupo recuperados; 1= grupo *long-COVID*)



5.3.2 Fragilidad medida por escala de Frail y Fried

En cuanto a desarrollo de fragilidad, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos (Figura 2). En el grupo de pacientes con *long-COVID* se observan mayores niveles de fragilidad y prefragilidad que en el grupo de recuperados.

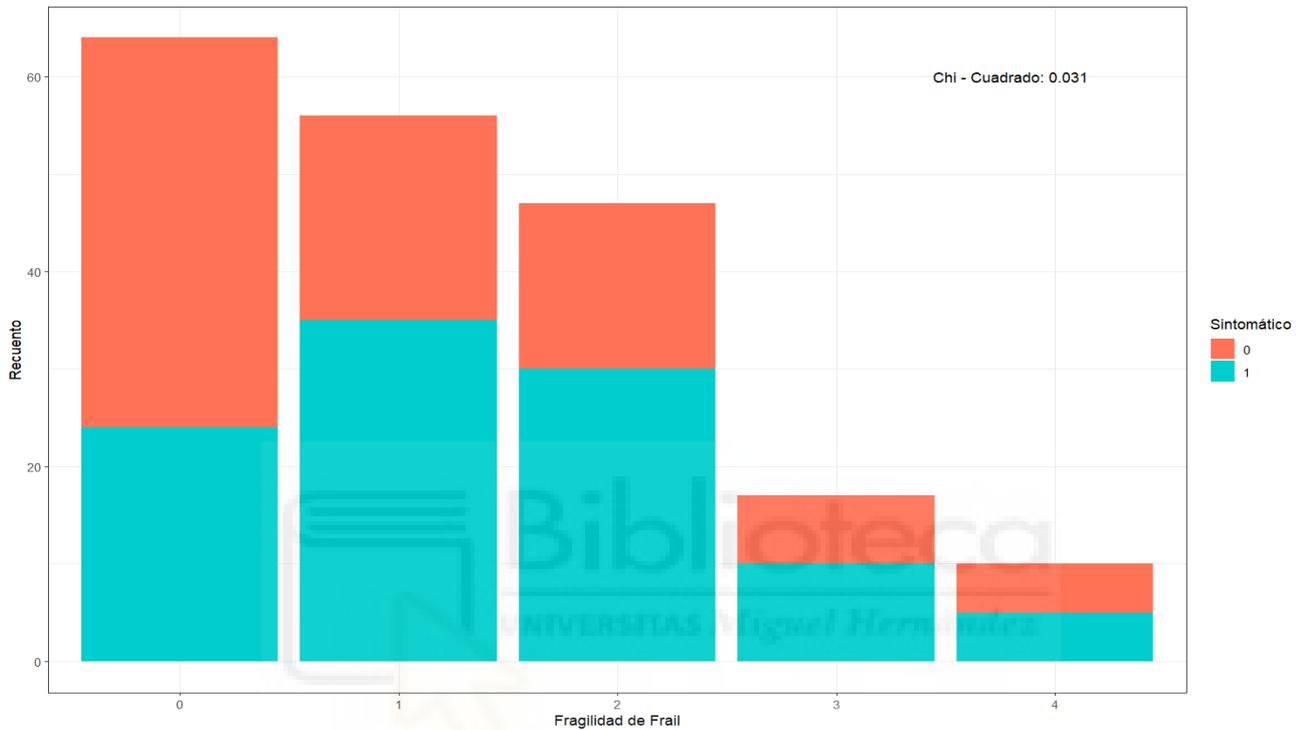
En detalle, en la escala de Frail, el grupo de pacientes COVID persistente mostró mayores niveles de fragilidad que el grupo de recuperados (Frail ≥ 3 : pacientes frágiles; 12% vs 9%) [p 0.031]; al igual que en la escala de Fried donde se vieron resultados similares (Fried ≥ 3 : frágiles; 39% vs 26%) [p 0.039].

En cuanto a prefragilidad, se observan diferencias significativas similares entre ambos grupos (Frail 2: pacientes prefrágiles; 23% vs 13% [p 0.031]) y (Fried: 2: prefrágiles; 18% vs 11% [p 0.039]).

Al igual que previamente, se realizó un ajuste complementario mediante regresión logística multivariante incluyendo el porcentaje de vacunación, observándose mayores niveles de fragilidad por la escala Fried (OR [IC del 95 %] 1.35 [1.11–1.66] p=0.002) o por la escala de Frail (1.64 [1.21–2.26] p=0.001) en los pacientes con *long-COVID*.

Figura 2A y 2B. Gráfico box-plot que representa el grado de fragilidad de los pacientes con o sin *long-COVID*. 2A Frail: 0 paciente robusto; 1-2 paciente pre-frágil; y 3-5 paciente frágil; 2B Fried: 0 paciente robusto; 1-2 paciente pre-frágil y 3-5 paciente frágil.

2A. Escala Frail (0= grupo recuperados ; 1= grupo *long-COVID*). La columna de 5 puntos no está representada dado que ningún paciente de ambos grupo obtuvo dicha puntuación)



2B. Escala Fried (0= grupo recuperados ; 1= grupo *long-COVID*)

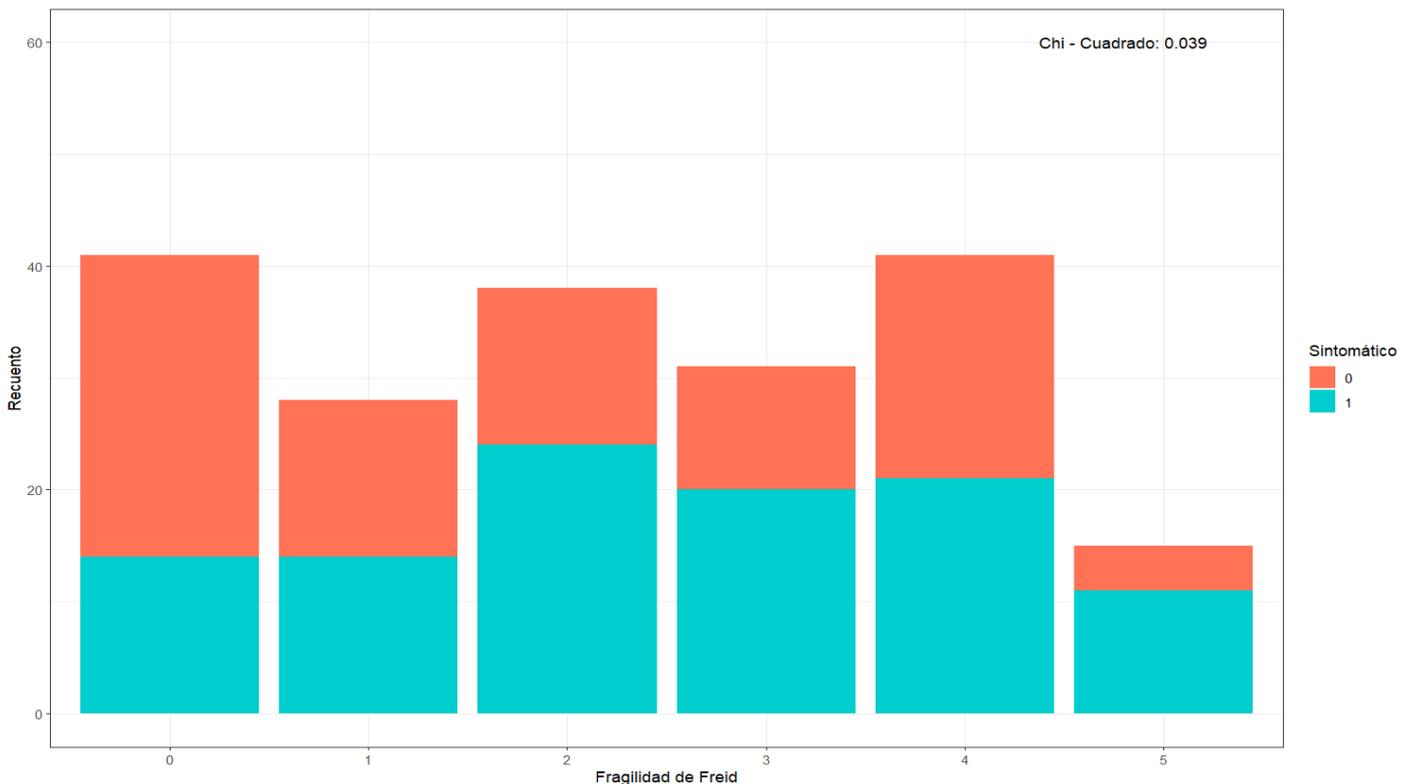
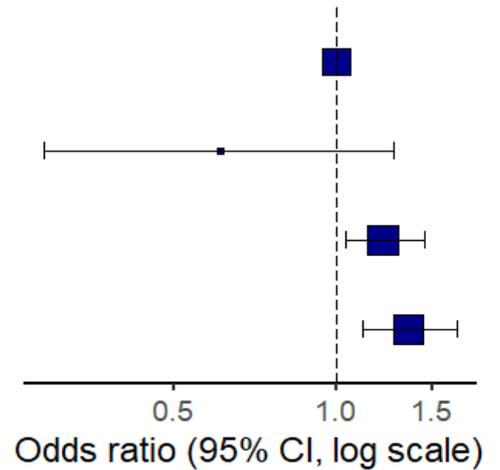


Figura 3. Factores asociados a *long-COVID* mediante modelo logístico de regresión multivariante. Incluye vacunación, gasto energético en logaritmo y fragilidad (Fried y Frail)

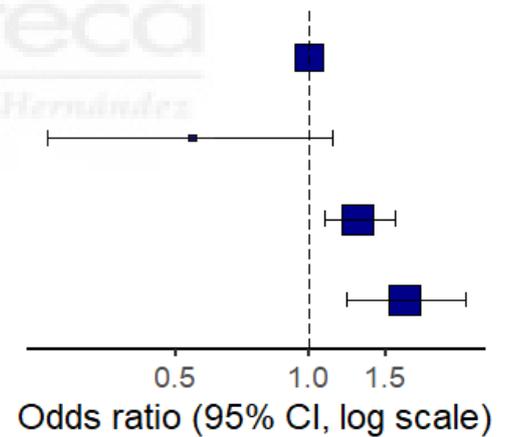
sintomatico: OR (95% CI, p-value)

vacuna	0	-	
	1	0.61 (0.29-1.27, p=0.191)	
log_gasto	-	1.22 (1.04-1.46, p=0.019)	
frag_freid	-	1.36 (1.12-1.66, p=0.003)	



sintomatico: OR (95% CI, p-value)

vacuna	0	-	
	1	0.54 (0.25-1.13, p=0.107)	
log_gasto	-	1.29 (1.08-1.57, p=0.006)	
frag_frail	-	1.64 (1.22-2.26, p=0.002)	







En esta cohorte donde se evaluaron características demográficas, clínicas y biológicas en pacientes con o sin *long-COVID* tras un ingreso en el hospital por COVID-19, se observó una alta frecuencia de diagnósticos de prefragilidad y fragilidad asociados al *long-COVID*, junto con un mayor nivel de gasto energético de estos pacientes. Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en cuanto al índice de actividad física global. Nuestros hallazgos van en línea con los publicados por el grupo de Eberhardt et al [14] donde no observaron repercusión negativa en actividad física global tras la COVID-19.

Desde el punto de vista de las características basales, ambos grupos presentan datos similares, dado que fueron seleccionados mediante Propensity Score ajustando por edad, sexo, comorbilidad y severidad de enfermedad por escala de la OMS. Sin embargo, cabe resaltar que el grupo de pacientes con *long-COVID*, presentaba índices de vacunación menores que los pacientes recuperados por completo, lo que pone de manifiesto el potencial papel de la vacunación en la prevención de COVID persistente, ya sugerido en otros estudios [17].

En cuanto a los síntomas más frecuentemente referidos a los 3 meses por los pacientes del grupo de *long-COVID* y con mayor intensidad fueron los generales y respiratorios seguidos de los neuropsiquiátricos.

Estos datos son similares a los publicados por otros estudios donde se observa niveles elevados de síntomas generales y neuropsiquiátricos como los síntomas más frecuentes [18,19].

En líneas generales no observamos diferencias en cuanto a los niveles de biomarcadores inflamatorios y protrombóticos entre ambos grupos, salvo en IL-6, que fue mayor al ingreso en los pacientes que se recuperaron por completo. En otros estudios sí se ha encontrado relación entre los biomarcadores inflamatorios y protrombóticos con mayor gravedad de enfermedad y secuelas post-COVID [20].

En cuanto a las limitaciones de nuestro estudio, la ausencia de información sobre el nivel de actividad física previa al ingreso por COVID-19 es una limitación. Otra limitación a tener en cuenta es que el tiempo entre el ingreso y la realización de las encuestas muestra diferencias significativas entre ambos grupos, siendo mayor el tiempo transcurrido en el grupo de *long-COVID*.

Una mayor actividad física previa al ingreso o el mayor tiempo de recuperación hasta la encuesta, podrían ser una explicación del mayor nivel de actividad física en gasto energético en el grupo de COVID persistente.

Otra posible limitación es la falta de cuestionarios validados en población con COVID-19 para la medición del nivel de actividad física y del grado de fragilidad de los pacientes. Estas encuestas, aunque son las actualmente recomendadas, están validadas en otro perfil de población más anciana y con patología pulmonar crónica.

En conclusión, los pacientes con *long-COVID* exhiben un fenotipo de prefragilidad y fragilidad incrementado, con un mayor gasto energético, pero con índices de actividad física globales similares a población recuperada tras COVID-19. Aunque estos hallazgos aún no se han confirmado en cohortes de mayor tamaño, pueden contribuir a profundizar en el conocimiento del síndrome de COVID persistente.





- Los pacientes diagnosticados de *long-COVID* presentan niveles elevados de fragilidad, mayores que los pacientes recuperados tras COVID-19.
- El fenotipo de prefragilidad también prevalece en los pacientes diagnosticados de *long-COVID*.
- Los pacientes con *long-COVID* muestran un mayor gasto energético, sin asociar mayores índices globales de actividad física.





1. Piroth L, Cottenet J, Mariet AS, Bonniaud P, Blot M, Tubert-Bitter P, et al. Comparison of the characteristics, morbidity, and mortality of COVID-19 and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9:251-9.
2. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. World Health Organization (COVID-19) Homepage. Available at <https://covid19.who.int/>. Accessed [11/4/23]
3. Telenti A, Arvin A, Corey L, Corti D, Diamond MS, García-Sastre A, et al. After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19. *Nature.* 2021 Aug;596(7873):495-504. doi: 10.1038/s41586-021-03792-w. Epub 2021 Jul 8. PMID: 34237771.
4. Altmann DM, Boyton RJ. COVID-19 vaccination: The road ahead. *Science.* 2022 Mar 11;375(6585):1127-1132. doi: 10.1126/science.abn1755. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35271316.
5. The Lancet. Understanding long COVID: a modern medical challenge. *Lancet.* 2021 Aug 28;398(10302):725. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01900-0. PMID: 34454656; PMCID: PMC8389978.
6. Ledford H. Long-COVID treatments: why the world is still waiting. *Nature.* 2022 Aug;608(7922):258-260. doi: 10.1038/d41586-022-02140-w. PMID: 35945375.
7. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022 Apr;22(4):e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9. Epub 2021 Dec 21. PMID: 34951953; PMCID: PMC8691845.

8. Schwab K, Schwitzer E, Qadir N. Postacute Sequelae of COVID-19 Critical Illness. *Crit Care Clin.* 2022 Jul;38(3):455-472. doi: 10.1016/j.ccc.2022.01.001. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35667737; PMCID: PMC8743493.
9. Bell ML, Catalfamo CJ, Farland LV, Ernst KC, Jacobs ET, Klimentidis YC, Jehn M, Pogreba-Brown K. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT. *PLoS One.* 2021 Aug 4;16(8):e0254347. doi: 10.1371/journal.pone.0254347. PMID: 34347785; PMCID: PMC8336814.
10. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators; Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA.* 2022 Oct 25;328(16):1604-1615. doi: 10.1001/jama.2022.18931. PMID: 36215063.
11. Liew F, Efstathiou C, Openshaw PJ. Long Covid: clues about causes. *Eur Respir J.* 2023 Mar 23;2300409. doi: 10.1183/13993003.00409-2023. Epub ahead of print. PMID: 36958743; PMCID: PMC10040855.
12. Fernández-Lázaro D, Santamaría G, Sánchez-Serrano N, Lantarón Caeiro E, Seco-Calvo J. Efficacy of Therapeutic Exercise in Reversing Decreased Strength, Impaired Respiratory Function, Decreased Physical Fitness, and Decreased Quality of Life Caused by the Post-COVID-19 Syndrome. *Viruses.* 2022 Dec 15;14(12):2797. doi: 10.3390/v14122797. PMID: 36560801; PMCID: PMC9784943.
13. Sevilla GGP, Sánchez-Pinto B. Associations between muscle strength, dyspnea and quality of life in post-COVID-19 patients. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2022 Nov 28;68(12):1753-1758. doi: 10.1590/1806-9282.20220974. PMID: 36449807; PMCID: PMC9779978.

14. Eberhardt T, Bös K, Niessner C. Changes in Physical Fitness during the COVID-19 Pandemic in German Children. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 2;19(15):9504. doi: 10.3390/ijerph19159504. PMID: 35954867; PMCID: PMC9368680.
15. Donaire-Gonzalez D, et al. Validation of the Yale Physical Activity Survey in Chronic Obstructive Pulmonary Disease Patients. *Arch Bronconeumol* 2011;47(11):552-560.
16. Rodríguez-Laso Á, Martín-Lesende I, Sinclair A, Sourdet S, Tosato M, Rodríguez-Mañas L. Diagnostic accuracy of the FRAIL scale plus functional measures for frailty screening: a cross-sectional study. *BJGP Open*. 2022 Aug 23:BJGPO.2021.0220. doi: 10.3399/BJGPO.2021.0220. Epub ahead of print. PMID: 35999048.
17. Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Sep 29;19(19):12422. doi: 10.3390/ijerph191912422. PMID: 36231717; PMCID: PMC9566528.
18. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022 Mar;101:93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34973396; PMCID: PMC8715665.
19. The Lancet Neurology. Long COVID: understanding the neurological effects. *Lancet Neurol*. 2021 Apr;20(4):247. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00059-4. Epub 2021 Mar 17. PMID: 33743226; PMCID: PMC7969137.
20. Galán M, Vigón L, Fuertes D, Murciano-Antón MA, Casado-Fernández G, Domínguez-Mateos S, et al. Persistent Overactive Cytotoxic Immune Response in a Spanish Cohort of Individuals With Long-COVID: Identification of Diagnostic Biomarkers. *Front Immunol*. 2022 Mar 25;13:848886. doi: 10.3389/fimmu.2022.84

9. ANEXO: TABLAS Y GRÁFICAS



Tabla 1. Características basales de los pacientes.

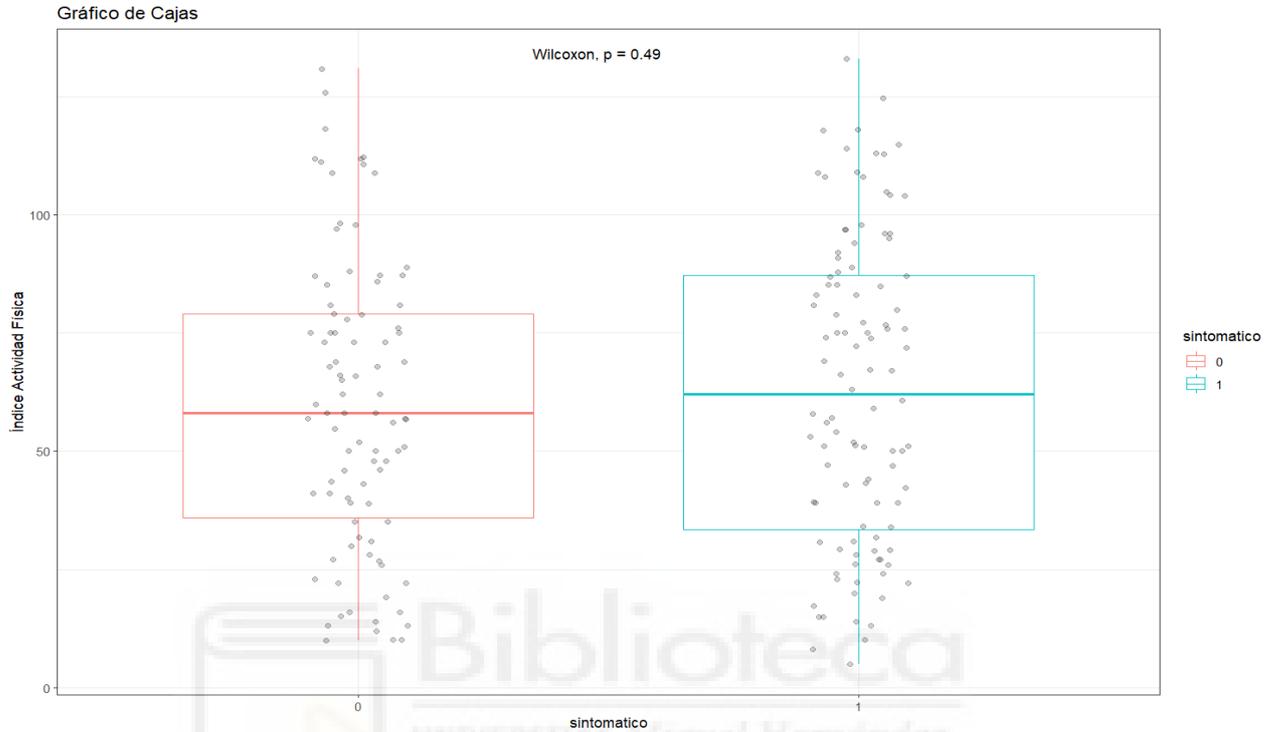
	Persistencia de síntomas a los tres meses (<i>long-COVID</i>)				p - valor
	Sí		No		
Pacientes, n°	131		131		-
Sexo	-	-	-	-	-
Hombre	61	(47%)	64	(49%)	0.788
Mujer	70	(53%)	67	(51%)	0.798
Edad	58	(52, 71)	59	(49, 70)	0.876
Fumador	9	(7%)	6	(5%)	0.595
Índice Comorbilidad de Charlson	2	(0, 3)	2	(0, 3)	0.943
Cualquier comorbilidad	80	(61%)	84	(64%)	0.761
Enf. Cardiovascular	25	(19%)	30	(23%)	0.565
Hipertensión	51	(39%)	45	(34%)	0.490
Diabetes	20	(15%)	16	(12%)	0.573
EPOC	4	(3%)	7	(5%)	0.537
Escala de severidad de COVID-19 de la OMS, mediana	4	(3, 4)	4	(4, 4)	0.500
Escala de severidad de COVID-19 de la OMS	-	-	-	-	0.781
3	37	(28%)	32	(24%)	-
4	92	(70%)	97	(74%)	-
5	2	(2%)	2	(2%)	-
6	0	(0)	0	(0)	-
7	0	(0)	0	(0)	-
Duración estancia hospitalaria	5	(3, 8)	5	(4, 7)	0.733
Duración de síntomas antes del ingreso	6	(3, 8)	6	(4, 7)	0.687
Marcadores inflamatorios:	-	-	-	-	-
PCR	37.3	(17, 89.5)	47	(20, 89.7)	0.498
IL6	25.6	(8.5, 124.5)	48.5	(18.6, 169.6)	0.022
Ferritina	244	(136.5, 546.5)	244	(126.5, 482)	0.682
Dímero D	0.59	(0.37, 0.98)	0.68	(0.39, 1.14)	0.239
Cociente neutrófilos/linfocitos	4.16	(2.72, 6.78)	4.35	(3.22, 6.38)	0.553
IgG-Spike anti SARS-CoV-2	10.5	(4.8, 225.8)	25.8	(4.8, 248.2)	0.140
Vacunación antes de ingreso	18	(14%)	35	(27%)	0.014

Tabla 2. Resultados del grado de actividad física y fragilidad, de acuerdo a la persistencia de síntomas más allá de tres meses (*long-COVID*).

	Persistencia de síntomas a los tres meses (<i>long-COVID</i>)				p - valor
	Sí		No		
Pacientes, n°	131		131		-
Gasto energético	6472.1	(3807.9 - 9041.1)	4637.7	(2322.8 - 7127.6)	0.006
Índice de actividad física	62	(33.5 - 87.3)	58	(36 - 79)	0.497
Escala Frail	-	-	-	-	0.031
0	24	(18%)	40	(31%)	-
1	35	(27%)	21	(16%)	-
2	30	(23%)	17	(13%)	-
3	10	(8%)	7	(5%)	-
4	5	(4%)	5	(4%)	-
5	0	(0)	0	(0)	-
Escala Fried	-	-	-	-	0.039
0	14	(11%)	27	(21%)	-
1	14	(11%)	14	(11%)	-
2	24	(18%)	14	(11%)	-
3	20	(15%)	11	(8%)	-
4	21	(16%)	20	(15%)	-
5	11	(8%)	4	(3%)	-
N° días (ingreso - fecha encuesta)	724	(529, 760)	700	(384, 738)	0.005

Figura 1A y 1B. Gráfico box-plot que representa el índice global de actividad física y el gasto energético de los pacientes con o sin *long-COVID*.

1A. Índice de actividad física (0= grupo recuperados; 1= grupo *long-COVID*)



1B. Gasto energético (0= grupo recuperados; 1= grupo *long-COVID*)

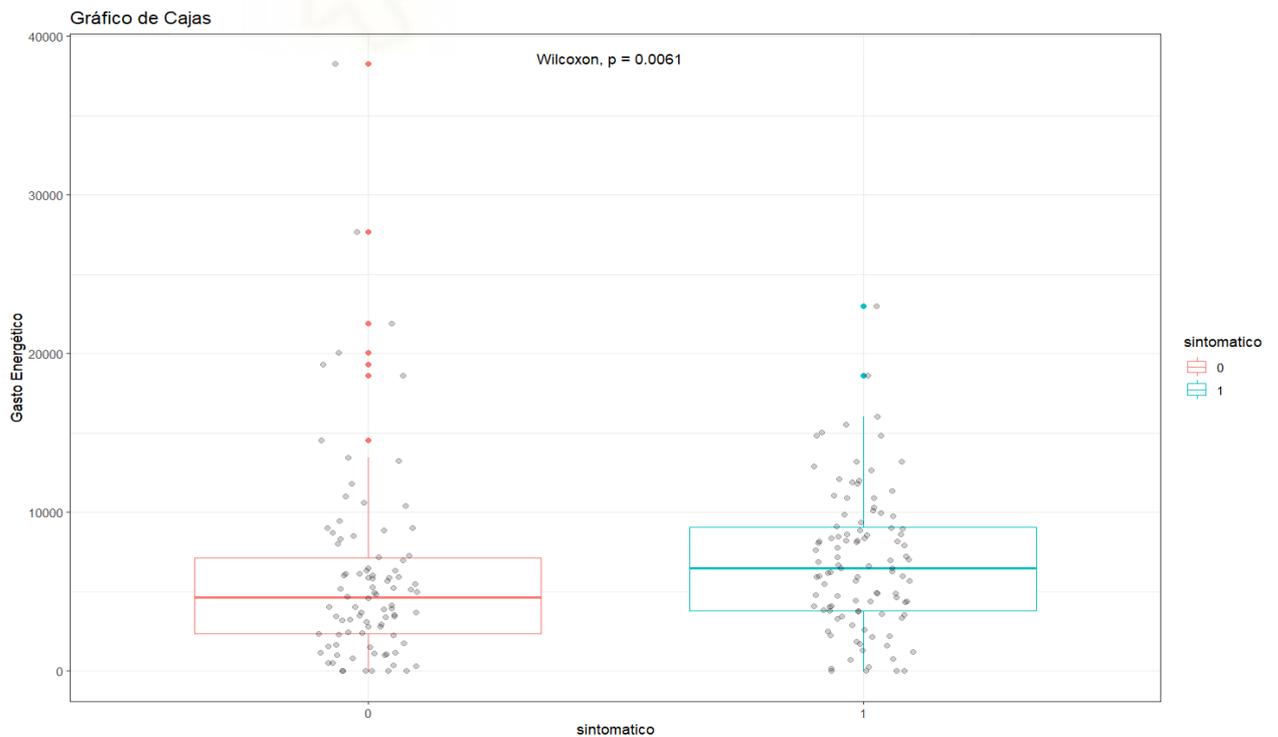
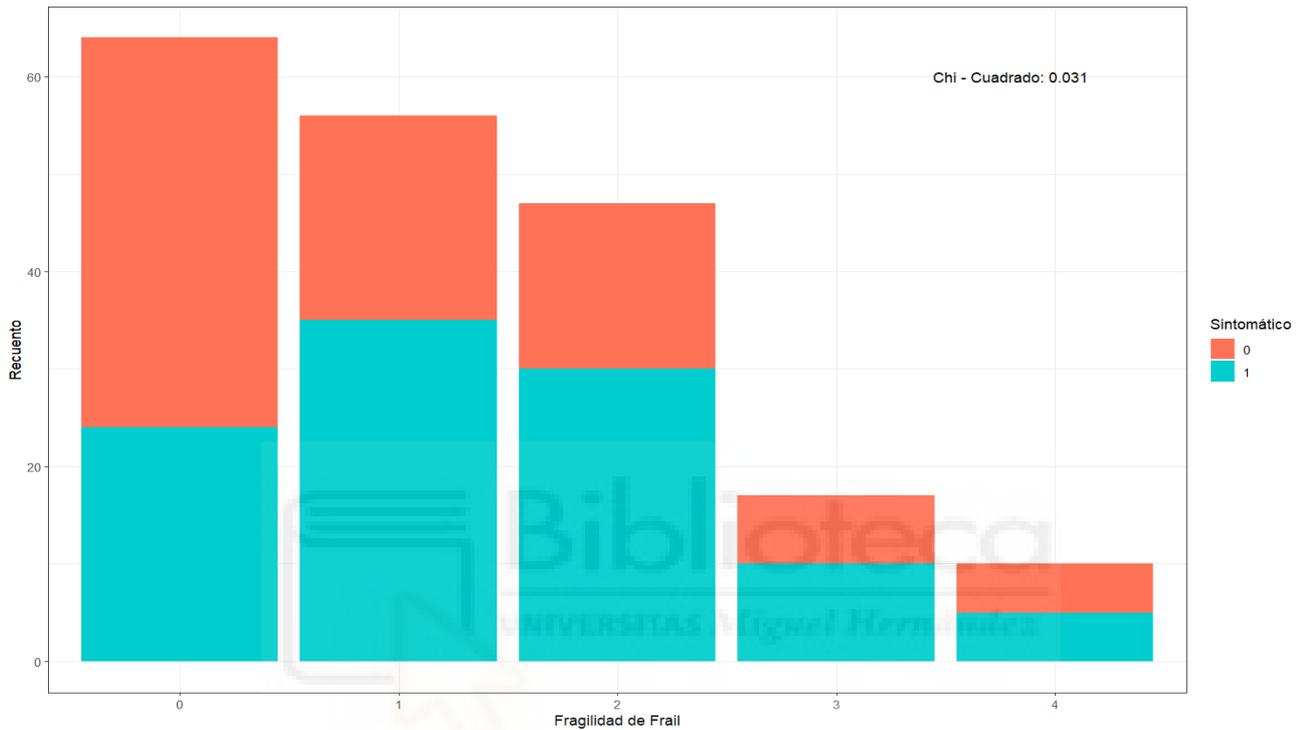


Figura 2A y 2B. Gráfico box-plot que representa el grado de fragilidad de los pacientes con o sin *long-COVID*. 2A Frail: 0 paciente robusto; 1-2 paciente pre-frágil; y 3-5 paciente frágil; 2B Fried: 0 paciente robusto; 1-2 paciente pre-frágil y 3-5 paciente frágil.

2A. Escala Frail (0= grupo recuperados ; 1= grupo *long-COVID*). La columna de 5 puntos no está representada dado que ningún paciente de ambos grupo obtuvo dicha puntuación)



2B. Escala Fried (0= grupo recuperados ; 1= grupo *long-COVID*)

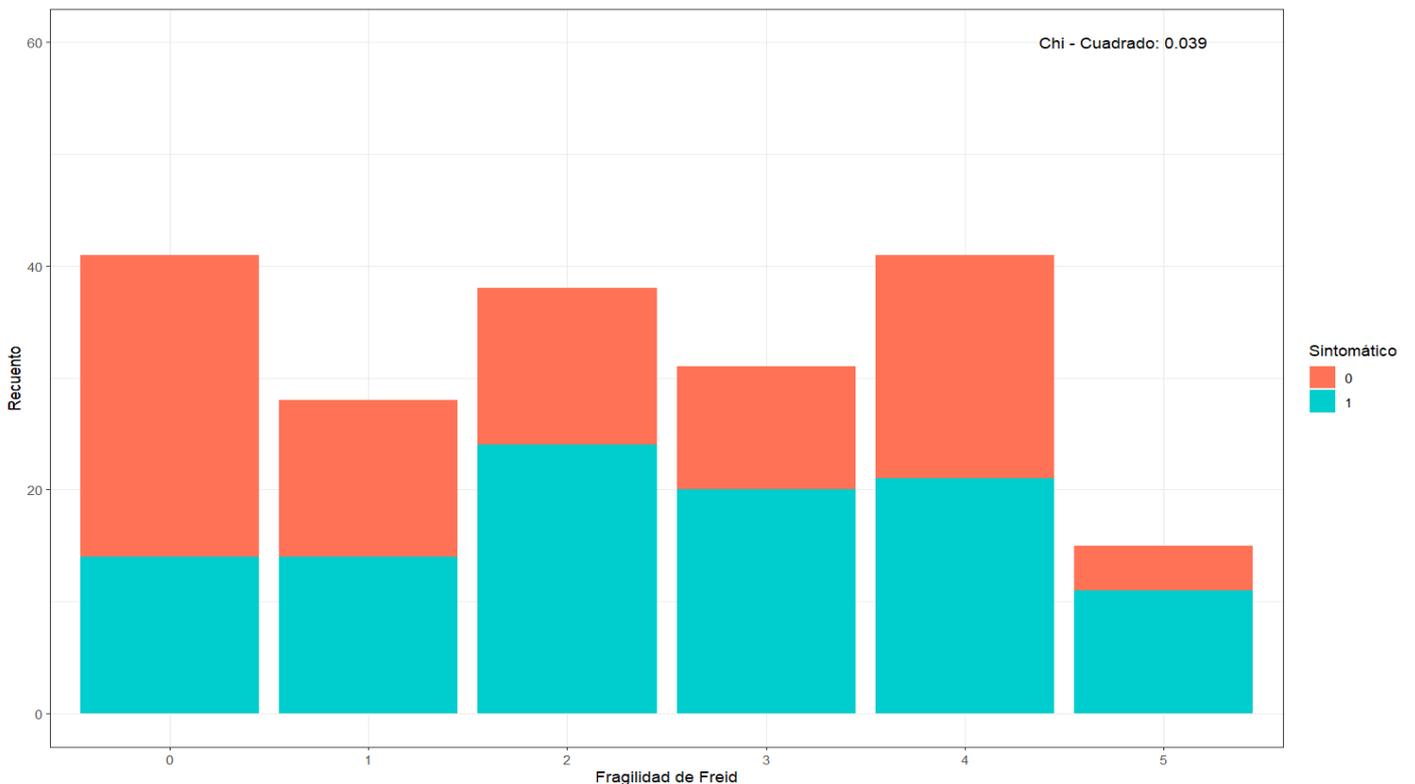
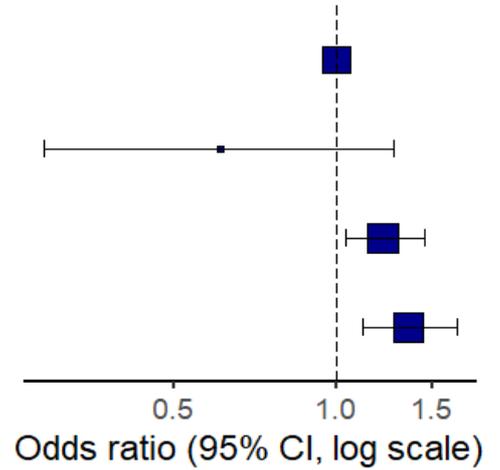


Figura 3. Factores asociados a *long-COVID* mediante modelo logístico de regresión multivariante. Incluye vacunación, gasto energético en logaritmo y fragilidad (Fried y Frail)

sintomatico: OR (95% CI, p-value)

vacuna	0	-	
	1	0.61 (0.29-1.27, p=0.191)	
log_gasto	-	1.22 (1.04-1.46, p=0.019)	
frag_freid	-	1.36 (1.12-1.66, p=0.003)	



sintomatico: OR (95% CI, p-value)

vacuna	0	-	
	1	0.54 (0.25-1.13, p=0.107)	
log_gasto	-	1.29 (1.08-1.57, p=0.006)	
frag_frail	-	1.64 (1.22-2.26, p=0.002)	

