

MÁSTER UNIVERSITARIO EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS Y SALUD INTERNACIONAL

ESPECIALIDAD: ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Síntomas persistentes no respiratorios de la
infección por SARS-CoV-2 a las 8 semanas:
estudio descriptivo observacional



UNIVERSITAS
Miguel Hernández

Alumno: Antonio Amo Lozano

DNI 77724564C

Tutores: José Manuel Ramos Rincón / Esperanza Merino de Lucas

Alicante. 16/09/2020

RESUMEN

Introducción: La enfermedad por el nuevo coronavirus (COVID19) es una enfermedad multisistémica que, además de producir afectación respiratoria, puede alterar otros aparatos, pudiendo existir síntomas persistentes tras la resolución de la infección aguda.

Objetivo: Evaluar la prevalencia y las características de los síntomas no respiratorios y las alteraciones analíticas persistentes a las 8 semanas tras la enfermedad.

Material y métodos: Estudio de dos cohortes prospectivas de ingresados en planta de hospitalización y en UHD. Se han analizado los datos de los primeros 109 pacientes valorados en una consulta monográfica llevada a cabo por los servicios de Medicina Interna, Enfermedades infecciosas y Neumología del Hospital General de Alicante a las 8 semanas.

Resultados: Se ha observado que la astenia es el síntoma más frecuente (44%), seguido por la anosmia/ageusia (21,1%) y la cefalea (19,2%). Las mujeres tienen más prevalencia de astenia que los hombres (50% vs. 26,3%, $p=0,011$), que los pacientes con cefalea son más jóvenes que los que sin ella (44 vs. 54 años, $p=0,028$), que entre las mujeres la prevalencia de las pérdidas de memoria es mayor que entre los hombres (28,8% vs. 10,5%, $p=0,015$) y que la lumbalgia se asocia a valores de proteína C reactiva por encima de la normalidad ($p=0,022$).

Conclusión: El SARS-CoV-2 produce una serie de síntomas persistentes no respiratorios y alteraciones analíticas tras la resolución de la infección, siendo preciso el seguimiento de estos pacientes.

Palabras clave: coronavirus, COVID19, SARS-CoV-2, síntomas persistentes, seguimiento

ABSTRACT

Introduction: The Coronavirus disease 2019 (COVID19) is a multisystemic disease which, beside affecting the respiratory system, can potentially affect other organs and some symptoms may persist after the resolution of the acute infection.

Objective: To determine the prevalence of non-respiratory persistent symptoms and laboratory abnormalities at week 8 after acute disease recovery.

Material and methods: A prospective cohort study has been designed. The data from the first 109 patients interviewed at a specialised consultation by Internal Medicine, Infectious diseases and Pneumology specialists in our hospital have been analysed.

Results: We have observed asthenia is the most frequent symptom (44%), followed by anosmia/ageusia (21,1%) and headache (19,2%). Asthenia is more prevalent in women (50% vs. 26,3%, $p=0,011$); headache is more prevalent in younger patients (median 44 vs. 54 years old, $p=0,028$); loss of memory is more prevalent in women (28,8% vs. 10,5%, $p=0,015$) and low back pain is associated with increased level of C-reactive protein ($p=0,022$).

Conclusion: SARS-CoV-2 produces several non-respiratory persistent symptoms and laboratory abnormalities after infection recovery, thus the follow-up is needed.

Key words: coronavirus, COVID19, follow-up, persistent symptoms, SARS-CoV-2

ÍNDICE

1. Introducción	página 4
2. Hipótesis y objetivos.....	página 7
3. Material y métodos.....	página 8
4. Aspectos éticos.....	página 11
5. Resultados.....	página 12
6. Discusión.....	página 22
7. Conclusiones.....	página 23
8. Agradecimientos.....	página 24
9. Bibliografía.....	página 25



LISTADO DE ABREVIATURAS

- CEI: Comité de ética de la investigación
- CK: creatina kinasa
- COVID19: enfermedad por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2
- ECA2: enzima convertidora de angiotensina 2
- HGUA: Hospital General Universitario de Alicante
- LDH: enzima lactato deshidrogenasa
- NS: no significativo
- PCR: proteína C reactiva
- PSI: índice de gravedad de la neumonía
- SARS-CoV-2: coronavirus causante del síndrome de distrés respiratorio agudo-2
- UHD: Unidad de Hospitalización a Domicilio
- VSG: velocidad de sedimentación globular



1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) se describió en Wuhan (China) en diciembre del año 2019 como un brote de neumonía de etiología inicialmente incierta, con un mercado de marisco y animales vivos en dicha ciudad como exposición común a los infectados. Tras ello y durante el transcurso de este año la infección por este virus se ha propagado de forma exponencial por todo el mundo dando lugar a una verdadera pandemia.

Se conoce que el virus se transmite principalmente de persona a persona mediante gotas y contacto y mediante contacto con superficies contaminadas si las partículas virales entran en contacto con las mucosas ocular, nasal u oral, y que produce una amplia variedad de cuadros clínicos que involucran múltiples órganos y sistemas, siendo una enfermedad asintomática o paucisintomática en hasta el 80% de los casos¹.

Uno de los aspectos aún desconocidos es la evolución a largo plazo de los pacientes recuperados de la infección, acerca de lo cual existe poca información en la literatura^{2,3}.

La enfermedad por el SARS-CoV-2 sin duda, más que una enfermedad respiratoria, es una enfermedad multisistémica. En el sistema respiratorio produce opacidades en vidrio deslustrado con o sin consolidaciones. En el sistema nervioso central presenta durante la infección aguda síntomas como la cefalea. En el aparato digestivo produce diarrea o elevación de las enzimas hepáticas. En el sistema locomotor produce con debilidad muscular, artromialgias y rbdomiolisis. Otras afectaciones son la anosmia o disosmia, la ageusia o disgeusia, el fallo renal, la formación de trombos y la alteración de la función endotelial, la inflamación a nivel cardiaco³ y la producción de una tormenta de citoquinas, la cual media en gran cantidad de los efectos de la enfermedad⁴.

La fase aguda de la enfermedad es asintomática o con síntomas leves en un 80% de los casos, presentando una enfermedad con afectación respiratoria grave en el 14% y con enfermedad crítica con necesidad de cuidados intensivos en el 5%. La mortalidad global estimada es del 2,3%¹.

El grupo italiano de la Fondazione Policlinico universitario Agostino Gemelli ha creado un servicio multidisciplinar que intenta responder a la cuestión de cuál es la evolución a largo plazo, planteando que la mayoría de los pacientes paucisintomáticos (80%) no desarrollarán secuelas a largo plazo, contrastando con los pacientes más graves, especialmente los que han precisado de cuidados intensivos y ventilación mecánica, que probablemente experimentarán secuelas a largo plazo, siendo una de las principales preocupaciones el desarrollo de fibrosis pulmonar o de afectación pulmonar residual funcional³.

Este grupo propone un enfoque multidisciplinar basado en la evidencia disponible y en hipótesis aún por responder³:

- El SARS-CoV-2 puede producir fenómenos oclusivos, por lo cual parece probable que pudiera haber afectación de la vascularización retiniana, recomendando una evaluación por oftalmología que incluya fondo de ojo, examen del segmento anterior, así como una tomografía de coherencia óptica.

- En la fase aguda de la infección está descrita la presencia de alteraciones rinosinusales como la rinorrea, la disosmia o la disgeusia en alrededor de un 10% cada una⁶, observándose asimismo que en la fase de recuperación algunos de estos síntomas persisten², por lo cual se recomienda en esta estrategia la realización de una escala de síntomas, así como el uso de tests objetivos.

- El virus puede afectar al sistema nervioso, pudiéndose agruparse en tres grandes categorías de afectación: al sistema nervioso central (mareo, cefalea, deterioro del nivel de consciencia, accidente cerebrovascular, ataxia, convulsiones), al periférico (disgeusia, disosmia, alteraciones visuales, dolor neuropático) y al musculoesquelético, por lo que se recomienda una evaluación sistemática que incluya las funciones cognitivas (atención, memoria, lenguaje).

- Se recomienda evaluación psiquiátrica de cara a identificar los pacientes susceptibles de desarrollar desordenes psiquiátricos secundarios a la vivencia experimentada en la fase aguda de la enfermedad o a la crónica por persistencia de una mala calidad de vida.

- Se ha observado que el SARS-CoV-2 afecta al sistema cardiovascular, aunque no está claro si causa nuevas alteraciones o exacerba las existentes previamente. Se han descrito la insuficiencia cardiaca y la miocardiopatía⁸. El estado protrombótico durante la fase aguda puede favorecer la incidencia del tromboembolismo pulmonar y la exacerbación de la enfermedad coronaria, teniendo un riesgo más alto los que presentaban previamente factores de riesgo cardiovascular⁹. Además, la tormenta de citoquinas puede desembocar en disfunción endotelial, lo cual puede favorecer la arteriosclerosis, la inestabilidad de las placas de ateroma y el infarto de miocardio¹⁰, recomendándose la determinación de la carga arteriosclerótica mediante, entre otras pruebas, la ecografía de carótidas.

- Debido principalmente a una estancia prolongada en una unidad de críticos, estos pacientes están en mayor riesgo de desnutrición, lo cual se asocia a peores resultados en términos de morbimortalidad¹¹, por lo que se recomienda un abordaje nutricional de cara a la fase de recuperación de los pacientes desnutridos o en riesgo de desnutrición¹².

- La afectación gastrointestinal tiene una prevalencia de alrededor del 50%, incluso en ausencia de síntomas respiratorios durante la infección aguda¹³, ya que el virus se ha detectado en muestras de heces, y los receptores de la ECA2, que el virus usa para introducirse en las células, se expresan en el tubo digestivo³. Se recomienda abordaje de los problemas digestivos para establecer el diagnóstico diferencial entre causa farmacológica o complicación de la infección.

- La alteración inmunológica secundaria a la infección puede inducir la aparición de fenómenos autoinmunes, particularmente descritos los anticuerpos antifosfolípido¹⁴, por lo que se recomienda el seguimiento para evaluar su persistencia y la necesidad de tratamiento.

- La evaluación neumológica es fundamental para identificar los pacientes en los que persisten secuelas como la fibrosis pulmonar, la disnea de esfuerzo, las alteraciones espirométricas o la insuficiencia respiratoria¹⁵.

Este grupo italiano (Carfi et al) describe una serie de 143 pacientes revisados en una consulta monográfica donde se realiza un cuestionario de salud y de síntomas estandarizado². Los pacientes fueron citados una mediana de 60 días tras el inicio del cuadro clínico de COVID-19, estando asintomáticos únicamente el 12,6% de los pacientes. El 44,1% percibía empeoramiento de su calidad de vida. El 53% refería cansancio, disnea el 43,4%, artralgias el 27,3% y dolor torácico el 21,7%. Otros síntomas con una prevalencia entre el 5 y el 20% incluyen tos, anosmia, ageusia y cefalea, siendo la diarrea el síntoma menos referido. El 87,4% de los pacientes recuperados refirió al menos persistencia de un síntoma.

Las manifestaciones agudas de la enfermedad se postula que pueden estar en gran medida mediadas por el mecanismo de la tormenta de citoquinas, motivo por el cual se han propuesto tratamientos para disminuir su efecto, como los corticoides o los inmunosupresores del grupo de los biológicos como el tocilizumab o el anakinra^{4,10}, pero no hay datos a la fecha de esta revisión que indiquen que su uso disminuya la tasa de persistencia de síntomas.

La evidencia acerca de las secuelas a medio y largo plazo de la enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) es muy escasa, estando en la actualidad numerosos estudios en marcha para conocer mejor la enfermedad y establecer un plan de seguimiento adecuado acorde con las necesidades de cada paciente.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 produce una serie de síntomas persistentes así como alteraciones analíticas diversas.

2.2 Objetivos

El objetivo principal es determinar la prevalencia de los síntomas persistentes no respiratorios y las alteraciones analíticas tras 8 semanas, así como la relación entre ambas, en pacientes recuperados de una neumonía por SARS-CoV-2 a medio plazo (8 semanas). El objetivo secundario es evaluar la diferencia en la calidad de vida percibida por el paciente con respecto a antes de pasar la enfermedad.



3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio

Se ha diseñado un estudio de cohortes prospectivas donde se estratifica a los pacientes en dos cohortes: hospitalizados en sala de hospitalización convencional (ingresaron desde Urgencias con motivo de la infección por SARS-CoV-2, bien presentando una neumonía o bien desarrollándola durante el ingreso) y seguidos por la UHD (desde Urgencias se fueron de alta a domicilio con seguimiento por la UHD), observando la prevalencia de cada síntoma estudiado.

3.2 Lugar del estudio

Hospital General Universitario de Alicante. España.

3.3 Selección de pacientes

Criterios de inclusión:

- Mayores de 14 años diagnosticados de una neumonía por SARS-CoV-2 confirmado mediante técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y que hayan precisado ingreso en planta de hospitalización convencional o en UHD.
- Pacientes que hayan acudido a la consulta de revisión a las 8 semanas y que aceptaran participar en el estudio mediante firma del consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes que no hayan acudido a la consulta de revisión.
- Exitus.
- Institucionalizados.

Los criterios de ingreso en UHD desde el servicio de Urgencias fueron los siguientes:

- Neumonía con infiltrados pulmonares no extensos (PSI I-II) si cumple todos los siguientes:
 - o Edad < 60 años, sin comorbilidad
 - o Saturación de oxígeno > 96% y frecuencia respiratoria < 20rpm
 - o Test de la marcha orientativo con reducción menor de 5 puntos de saturación de O₂ tras caminar 50m
 - o Radiología con infiltrado unilobar o mínimo multilobar

Los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 que no cumplieran estos criterios tenían indicación de ingreso en planta de hospitalización convencional.

3.4 Metodología del estudio

Se ha revisado la base de datos de todas las neumonías, excluyendo los exitus y los pacientes institucionalizados por dificultad para acudir a revisión, citándose en la consulta y estructurándose de manera reglada la evaluación.

Se ha realizado una consulta presencial a las 8 semanas tras el alta hospitalaria, llevada a cabo por los servicios de Medicina Interna, Enfermedades Infecciosas y Neumología donde se ha llevado a cabo una entrevista en donde se recoge en la historia clínica una serie de datos: antecedentes personales, síntomas presentes en el momento del alta y síntomas que persisten en la consulta: tos, disnea, astenia, artromialgias, anosmia y/o ageusia, alteraciones digestivas (náuseas o diarrea), dermatosis, cefalea, alteraciones visuales y lumbalgia. Además, se realiza una encuesta acerca de la calidad de vida con una escala analógica visual donde los pacientes puntúan su salud en el momento de la consulta y la previa a tener la infección por el SARS-CoV-2 del 0 al 100, siendo 0 la peor salud imaginable, y 100 la mejor; así como una analítica de sangre, una radiografía de tórax y una espirometría.

3.5 Definición de las variables

Se han escogido los síntomas definidos a continuación tras revisar las historias clínicas de los pacientes incluidos, excluyéndose los referentes al aparato respiratorio. Definimos las variables síntomas persistentes de la siguiente manera:

- Astenia: sensación de cansancio y debilidad que impide o dificulta a la persona desempeñar su actividad habitual, no presente previamente ni justificada por otras enfermedades.
- Artromialgias: dolores musculares y/o articulares, no asociados a traumatismos, no presentes previamente y sin otra enfermedad que lo justifique.
- Anosmia: pérdida total o parcial del olfato, no presente previamente y sin otra enfermedad que lo justifique.
- Ageusia: pérdida total o parcial del gusto, no presente previamente y sin otra enfermedad que lo justifique.
- Dermatitis: cualquier alteración cutánea percibida por el paciente, incluyéndose, sin limitarse a ello, el exantema o el prurito sin lesiones visibles, no presente previamente y sin otra enfermedad que lo justifique.
- Alteraciones digestivas: a efectos de este trabajo, náuseas y diarrea, no presentes previamente y sin otra enfermedad que lo justifique.
- Cefalea: a efectos de este trabajo, dolor de cabeza con mayor frecuencia y/o de diferentes características al habitual.
- Alteraciones visuales: cualquier déficit visual no existente previamente ni atribuible a una enfermedad oftalmológica o neurológica previa.
- Lumbalgia: a efectos de este trabajo, dolor lumbar *de novo* o empeoramiento con respecto a lumbalgia previa por frecuencia o intensidad, sin traumatismo previo ni otra enfermedad que lo justifique.

Se han escogido las siguientes variables analíticas atendiendo a la relación potencial con los síntomas mediante daño muscular (CK), fenómenos inflamatorios (PCR, VSG, LDH, ferritina),

o protrombóticos (dímero D). Se han utilizado los valores del límite superior de la normalidad de referencia del laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital General Universitario de Alicante, que son los siguientes:

- Creatina kinasa (CK): 170U/L.
- Proteína C reactiva (PCR): 0,5mg/dL.
- Velocidad de sedimentación globular (VSG): 15mm/h.
- Lactato deshidrogenasa (LDH): 250U/L.
- Ferritina: 400mcg/L.
- Dímero D: 0,5mcg/dL.

3.6 Análisis estadístico

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS® versión 25 comercializado por la empresa IBM®. Se realizó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar la normalidad de la distribución de edad y de los valores analíticos, encontrándose una distribución no normal. Se ha realizado un análisis demográfico de la población en estudio, así como la frecuencia de cada síntoma persistente y la mediana de los valores de los parámetros analíticos analizados. Después, se ha estratificado en dos cohortes (hospitalización convencional y UHD) y se ha analizado la relación de las variables clínicas (síntomas persistentes) con las variables demográficas y analíticas (normales o elevadas) mediante los tests de la Chi cuadrado o exacto de Fisher y la U de Mann Whitney, según el tipo de variable.



4. ASPECTOS ÉTICOS

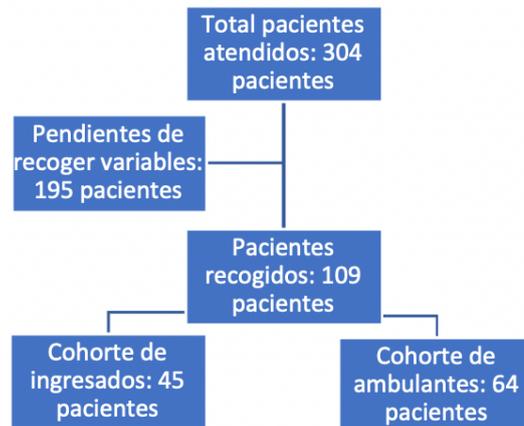
El estudio tiene la aprobación del CEI del HGUA. El estudio respeta los principios fundamentales establecidos en la declaración de Helsinki (Fortaleza 2013), en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los Derechos Humanos y Biomedicina, así como los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la legislación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética. Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y la Orden SSI/81/2017, de 19 de enero.



5. RESULTADOS

5.1 Diagrama de flujo

Del total de 304 pacientes evaluados en las consultas de seguimiento, se han analizado las variables de los primeros 109 pacientes.



5.2 Análisis descriptivo

La mediana de edad de los pacientes es de 52 años (P25 42 años, P75 66 años), (tabla 1-A) con una distribución asimétrica (gráfico 1).

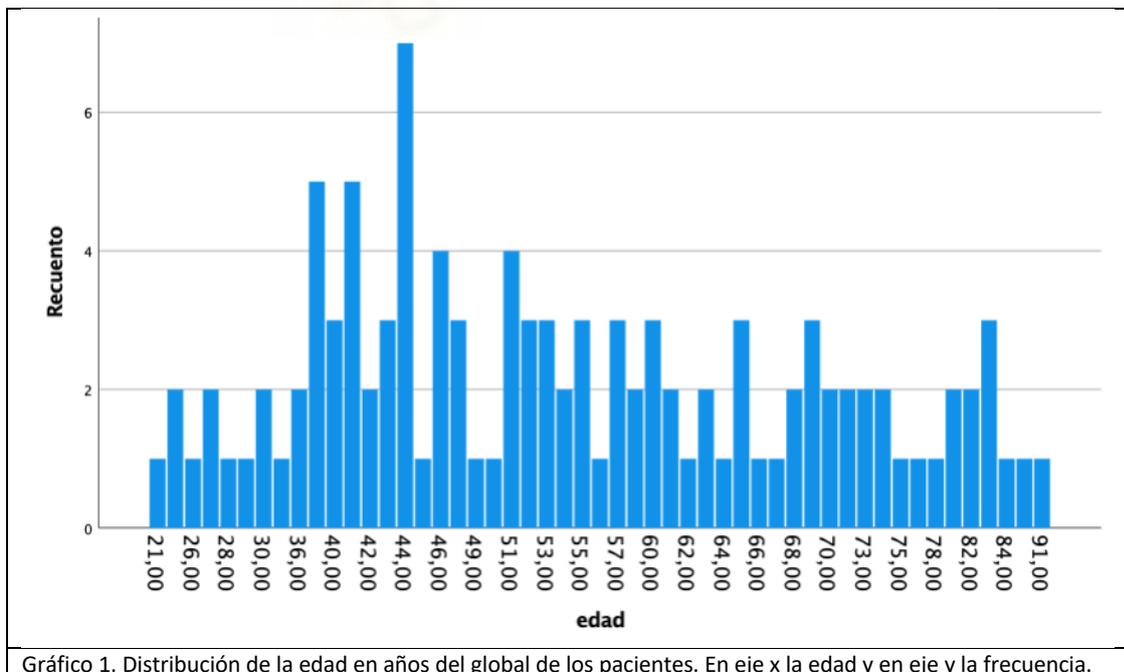


Gráfico 1. Distribución de la edad en años del global de los pacientes. En eje x la edad y en eje y la frecuencia.

Características	Total	Hospitalización convencional	UHD	P
Variables demográficas				
Edad (años), mediana (RIC)	52 (42, 66)	60 (45, 72)	47 (40, 60)	0,003
Sexo H, n (%)	57 (52,3%)	25 (55,6%)	32 (50%)	NS
Síntomas				
Astenia, n (%)	48 (44,0%)	26 (57,8%)	22 (34,4)	NS
Anosmia/ageusia, n (%)	23 (21,1%)	6 (13,3)	17 (26,6%)	NS
Cefalea, n (%)	21 (19,2%)	8 (17,8%)	13 (20,3%)	NS
Pérdida de memoria, n (%)	21 (19,2%)	8 (17,8%)	13 (20,3%)	NS
Artromialgias, n (%)	16 (14,7%)	6 (13,3)	10 (15,6%)	NS
Dermatosis, n (%)	13 (11,9%)	3 (6,7%)	10 (15,6%)	NS
Síntomas digestivos, n (%)	11 (10,1%)	2 (4,4%)	9 (14,1%)	NS
Lumbalgia, n (%)	6 (5,5%)	1 (2,2%)	5 (7,8%)	NS
Alteraciones visuales, n (%)	2 (1,8%)	1 (2,2%)	1 (1,6%)	NS
Alteraciones analíticas				
CK (U/L), mediana (RIC)	86 (60, 125)	77 (52, 114)	97 (69, 132)	0,022
PCR (mg/dL), mediana (RIC)	0,11 (0,05, 0,26)	0,11 (0,05, 0,25)	0,12 (0,05, 0,26)	NS
VSG (mm/h), mediana (RIC)	9 (6, 17)	13 (8, 21)	8 (5, 13)	0,007
LDH (U/L), mediana (RIC)	185 (165, 210)	199 (177, 229)	173 (162, 199)	<0,005
Ferritina (ng/mL), mediana (RIC)	120 (55, 193)	127 (57, 182)	114 (55, 206)	NS
Dímero D (mcg/mL), mediana (RIC)	0,35 (0,27, 0,46)	0,37 (0,27, 0,52)	0,34 (0,27, 0,43)	NS
Total de pacientes	109	45	64	
<i>Tabla 1-A. Estudio descriptivo de los pacientes</i>				

De los 109 pacientes, 45 fueron ingresados en planta de hospitalización convencional y 64 fueron seguidos por UHD, con mediana de edad de los ingresados 60 años y la de los de UHD 47 años, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

Globalmente tenemos un total de 57 varones (52,3%) y 52 mujeres (47,7%), habiendo 25 varones en la cohorte de ingresados en planta, lo que supone un 55,6%, frente a 20 mujeres (44,4%), y 32 varones en la cohorte de UHD, siendo un 50%, frente a 32 mujeres (50%) sin haber diferencias estadísticamente significativas.

5.2.1 Análisis de los síntomas persistentes

El 64,2% de los pacientes incluidos en el estudio presentaban al menos un síntoma persistente tras la infección por el SARS-CoV-2 (tabla 1-B):

Número de síntomas	n (%)
0	39 (35,8%)
1	26 (23,9%)
2	21 (19,3%)
3	12 (11,0%)
4	6 (5,5%)
5	4 (3,7%)
6	1 (0,9%)

Tabla 1-B. Número de síntomas aquejados

La frecuencia de los síntomas globalmente fue la siguiente:

- El 44% (48 pacientes) presentaba astenia.
- El 21,1% (23 pacientes) presentaba anosmia y/o ageusia.
- El 19,2% (21 pacientes) presentaba cefalea.
- El 19,2% (21 pacientes) presentaba pérdidas de memoria.
- El 14,7% (16 pacientes) presentaba artromialgias.
- El 11,9% (13 pacientes) presentaba dermatosis.
- El 10,1% (11 pacientes) presentaba síntomas digestivos.
- El 5,5% (6 pacientes) presentaba lumbalgia.
- El 1,8% (2 pacientes) presentaba alteraciones visuales.

En lo referente al estudio de cada uno de los síntomas, analizándolos globalmente y estratificando por cohortes, su relación con las variables demográficas y de laboratorio analizadas, se detalla a continuación, por orden de frecuencia global:

- La astenia (tablas 1-A y 2) fue referida por 48 pacientes (44%), 26 pacientes de la cohorte de ingresados en planta (57,8%) y 22 de la cohorte de UHD (34,4%) sin ser la diferencia estadísticamente significativa. En el análisis global se ha encontrado que las mujeres han presentado más frecuentemente astenia, el 50% de ellas frente al 26,3% en los hombres, siendo una diferencia estadísticamente significativa, lo cual también se observa en el análisis de la cohorte de hospitalizados en planta (60% entre las mujeres y 28% de los hombres). No se han encontrado asociaciones significativas entre la astenia y las demás variables.

		Total			Hospitalización convencional			UHD		
		Sí	No	p	Sí	No	p	Sí	No	p
Edad	Mediana en años (P25, P75)	51 (41, 64)	53 (43, 67)	NS	59 (44, 70)	63 (50, 75)	NS	45 (40, 54)	49 (40, 62)	NS
Sexo	Hombre, n (%)	15 (26,3%)	42 (73,7%)		7 (28,0%)	18 (72,0%)		8 (25,0%)	24 (75,0%)	
	Mujer, n (%)	26 (50,0%)	26 (50,0%)	0,011	12 (60,0%)	8 (40,0%)	0,031	14 (43,8%)	18 (56,2%)	NS
PCR	<0,5mg/dL, n (%)	35 (36,5%)	61 (63,5%)		17 (41,5%)	24 (58,5%)		18 (32,7%)	37 (67,3%)	
	>0,5mg/dL, n (%)	6 (46,2%)	7 (53,8%)	NS	2 (50,0%)	2 (50,0%)	NS	4 (44,4%)	5 (55,6%)	NS
LDH	<250U/L, n (%)	35 (35,7%)	63 (64,3%)		15 (40,5%)	22 (59,5%)		20 (32,8%)	41 (67,2%)	
	>250U/L, n (%)	6 (54,5%)	5 (45,5%)	NS	4 (50,0%)	4 (50,0%)	NS	2 (66,7%)	1 (33,3%)	NS
Ferritina	<400mcg/L, n (%)	40 (38,8%)	63 (61,2%)		18 (43,9%)	23 (56,1%)		22 (35,5%)	40 (64,5%)	
	>400mcg/L, n (%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	NS	1 (25,0%)	3 (75,0%)	NS	0 (0%)	2 (100%)	NS
Dímero D	<0,5mcg/dL, n (%)	33 (37,9%)	54 (62,1%)		14 (41,2%)	20 (58,8%)		19 (35,8%)	34 (64,2%)	
	>0,5mcg/dL, n (%)	8 (36,4%)	14 (63,6%)	NS	5 (45,5%)	6 (54,5%)	NS	3 (27,3%)	8 (72,7%)	NS
CK	<170U/L, n (%)	38 (40,0%)	57 (60,0%)		14 (41,2%)	20 (58,8%)		20 (37,7%)	33 (62,3%)	
	>170U/L, n (%)	11 (78,6%)	3 (21,4%)	NS	5 (45,5%)	6 (54,5%)	NS	2 (18,2%)	9 (81,8%)	NS
VSG	<15mm/h, n (%)	28 (36,8%)	48 (63,2%)		9 (36,0%)	16 (64,0%)		19 (37,3%)	32 (62,7%)	
	>15mm/h, n (%)	20 (60,6%)	13 (39,4%)	NS	10 (50,0%)	10 (50,0%)	NS	3 (23,1%)	10 (76,9%)	NS

Tabla 2. Análisis de la astenia

- El compuesto de anosmia y/o ageusia (tablas 1-A y 3) fue referido por 23 pacientes de forma global (21,1%), 6 pacientes de la cohorte de ingresados en planta, suponiendo un 13,3%, y por 17 pacientes de la cohorte de UHD, siendo un 26,6%, sin ser la diferencia estadísticamente significativa entre ambas cohortes. Al analizar globalmente y estratificado por cohortes la relación entre la anosmia/ageusia y las variables demográficas y analíticas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

		Total			Hospitalización convencional			UHD		
		Sí	No	p	Sí	No	p	Sí	No	p
Edad	Mediana en años (P25, P75)	44 (41, 63)	53 (43, 69)	NS	53 (41, 61)	63 (46, 74)	NS	44 (39, 64)	49 (41, 60)	NS
Sexo	Hombre, n (%)	9 (15,8%)	48 (84,2%)		2 (8,0%)	23 (92,0%)		7 (21,9%)	25 (78,1%)	
	Mujer, n (%)	14 (26,9%)	38 (73,1%)	NS	4 (20,0%)	16 (80,0%)	NS	10 (31,3%)	22 (68,7%)	NS
PCR	<0,5mg/dL, n (%)	20 (20,8%)	76 (79,2%)		6 (14,6%)	35 (85,4%)		14 (25,5%)	41 (74,5%)	
	>0,5mg/dL, n (%)	3 (23,1%)	10 (76,9%)	NS	0 (0%)	4 (100%)	NS	3 (33,3%)	6 (66,7%)	NS
LDH	<250U/L, n (%)	20 (27,8%)	78 (72,2%)		4 (10,8%)	33 (89,2%)		16 (26,2%)	45 (73,8%)	
	>250U/L, n (%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	NS	2 (25,0%)	6 (75,0%)	NS	1 (33,3%)	2 (66,7%)	NS
Ferritina	<400mcg/L, n (%)	21 (20,4%)	82 (79,6%)		5 (12,2%)	36 (87,8%)		46 (74,2%)	16 (25,8%)	
	>400mcg/L, n (%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	NS	1 (25,0%)	3 (75,0%)	NS	1 (50,0%)	1 (50,0%)	NS
Dímero D	<0,5mcg/dL, n (%)	17 (19,5%)	70 (80,5%)		5 (14,7%)	29 (85,3%)		12 (22,6%)	41 (77,4%)	
	>0,5mcg/dL, n (%)	6 (27,3%)	16 (72,7%)	NS	1 (9,1%)	10 (90,1%)	NS	5 (45,5%)	6 (54,5%)	NS
CK	<170U/L, n (%)	20 (21,1%)	75 (78,9%)		6 (14,3%)	36 (85,7%)		14 (26,4%)	39 (73,6%)	
	>170U/L, n (%)	3 (21,4%)	11 (78,5%)	NS	0 (0%)	3 (100%)	NS	3 (27,3%)	8 (72,7%)	NS
VSG	<15mm/h, n (%)	16 (21,1%)	60 (78,9%)		4 (16,0%)	21 (84,0%)		12 (23,5%)	39 (76,5%)	
	>15mm/h, n (%)	7 (21,2%)	26 (78,8%)	NS	2 (10,0%)	18 (90,0%)	NS	5 (38,5%)	8 (61,5%)	NS

Tabla 3. Análisis de la anosmia/ageusia

- La cefalea (tablas 1-A y 4) fue referida globalmente por 21 pacientes (19,2%), 8 pacientes (17,8%) de la cohorte de ingresados en planta y 13 pacientes (20,3%) de la cohorte de UHD, sin ser la diferencia estadísticamente significativa. Sin embargo, se ha observado en el análisis global que la mediana de edad de los pacientes con cefalea (44 años [P25 39 años, P75 55 años]) es inferior que los que no tienen cefalea (54 años [P25 43 años, P75 68 años]), de forma estadísticamente significativa. En la cohorte de ingresados, la mediana de edad de los pacientes con cefalea (46 años [P25 29 años, P75 57 años]) es inferior que la de los que no la presentan (65 años [P25 51 años, P75 74 años]), siendo la diferencia también estadísticamente significativa. No se han encontrado diferencias a la hora de analizar la relación entre la cefalea y las demás variables.

		Total			Hospitalizados			UHD		
		Sí	No	p	Sí	No	p	Sí	No	p
Edad	Mediana en años (P25, P75)	44 (39, 55)	54 (43, 68)	0,028	46 (29, 57)	65 (51, 74)	0,015	44 (40, 55)	49 (40, 61)	NS
Sexo	Hombre, n (%)	7 (12,3%)	50 (87,7%)		4 (16,0%)	21 (84,0%)		3 (9,4%)	29 (90,6%)	
	Mujer, n (%)	14 (26,9%)	38 (73,1%)	NS	4 (20,0%)	16 (80,0%)	NS	10 (31,3%)	22 (68,8%)	NS
PCR	<0,5mg/dL, n (%)	17 (17,7%)	79 (82,3%)		7 (17,1%)	34 (82,9%)		10 (18,2%)	45 (81,8%)	
	>0,5mg/dL, n (%)	4 (30,8%)	9 (69,2%)	NS	1 (25,0%)	3 (75,0%)	NS	3 (33,3%)	6 (66,7%)	NS
LDH	<250U/L, n (%)	18 (18,4%)	80 (81,6%)		7 (18,9%)	30 (81,1%)		11 (18,0%)	50 (82,0%)	
	>250U/L, n (%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	NS	1 (12,5%)	7 (87,5%)	NS	2 (66,7%)	1 (33,3%)	NS
Ferritina	<400mcg/L, n (%)	21 (20,4%)	82 (79,6%)		8 (19,5%)	33 (80,5%)		13 (21,0%)	49 (79,0%)	
	>400mcg/L, n (%)	0 (0%)	6 (100%)	NS	0 (0%)	4 (100%)	NS	0 (0%)	2 (100%)	NS
Dímero D	<0,5mcg/dL, n (%)	18 (20,7%)	69 (79,3%)		6 (17,6%)	28 (82,4%)		12 (22,6%)	41 (77,4%)	
	>0,5mcg/dL, n (%)	3 (13,6%)	19 (86,4%)	NS	2 (18,2%)	9 (81,8%)	NS	1 (9,1%)	10 (90,9%)	NS
CK	<170U/L, n (%)	21 (22,1%)	74 (77,9%)		8 (19,0%)	34 (81,0%)		13 (24,5%)	40 (75,5%)	
	>170U/L, n (%)	0 (0%)	14 (100%)	NS	0 (0%)	3 (100%)	NS	0 (0%)	11 (100%)	NS
VSG	<15mm/h, n (%)	16 (21,1%)	60 (78,9%)		5 (20,0%)	20 (80,0%)		11 (21,6%)	40 (78,4%)	
	>15mm/h, n (%)	5 (15,2%)	28 (84,8%)	NS	3 (15,0%)	17 (85,0%)	NS	2 (15,4%)	11 (84,6%)	NS

Tabla 4. Análisis de la cefalea

- Las pérdidas de memoria (tablas 1-A y 5) fueron aquejadas por 21 pacientes (19,2%) globalmente, 8 pacientes de la cohorte de ingresados en planta (17,8%) y 13 pacientes de la cohorte de UHD (20,3%), sin ser la diferencia estadísticamente significativa. Se ha encontrado que la pérdida de memoria se ha dado más frecuentemente en mujeres en el análisis global, ocurriendo en el 28,8% de las mujeres frente al 10,5% de los hombres. En el análisis estratificado por cohortes, la relación entre las pérdidas de memoria y el sexo y las alteraciones analíticas, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

		Total			Hospitalización convencional			UHD		
		Sí	No	p	Sí	No	p	Sí	No	p
Edad	Mediana en años (P25, P75)	44 (41, 67)	53 (42, 66)	NS	58 (47, 69)	61 (45, 74)	NS	44 (39, 59)	50 (41, 60)	NS
Sexo	Hombre, n (%)	6 (10,5%)	51 (89,5%)		2 (8,0%)	23 (92,0%)		4 (12,5%)	28 (87,5%)	
	Mujer, n (%)	15 (28,8%)	37 (71,2%)	0,015	6 (30,0%)	14 (70,0%)	NS	9 (28,1%)	23 (71,9%)	NS
PCR	<0,5mg/dL, n (%)	18 (18,8%)	78 (81,2%)		8 (19,5%)	33 (80,5%)		10 (18,2%)	45 (81,8%)	
	>0,5mg/dL, n (%)	3 (23,1%)	10 (76,9%)	NS	0 (0%)	4 (100%)	NS	3 (33,3%)	6 (66,7%)	NS
LDH	<250U/L, n (%)	18 (18,4%)	80 (81,6%)		7 (18,9%)	30 (81,1%)		11 (18,0%)	50 (82,0%)	
	>250U/L, n (%)	3 (27,3%)	8 (72,7%)	NS	1 (12,5%)	7 (87,5%)	NS	2 (66,7%)	1 (33,3%)	NS
Ferritina	<400mcg/L, n (%)	21 (20,4%)	82 (79,6%)		8 (19,5%)	33 (80,5%)		13 (21,0%)	49 (79,0%)	
	>400mcg/L, n (%)	0 (0%)	6 (100%)	NS	0 (0%)	4 (100%)	NS	0 (0%)	2 (100%)	NS
Dímero D	<0,5mcg/dL, n (%)	16 (18,4%)	71 (81,6%)		7 (20,6%)	27 (79,4%)		9 (17,0%)	44 (83,0%)	
	>0,5mcg/dL, n (%)	5 (22,7%)	17 (77,3%)	NS	1 (9,1%)	10 (90,9%)	NS	4 (36,4%)	7 (63,6%)	NS
CK	<170U/L, n (%)	19 (20,0%)	76 (80,0%)		7 (16,7%)	35 (83,3%)		12 (22,6%)	41 (77,4%)	
	>170U/L, n (%)	2 (14,3%)	12 (85,7%)	NS	1 (33,3%)	2 (66,7%)	NS	1 (9,1%)	10 (90,9%)	NS
VSG	<15mm/h, n (%)	13 (17,1%)	63 (82,9%)		3 (12,0%)	22 (88,0%)		10 (19,6%)	41 (80,4%)	
	>15mm/h, n (%)	8 (24,2%)	25 (75,8%)	NS	5 (25,0%)	15 (75,0%)	NS	3 (23,1%)	10 (76,9%)	NS

Tabla 5. Análisis de la pérdida de memoria

- Las artromialgias (tablas 1-A y 6) estaban presentes en el 14,7% (16 pacientes) de forma global, siendo 6 pacientes de la cohorte de ingresados en planta (un 13,3%), y 10 de la cohorte de UHD, siendo en este caso un 15,6%, sin ser la diferencia estadísticamente significativa. Al analizar por cohortes la relación entre las mialgias y las variables demográficas y analíticas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

		Total			Hospitalización convencional			UHD		
		Sí	No	p	Sí	No	p	Sí	No	p
Edad	Mediana en años (P25, P75)	50 (44, 66)	52 (41, 66)	NS	56 (46, 82)	61 (44, 72)	NS	46 (40, 59)	48 (40, 60)	NS
Sexo	Hombre, n (%)	6 (10,5%)	51 (89,5%)		2 (8,0%)	23 (92,0%)		4 (12,5%)	28 (87,5%)	
	Mujer, n (%)	10 (19,2%)	42 (80,8%)	NS	4 (20,0%)	16 (80,0%)	NS	6 (18,8%)	26 (81,2%)	NS
PCR	<0,5mg/dL, n (%)	15 (15,7%)	81 (84,5%)		6 (14,6%)	35 (85,4%)		9 (16,4%)	46 (83,6%)	
	>0,5mg/dL, n (%)	1 (7,7%)	12 (92,3%)	NS	0 (0%)	4 (100%)	NS	1 (11,1%)	8 (88,9%)	NS
LDH	<250U/L, n (%)	15 (15,3%)	83 (84,7%)		6 (16,2%)	31 (83,8%)		9 (14,8%)	52 (85,2%)	
	>250U/L, n (%)	10 (90,9%)	1 (9,1%)	NS	0 (0%)	8 (100%)	NS	1 (33,3%)	2 (66,7%)	NS
Ferritina	<400mcg/L, n (%)	16 (15,5%)	87 (84,5%)		6 (14,6%)	35 (85,4%)		10 (16,1%)	52 (83,9%)	
	>400mcg/L, n (%)	16 (100%)	0 (0%)	NS	0 (0%)	4 (100%)	NS	0 (0%)	2 (100%)	NS
Dímero D	<0,5mcg/dL, n (%)	15 (17,2%)	72 (82,8%)		5 (14,7%)	29 (85,3%)		10 (18,9%)	43 (81,1%)	
	>0,5mcg/dL, n (%)	1 (4,5%)	21 (95,5%)	NS	1 (9,1%)	10 (90,9%)	NS	0 (0%)	11 (100%)	NS
CK	<170U/L, n (%)	15 (15,8%)	80 (84,2%)		6 (14,6%)	35 (85,4%)		9 (17,0%)	44 (83,0%)	
	>170U/L, n (%)	1 (7,1%)	13 (92,9%)	NS	0 (0%)	3 (100%)	NS	1 (9,1%)	10 (90,9%)	NS
VSG	<15mm/h, n (%)	11 (14,5%)	65 (85,5%)		3 (12,0%)	22 (88,0%)		8 (15,7%)	43 (84,3%)	
	>15mm/h, n (%)	5 (15,2%)	28 (84,8%)	NS	3 (15,0%)	17 (85,0%)	NS	2 (15,4%)	11 (84,6%)	NS

Tabla 6. Análisis de las artromialgias

- Las dermatosis (tablas 1-A y 7) fueron referidas de forma global por 13 pacientes (11,9%), 3 pacientes (6,7%) de la cohorte de ingresados en planta, y 10 pacientes (15,6%) de la cohorte de UHD, sin ser la diferencia estadísticamente significativa. Al analizar de forma global y estratificada por cohortes la relación entre la dermatosis y las variables demográficas y analíticas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

- Los síntomas digestivos (tablas 1-A y 8) se refirieron por 11 pacientes (10,1%), 2 pacientes de la cohorte de ingresados en planta (4,4%), y 9 pacientes de la cohorte de UHD (14,1%), sin ser la diferencia estadísticamente significativa. Al analizar de forma global y estratificada por cohortes la relación entre los síntomas digestivos y las variables demográficas y analíticas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

		Total			Hospitalización convencional			UHD		
		Sí	No	p	Sí	No	p	Sí	No	p
Edad	Mediana en años (P25, P75)	55 (45, 62)	52 (41, 67)	NS	68 (9,7)*	58 (44, 73)	NS	50 (43, 57)	46 (39, 62)	NS
Sexo	Hombre, n (%)	4 (7,0%)	53 (93,0%)		1 (4,0%)	24 (96,0%)		3 (9,4%)	29 (90,6%)	
	Mujer, n (%)	9 (17,3%)	43 (82,7%)	NS	2 (10,0%)	18 (90,0%)	NS	7 (21,9%)	25 (78,1%)	NS
PCR	<0,5mg/dL, n (%)	12 (12,5%)	84 (87,5%)		3 (7,3%)	38 (92,7%)		9 (16,4%)	46 (83,6%)	
	>0,5mg/dL, n (%)	1 (7,7%)	12 (92,3%)	NS	0 (0%)	4 (100%)	NS	1 (11,1%)	8 (88,9%)	NS
LDH	<250U/L, n (%)	12 (12,2%)	86 (87,6%)		2 (5,4%)	35 (94,6%)		10 (16,4%)	51 (83,6%)	
	>250U/L, n (%)	1 (9,1%)	10 (90,9%)	NS	1 (12,5%)	7 (87,5%)	NS	0 (0%)	3 (100%)	NS
Ferritina	<400mcg/L, n (%)	13 (12,6%)	90 (87,4%)		3 (7,3%)	38 (92,7%)		10 (16,1%)	52 (83,9%)	
	>400mcg/L, n (%)	0 (0%)	6 (100%)	NS	0 (0%)	4 (100%)	NS	0 (0%)	2 (100%)	NS
Dímero D	<0,5mcg/dL, n (%)	12 (13,8%)	75 (86,2%)		3 (8,8%)	31 (91,2%)		9 (17,0%)	44 (83,0%)	
	>0,5mcg/dL, n (%)	1 (4,5%)	21 (95,5%)	NS	0 (0%)	11 (100%)	NS	1 (9,1%)	10 (90,9%)	NS
CK	<170U/L, n (%)	12 (12,6%)	83 (87,4%)		3 (7,1%)	39 (92,9%)		9 (17,0%)	44 (83,0%)	
	>170U/L, n (%)	1 (0,9%)	13 (11,9%)	NS	0 (0%)	3 (100%)	NS	1 (9,1%)	10 (90,9%)	NS
VSG	<15mm/h, n (%)	11 (7,1%)	65 (92,9%)		1 (4,0%)	24 (96,0%)		10 (19,6%)	41 (80,4%)	
	>15mm/h, n (%)	2 (6,1%)	31 (93,9%)	NS	2 (10,0%)	18 (90,0%)	NS	0 (0%)	13 (100%)	NS
*media de 3 pacientes (DE)										
<i>Tabla 7. Análisis de las dermatosis</i>										

		Total			Hospitalización convencional			UHD		
		Sí	No	P	Sí	No	p	Sí	No	p
Edad	Mediana en años (P25, P75)	47 (44, 57)	53 (41, 68)	NS	51,5 (12,3)*	60 (45, 73)	NS	46 (44, 55)	47 (40, 61)	NS
Sexo	Hombre, n (%)	4 (7,0%)	53 (93,0%)		0 (0%)	25 (100%)		4 (12,5%)	28 (87,5%)	
	Mujer, n (%)	7 (13,5%)	45 (86,5%)	NS	2 (10,0%)	18 (90,0%)	NS	5 (15,6%)	27 (84,4%)	NS
PCR	<0,5mg/dL, n (%)	10 (10,4%)	86 (89,6%)		2 (4,9%)	39 (95,1%)		8 (14,5%)	47 (85,5%)	
	>0,5mg/dL, n (%)	1 (7,7%)	12 (92,30%)	NS	0 (0%)	4 (100%)	NS	1 (11,1%)	8 (88,9%)	NS
LDH	<250U/L, n (%)	11 (11,2%)	87 (88,8%)		2 (5,4%)	35 (94,6%)		9 (14,8%)	52 (85,2%)	
	>250U/L, n (%)	0 (0%)	11 (100%)	NS	0 (0%)	8 (100%)	NS	0 (0%)	3 (100%)	NS
Ferritina	<400mcg/L, n (%)	11 (10,7%)	92 (88,8%)		2 (4,9%)	39 (95,1%)		9 (14,5%)	53 (85,5%)	
	>400mcg/L, n (%)	0 (0%)	6 (100%)	NS	0 (0%)	4 (100%)	NS	0 (0%)	2 (100%)	NS
Dímero D	<0,5mcg/dL, n (%)	8 (9,2%)	79 (90,8%)		2 (5,9%)	32 (94,1%)		6 (11,3%)	47 (88,7%)	
	>0,5mcg/dL, n (%)	3 (13,6%)	19 (86,4%)	NS	0 (0%)	11 (100%)	NS	3 (27,3%)	8 (72,7%)	NS
CK	<170U/L, n (%)	10 (10,5%)	85 (89,5%)		2 (4,8%)	40 (95,2%)		8 (15,1%)	45 (84,9%)	
	>170U/L, n (%)	1 (7,1%)	13 (92,9%)	NS	0 (0%)	3 (100%)	NS	1 (9,1%)	10 (90,9%)	NS
VSG	<15mm/h, n (%)	9 (11,8%)	67 (88,2%)		2 (8,0%)	23 (92,0%)		7 (13,7%)	44 (86,3%)	
	>15mm/h, n (%)	2 (6,1%)	31 (93,9%)	NS	0 (0%)	20 (100%)	NS	2 (15,4%)	11 (84,6%)	NS
*media de 2 pacientes (DE)										
<i>Tabla 8. Análisis de los síntomas digestivos</i>										

- La lumbalgia (tablas 1-A y 9) fue referida por 6 pacientes (5,5%), siendo 1 paciente de la cohorte de ingresados en planta (2,2%) y 5 de la cohorte de UHD (7,8%), sin ser la diferencia estadísticamente significativa. Se ha encontrado que, tanto de forma global como en la cohorte de pacientes de UHD, la presencia de lumbalgia se ha asociado a elevación de

la proteína C reactiva sobre el valor normal de nuestro laboratorio. De forma global, de los 6 pacientes con lumbalgia, el 50% tenía la PCR elevada, mientras que de los que no tenían lumbalgia, tan sólo la tenían elevada 10 pacientes (un 9,7%), siendo este resultado estadísticamente significativo. De 5 pacientes de la cohorte de UHD que presentaban lumbalgia, 3 pacientes (60% de ellos) tenían la PCR elevada; de 59 pacientes de la cohorte de UHD sin lumbalgia, tan sólo 6 (10,2% de ellos) tenían la PCR elevada. Esta diferencia también es estadísticamente significativa y no se ha observado en la cohorte de ingresados en planta. No se han encontrado diferencias a la hora de analizar la relación entre la lumbalgia y el resto de las variables analíticas y demográficas.

		Total			Hospitalización convencional			UHD		
		Sí	No	p	Sí	No	p	Sí	No	p
Edad	Mediana en años (P25, P75)	50 (41, 75)	52 (42, 66)	NS	55*	60 (45, 72)	NS	46 (39, 78)	47 (40, 60)	NS
Sexo	Hombre, n (%)	3 (5,6%)	51 (94,4%)		1 (4,0%)	24 (96,0%)		2 (6,3%)	30 (93,8%)	
	Mujer, n (%)	3 (5,8%)	49 (94,2%)	NS	0 (0%)	20 (100%)	NS	3 (9,4%)	29 (90,6%)	NS
PCR	<0,5mg/dL, n (%)	3 (3,1%)	93 (96,9%)		1 (2,4%)	40 (97,6%)		2 (3,6%)	53 (96,4%)	
	>0,5mg/dL, n (%)	3 (23,1%)	10 (76,9%)	0,022	0 (0%)	4 (100%)	NS	3 (33,3%)	6 (66,7%)	0,017
LDH	<250U/L, n (%)	5 (5,1%)	93 (94,9%)		1 (2,7%)	36 (97,3%)		4 (6,6%)	57 (93,4%)	
	>250U/L, n (%)	1 (9,1%)	10 (90,0%)	NS	0 (0%)	8 (100%)	NS	1 (33,3%)	2 (66,7%)	NS
Ferritina	<400mcg/L, n (%)	5 (4,9%)	98 (95,19%)		0 (0%)	41 (100%)		5 (8,1%)	57 (91,9%)	
	>400mcg/L, n (%)	1 (16,7%)	5 (83,3%)	NS	1 (25,0%)	3 (75,0%)	NS	0 (0%)	2 (100%)	NS
Dímero D	<0,5mcg/dL, n (%)	4 (4,6%)	83 (95,4%)		1 (2,9%)	33 (97,1%)		3 (5,7%)	50 (94,3%)	
	>0,5mcg/dL, n (%)	2 (9,1%)	20 (90,9%)	NS	0 (0%)	11 (100%)	NS	2 (18,2%)	9 (81,8%)	NS
CK	<170U/L, n (%)	5 (5,3%)	90 (94,7%)		1 (2,4%)	41 (97,6%)		4 (7,5%)	49 (92,5%)	
	>170U/L, n (%)	1 (7,1%)	13 (92,9%)	NS	0 (0%)	3 (100%)	NS	1 (9,1%)	10 (90,9%)	NS
VSG	<15mm/h, n (%)	4 (5,3%)	72 (94,7%)		1 (4,0%)	24 (96,0%)		3 (6,1%)	46 (93,9%)	
	>15mm/h, n (%)	2 (6,1%)	31 (93,9%)	NS	0 (0%)	20 (100%)	NS	2 (15,4%)	11 (84,6%)	NS
*paciente único										
<i>Tabla 9. Análisis de la lumbalgia</i>										

- Las alteraciones visuales (tablas 1-A y 10) estaban presentes en 2 pacientes de forma global (1,8%), 1 paciente de la cohorte de ingresados en planta (2,2%) y 1 paciente de la cohorte de UHD (1,6%), sin ser la diferencia estadísticamente significativa. Al analizar por cohortes la relación entre las alteraciones visuales y las variables demográficas y analíticas no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

		Total			Hospitalización convencional			UHD		
		Sí	No	p	Sí	No	p	Sí	No	p
Edad	Mediana en años (P25, P75)	33,5*	52 (42, 67)	NS	25**	60 (46, 72)	NS	60**	47 (40, 60)	NS
Sexo	Hombre, n (%)	0 (0%)	57 (100%)		0 (0%)	25 (100%)		0 (0%)	32 (100%)	
	Mujer, n (%)	2 (3,8%)	50 (96,2%)	NS	1 (5,0%)	19 (95,0%)	NS	1 (3,1%)	31 (96,9%)	NS
PCR	<0,5mg/dL, n (%)	1 (1,0%)	95 (99,0%)		1 (2,4%)	40 (97,6%)		0 (0%)	55 (100%)	
	>0,5mg/dL, n (%)	1 (7,7%)	12 (92,3%)	NS	0 (0%)	4 (100%)	NS	1 (11,1%)	8 (88,9%)	NS
LDH	<250U/L, n (%)	2 (2,0%)	96 (98,0%)		1 (2,7%)	36 (97,3%)		1 (1,6%)	60 (98,4%)	
	>250U/L, n (%)	0 (0%)	11 (100%)	NS	0 (0%)	8 (100%)	NS	0 (0%)	3 (100%)	NS
Ferritina	<400mcg/L, n (%)	2 (1,9%)	101 (98,1%)		1 (2,4%)	40 (97,6%)		1 (1,6%)	61 (98,4%)	
	>400mcg/L, n (%)	0 (0%)	6 (100%)	NS	0 (0%)	4 (100%)	NS	0 (0%)	2 (100%)	NS
Dímero D	<0,5mcg/dL, n (%)	2 (2,3%)	85 (97,7%)		1 (2,9%)	33 (97,1%)		1 (1,9%)	52 (98,1%)	
	>0,5mcg/dL, n (%)	0 (0%)	22 (100%)	NS	0 (0%)	11 (100%)	NS	0 (0%)	11 (100%)	NS
CK	<170U/L, n (%)	2 (2,1%)	93 (97,9%)		1 (2,4%)	41 (97,6%)		1 (1,9%)	52 (98,1%)	
	>170U/L, n (%)	0 (0%)	14 (100%)	NS	0 (0%)	3 (100%)	NS	0 (0%)	11 (100%)	NS
VSG	<15mm/h, n (%)	2 (2,6%)	74 (97,4%)		1 (4,0%)	24 (96,0%)		1 (2,0%)	50 (98,0%)	
	>15mm/h, n (%)	0 (0%)	33 (100%)	NS	0 (0%)	20 (100%)	NS	0 (0%)	13 (100%)	NS
*media de 2 pacientes de 25 y 42 años										
**paciente único										
Tabla 10. Análisis de las alteraciones visuales										

5.2.2 Análisis de las alteraciones en las pruebas de laboratorio

En lo referente a las alteraciones analíticas, ninguna de ellas sigue una distribución normal. Podemos detallar lo siguiente (tabla 1-A):

- La mediana de la creatina kinasa fue de 77U/L (P25 52U/L, P75 114U/L) en la cohorte de ingresados en planta, siendo de 97U/L (P25 69U/L, P75 132U/L) en la cohorte de los pacientes UHD, siendo en este caso la diferencia estadísticamente significativa.
- La mediana de la proteína C reactiva fue de 0,11mg/dL (P25 0,05mg/dL, P75 0,25mg/dL) en la cohorte de ingresados en planta, siendo de 0,12mg/dL (P25 0,05mg/dL, P75 0,26mg/dL) en la cohorte de UHD, sin haber diferencias estadísticamente significativas.
- La mediana de la velocidad de sedimentación globular fue de 13mm/h (P25 8mm/h, P75 21mm/h) en la cohorte de ingresados en planta, y de 8mm/h (P25 5mm/h, P75 13mm/h) en la cohorte de UHD, siendo estadísticamente significativa la diferencia entre ambas.
- La mediana de la enzima lactato deshidrogenasa fue de 199U/L (P25 177U/L, P75 229U/L) en los ingresados en planta, y de 173U/L (P25 162U/L, P75 199U/L) en la cohorte de UHD, siendo esta diferencia también estadísticamente significativa.
- La mediana de la ferritina fue de 127ng/mL (P25 57ng/mL, P75 182ng/mL) en la cohorte de ingresados en planta, y de 173ng/mL (P25 55ng/mL, P75 206ng/mL) en la cohorte de UHD, sin haber diferencias estadísticamente significativas.

- La mediana del dímero D fue de 0,37mcg/mL (P25 0,27mcg/mL, P75 0,52mcg/mL) en la cohorte de ingresados en planta, y de 0,34mcg/mL (P25 0,27mcg/mL, P75 0,43mcg/mL) en la cohorte de UHD, sin encontrar tampoco diferencias estadísticamente significativas.

5.2.3 Análisis sobre el destino al alta y sobre la variación de la percepción del estado de salud

En cuanto al destino al alta tras la revisión a las 8 semanas, encontramos lo siguiente (tabla 11):

- El 44% (48 pacientes) fue dado de alta definitiva por presentarse asintomáticos o con sintomatología muy leve y en clara fase de resolución.
- El 25,7% (28 pacientes) fue remitido a Medicina interna por presentar alteraciones analíticas persistentes de CK, LDH, ferritina o dímero D así como por astenia, artromialgias persistentes u otra sintomatología inespecífica.
- El 22,9% (25 pacientes) fue remitido a Neumología por alteraciones espirométricas, disnea o cambios fibróticos pulmonares.
- El 7,3% (8 pacientes) fue remitido a otros servicios entre los que se incluye Neurología (por cefalea y pérdidas de memoria) y Otorrinolaringología (por anosmia y/o ageusia).

DESTINO AL ALTA	n (%)
Alta definitiva	48 (44%)
Neumología	25 (22,9%)
Medicina Interna	28 (25,7%)
Otros	8 (7,3%)
Total	109 (100%)
<i>Tabla 11. Destino al alta de los pacientes</i>	

Finalmente, en la encuesta visual analógica de salud encontramos que:

- El 56,9% (62 pacientes) refirió un empeoramiento de su estado de salud.
- El 35,8% (39 pacientes) refirió estabilidad en su estado de salud.
- El 7,3% (8 pacientes) refirió una mejoría en su estado de salud.

DIFERENCIA DE SALUD PERCIBIDA	n (%)
Empeoramiento	62 (56,9%)
Igual	39 (35,8%)
Mejoría	8 (7,3)
<i>Tabla 12. Diferencia de salud percibida por los pacientes</i>	

6. DISCUSIÓN

Estos resultados ponen de manifiesto que la infección por el SARS-CoV-2 efectivamente tiene una afectación multisistémica.

Este estudio muestra que 64,2% de los pacientes recuperados de la infección tiene al menos un síntoma no respiratorio persistente tras 8 semanas de recuperación, principalmente la astenia y la cefalea, cifra algo más baja que la de otros trabajos publicados².

El trabajo del grupo italiano de la Fondazione Policlinico universitario Agostino Gemelli² muestra además la evolución de los síntomas tomando dos puntos de corte, la fase aguda y la consulta de seguimiento, poniéndose en evidencia claramente que el porcentaje de pacientes aquejados de alguno de los síntomas disminuye, por lo que se puede pensar que con el paso del tiempo es probable que vayan desapareciendo.

Comparando cada síntoma con los resultados del estudio citado, podemos destacar que la astenia en nuestra muestra está presente en el 21,1%, mientras que en el estudio italiano está alrededor del 50%, que la cefalea en nuestra muestra supone un 19,2% de los pacientes frente a alrededor de un 10%, que las artromialgias en nuestra población han sido referidas por el 14,7%, frente a alrededor de un 30% y que las pérdidas de memoria, las dermatosis, la lumbalgia y las alteraciones visuales no se han investigado en el estudio italiano.

La principal limitación de este trabajo es que se trata de un resultado preliminar con una muestra de los primeros 109 entrevistados en la consulta de revisión de los 304 pacientes totales atendidos por COVID19 en nuestro hospital. Otra de las limitaciones es que no se han incluido en el estudio los pacientes sin neumonía.

La fortaleza de este trabajo es que se ha realizado con la colaboración multidisciplinar de los servicios de Medicina interna, Enfermedades infecciosas y Neumología en un hospital terciario en donde se han atendido gran cantidad pacientes durante la primera ola de la pandemia, y que se ha realizado una evaluación estructurada y sistemática con un cuestionario homogéneo para todos los profesionales que evaluaron a los pacientes.

Se hace necesario el seguimiento de estos pacientes para evaluar la persistencia de sintomatología en el tiempo, realizar más estudios para identificar los pacientes que están en riesgo de presentarlas, así como para plantear intervenciones para disminuir su incidencia, con el objetivo de disminuir la morbilidad y facilitar el alta médica tras la infección.

7. CONCLUSIONES

- Más de la mitad de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 presentan síntomas persistentes a las 8 semanas tras el alta hospitalaria.
- La edad de los pacientes hospitalizados en planta de hospitalización convencional es superior a los que ingresan con UHD, y que los primeros presentan marcadores inflamatorios más elevados en el seguimiento. Los síntomas persistentes más frecuentes son la astenia, la anosmia/ageusia y la cefalea. La astenia predomina en mujeres y la cefalea en los jóvenes. La lumbalgia se asocia a niveles de PCR por encima de la normalidad.
- La mayoría de los pacientes recuperados de la infección (56,9%) refieren un empeoramiento de su estado general de salud en la evaluación a las 8 semanas tras el alta hospitalaria.



8. AGRADECIMIENTOS

Quiero manifestar mi agradecimiento a mis tutores, el Dr. José Manuel Ramos y la Dra. Merino por su entrega a la docencia, su ayuda para la realización de este trabajo y su disponibilidad a cualquier hora para resolver dudas, así como a todos los compañeros que han contribuido con su esfuerzo y dedicación a la atención de los pacientes con COVID19.



9. BIBLIOGRAFÍA

1. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648
2. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603
3. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res*. 2020;32(8):1613-1620. doi:10.1007/s40520-020-01616-x
4. Callejas Rubio JL, Aomar Millán I, Moreno Higuera M, Muñoz Medina L, López López M, Ceballos Torres Á. Tratamiento y evolución del síndrome de tormenta de citoquinas asociados a infección por SARS-CoV-2 en pacientes octogenarios. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2020;S0211-139X(20)30063-9. doi:10.1016/j.regg.2020.05.004
5. Gautier JF, Ravussin Y. A New Symptom of COVID-19: Loss of Taste and Smell. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(5):848. doi:10.1002/oby.22809
6. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus Disease 2019 Case Surveillance - United States, January 22-May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759-765. doi:10.15585/mmwr.mm6924e2
7. Asadi-Pooya AA, Simani L. Central nervous system manifestations of COVID-19: A systematic review. *J Neurol Sci*. 2020;413:116832. doi:10.1016/j.jns.2020.116832
8. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802-810. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950
9. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res*. 2020;126(10):1443-1455. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317055
10. Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034. doi:10.1016/S0140-6736(20)30628-0
11. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;180(7):1-11. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994

12. Barazzoni R, Bischoff SC, Breda J, et al. ESPEN expert statements and practical guidance for nutritional management of individuals with SARS-CoV-2 infection. *Clin Nutr*. 2020;39(6):1631-1638. doi:10.1016/j.clnu.2020.03.022
13. Ong J, Young BE, Ong S. COVID-19 in gastroenterology: a clinical perspective. *Gut*. 2020;69(6):1144-1145. doi:10.1136/gutjnl-2020-321051
14. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(17):e38. doi:10.1056/NEJMc2007575
15. Ahmed I. COVID-19 - does exercise prescription and maximal oxygen uptake (VO₂max) have a role in risk-stratifying patients?. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(3):282-284. doi:10.7861/clinmed.2020-0111

