

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



UNIVERSITAS
Miguel Hernández



Título del Trabajo Fin de Grado: Sintomatología y evolución de pacientes con COVID persistente: una evaluación retrospectiva en una cohorte mediterránea

AUTOR: NASTASA, ANDREI IONUT

TUTOR: RAMOS RINCÓN, JOSÉ MANUEL

Departamento y Área: Departamento de Medicina Clínica

Curso académico 2021 – 2022. Convocatoria de Junio

„La experiencia es una tenue lámpara que sólo ilumina al que la lleva. ‘ ‘

Louis F. Céline



*A mi familia, por su permanente apoyo.
A Juan y a Andrei: os lo agradezco ahora y
volveré a agradeceréroslo en los empeños que el futuro me aguarda.*

Índice

1. Resumen
2. Introducción
3. Hipótesis y objetivos
4. Material y métodos
5. Resultados
6. Discusión
7. Conclusiones
8. Bibliografía



Resumen

Antecedentes y estado actual del tema: La pandemia de COVID-19 ha estado afectando la salud mundial y los sistemas de salud. El actual nivel de evidencia reconoce la existencia de un rango de síntomas que se agrupan dentro de un síndrome conocido como Long COVID o COVID persistente. El objetivo de este estudio es describir las manifestaciones del COVID persistente.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio de cohorte bidireccional incluyendo a una muestra de pacientes con COVID persistente que fueron seguidos en la consulta de COVID-19 habilitada por el Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante hasta febrero de 2022. Se llevó a cabo una evaluación de las características y la magnitud de las manifestaciones clínicas, así como un estudio de correlaciones entre las variables resultado con el sexo y la necesidad de hospitalización.

Resultados: Se incluyeron a 87 pacientes con COVID persistente, con una edad media de 53,0 años (RIC: 39,0 - 67,0). 61,6% son mujeres y un 48,2% han estado hospitalizados. El 93,3% siguen aquejando dos o más síntomas a los 3-6 meses después la fase aguda, siendo las más frecuentes la astenia (91,9 %), la disnea (82,5%), las mialgias (81,2%), la cefalea (64,6%) y las pérdidas de memoria (69,1%). Casi la mitad de los entrevistados acusaron síntomas de depresión y tres cuartos refirieron síntomas de ansiedad. Los varones presentaron en menor medida síntomas de astenia (OR 0,40; IC 95%:0,16-1,02), cefalea (OR 0,66 ; IC 95%:0,38-1,14) y pérdida de memoria (OR 0,63; IC95%:0,35-1,11), a la vez que presentaron más antecedentes de hipertensión arterial (OR 1,83; IC95%:1,06-3,16), diabetes (OR 2,01 ; IC95%:1,19-3,33) y antecedentes de patología respiratoria (OR 1,92 ; IC95%:1,16-3,20).

Conclusiones: Queda constante una preocupante prevalencia de estatus de ansiedad y depresión, que impactan considerablemente en la calidad de vida del paciente. Dentro

de la cohorte, no hay grandes diferencias en la magnitud de los síntomas del COVID persistente según el sexo y gravedad del cuadro inicial, aunque los antecedentes como la hipertensión arterial, la diabetes y los antecedentes respiratorios se dan con más frecuencia en los varones con COVID persistente.

PALABRAS CLAVE: Pandemia de COVID-19. COVID persistente. Semiología. Cohorte mediterránea. Efectos a largo plazo del COVID-19.



Abstract

Background and current state of evidence: The COVID-19 pandemic has been affecting the global health and the health systems. The current state of the evidence recognizes the existence of a range of symptoms that are grouped within a syndrome known as Long COVID or Persistent COVID. The objective of this study is to describe the mid- and long-term symptomatic aspects in patients who have suffered from COVID-19 in our health area.

Methods: A bidirectional cohort study has been carried out including a sample of patients with suspected Persistent COVID who were confirmed with initial COVID-19 infection and who were followed in the COVID-19 consultation enabled by the Dr. Balmis General University Hospital of Alicante until February 2022. A descriptive analysis was performed to evaluate the characteristics and magnitude of clinical manifestations, as well as a study of correlations between the outcome variables with sex and the need for hospitalization

Results: 87 patients with Persistent COVID were included in the analysis. The sample had a mean age of 53.0 years (IQR: 39.0 - 67.0). Of the total, 61.6% are women and 48.2% have been hospitalized. 93.3% continue to suffer from two or more symptoms at 3-6 months after the acute phase. The most frequently reported symptoms were asthenia (91.9%), dyspnea (82.5%), myalgia (81.2%), headache (64.6%) and memory losses (69.1%). Almost half of the interviewees reported symptoms of depression and three quarters reported symptoms of anxiety. Men presented to a lesser extent symptoms of asthenia (OR 0.40; 95% CI: 0.16-1.02), headache (OR 0.66; 95% CI: 0.38-1.14) and loss of memory (OR 0.63; 95% CI: 0.35-1.11), while presenting more frequently a history of arterial hypertension (OR 1.83; 95% CI: 1.06-3.16), diabetes (OR 2.01; 95% CI: 1.19-3.33) and respiratory disease (OR 1.92; 95% CI: 1.16-3.20).

Conclusions: There is a preoccupying prevalence of anxiety status and depression, which considerably impact the quality of life of the Long Covid patient. Within the cohort, there are no large differences in the severity of Long Covid symptoms according to sex and severity of acute phase of illness, although there are clues that baseline conditions such as high blood pressure, diabetes and respiratory history occur more frequently in men with Long Covid.

KEY WORDS: COVID-19 pandemic. Long COVID. Semiology. Mediterranean cohort. Mid- and long-term effects of COVID-19.



Introducción

Hasta la fecha, la pandemia de COVID-19 ha causado 514 millones de casos de infecciones, cuyo balance de mortalidad resultó ser de 6,24 millones. El descubrimiento de las vacunas en tiempo récord y el éxito de los programas de vacunación ha supuesto en una disminución de la gravedad de las fases agudas de la enfermedad que requiera la acción de la medicina intensiva en el manejo. Las características clínicas, patogénicas y los aspectos referentes a la actuación terapéutica inicial de la enfermedad aguda por Sars-COV-2 fueron estudiados y descritos en las guías actualizadas en tiempo real por las principales organizaciones médicas nacionales e internacionales.

Más allá del manejo inicial, desde mayo de 2020 se ha puesto de manifiesto en la literatura la existencia de un complejo de síntomas persistentes y de nueva aparición tras meses después de haber superado la fase aguda en un número significativo de pacientes que padecieron la COVID-19. En consecuencia, se realizaron esfuerzos por parte de multitud de profesionales para diseñar y llevar a cabo estudios de seguimiento de pacientes ex-hospitalizados y no hospitalizados con la finalidad de describir el cuadro y estudiar varias opciones de abordaje terapéutico. A su vez, las organizaciones médicas han sentado las bases conceptuales del cuadro que hoy se conoce como Long-COVID o COVID persistente. De esta forma, The National Institute of Health, basándose en los informes del Centre for Disease Control (CDC) de EEUU, define en Long-COVID como el conjunto de síntomas que se extienden más allá de las 4 semanas tras la enfermedad aguda por Sars-COV-2. La definición más aceptada en la comunidad es la que propone la OMS, según la cual el COVID persistente se produce generalmente tres meses después de la aparición de la COVID-19 con síntomas que duran al menos dos meses y que no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo. A diferencia de la NIH, la OMS contempla que los síntomas pueden persistir desde el inicio de la enfermedad o ser de nueva aparición. Estos pueden fluctuar en el tiempo o aparecer a modo de

brotos y su intensidad no es siempre dependiente de la gravedad de la fase aguda de la COVID-19. En la actualidad, queda patente la necesidad de entender mejor las consecuencias a largo plazo que la enfermedad inicial pueda ocasionar.

Los pacientes refieren más comúnmente fatiga, disnea, mialgias, síntomas neurológicos (ageusia, anosmia, hipoacusia) y alteraciones cognitivas, pero también incluye otros síntomas que suelen repercutir en el funcionamiento cotidiano del enfermo y que no se pueden asociar a otra entidad. La causa de los síntomas que persisten es desconocida. A este respecto, algunos estudios han señalado una relación con distintos mecanismos patogénicos como un proceso inflamatorio con un componente de vasculitis⁵. En la literatura se han documentado otras secuelas de mayor severidad como arritmias, insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis y complicaciones vasculares o tromboembólicas (ictus, infarto de miocardio, tromboembolismos)⁶.

La incidencia de COVID persistente ha sido estimada por algunos autores^{1,2} en aproximadamente un 10%. El mayor porcentaje de mujeres con COVID-19 reportadas en algunos estudios^{3,4} puede suponer una diferencia de incidencia según el género.

Además de la descripción de los síntomas a largo plazo de la enfermedad, hemos tratado de identificar los potenciales factores de riesgo y establecer posibles asociaciones de la naturaleza del COVID persistente con variables como la edad, el sexo o la gravedad del cuadro inicial evaluada por la necesidad de ingreso.

Hipótesis y objetivos

Hipótesis

Nuestra hipótesis se centra en la gran variabilidad y amplitud semiológica de la COVID persistente y la relevante repercusión de este cuadro en la salud mental y calidad de vida de los afectados.

Objetivo general:

Nuestro objetivo general es analizar las características sociodemográficas y las manifestaciones sintomatológicas a medio y largo plazo en los pacientes con COVID persistente en nuestra área de salud.

Objetivos específicos:

Uno de nuestros objetivos específicos es describir la sintomatología del COVID persistente evaluando la medida en que las variables del sexo, gravedad del cuadro inicial evaluado por la necesidad de ingreso y los antecedentes personales influyen en el cuadro. Secundariamente, nos propusimos evaluar la magnitud del estrés, la depresión y la ansiedad en los pacientes con COVID persistente.

Material y métodos

Diseño del estudio

Hemos planteado un estudio de cohortes bidireccional Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante. En el estudio hemos incluido a todos los pacientes con diagnóstico de COVID-19 confirmado mediante pruebas diagnósticas de infección aguda y remitidos por síntomas compatibles con el cuadro de COVID persistente a la consulta COVID-19 habilitada por el Servicio de Medicina Interna del centro. Se excluyeron del estudio a los pacientes citados que no acudieron a la consulta y que no pudieron ser contactados por vía telefónica. Se ha procedido a analizar retrospectivamente a los pacientes valorados en consulta desde la implementación de

esta y hasta el inicio del proyecto, y de manera prospectiva a los pacientes valorados en consulta desde el inicio del proyecto.

El objetivo primario fue describir la sintomatología del COVID persistente, definido como la persistencia de al menos un síntoma relacionado con la fase aguda o de nueva aparición que no se puede explicar por otras causas tras al menos 4 semanas después de la superación de la enfermedad aguda. Dentro del objetivo se incluye la comparación de la presentación de estos síntomas en función de las variables independientes de sexo, edad y necesidad de ingreso para obtener posibles correlaciones. Las variables resultado del objetivo primario incluyeron síntomas generales (astenia, anorexia, fatiga, debilidad muscular, anosmia, ageusia, rinorrea, artralgias, mialgias, disnea, dolor torácico, alopecia, alteraciones cognitivas, insomnio, palpitaciones y afectación para las actividades básicas de la vida diaria), síntomas neurológicos (parestesias, anosmia, ageusia, hipoacusia, cefalea), digestivos (náuseas, vómitos, diarrea, estreñimiento, pirosis) y síntomas psiquiátricos (ansiedad, depresión, síntomas de estrés postraumático).

Los objetivos secundarios son la evaluación del impacto de los antecedentes personales en la persistencia de los síntomas de COVID persistente y las afectaciones orgánicas de nueva aparición tras la infección por COVID. A estos efectos, las variables independientes son el sexo, el rango de edad, la presencia de hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2, obesidad, hábito tabáquico, antecedentes de patología respiratoria, antecedentes tromboembólicos y el índice de comorbilidad de Charlson ajustado por edad.

Procedimientos

Los datos clínicos se obtuvieron mediante los registros electrónicos de las aplicaciones departamentales OrionClinic y Abucasis. Estos incluyeron aspectos clínicos (estado sintomático inicial y en la evolución, constantes, antecedentes y comorbilidades, tratamiento habitual), demográficos (sexo, edad, lugar de origen,

profesión, estado de ocupación), resultados de pruebas de laboratorio y aspectos relativos a la terapéutica (oxigenoterapia, fluidoterapia, tratamiento farmacológico).

Para el seguimiento, tras un mínimo de 10 semanas después del diagnóstico de COVID-19 se establecieron contactos telefónicos con los pacientes por parte del personal de enfermería con el fin de completar una serie de cuestionarios autorreferidos que evaluaron la existencia e intensidad de los síntomas posteriores. Para valorar una serie de síntomas (artralgias, mialgias, insomnio, debilidad muscular, astenia, fatiga y afectación de las actividades básicas diarias) se han utilizado 4 grados de severidad (ausente, leve, moderado y grave) según la estimación subjetiva del paciente. Para la evaluación de la disnea se ha utilizado la escala modificada del British Medical Research Council (mMRC) que divide la disnea en 5 grados de gravedad. Para el resto de los síntomas, se les indicó contestar afirmativa o negativamente. Para evaluar el grado de ansiedad, depresión y estrés, hemos empleado la escala DASS-21. Asimismo, se ha empleado la escala EGS-R para el trastorno de estrés postraumático (TEPT). Ambas escalas permiten clasificar a los pacientes en 5 categorías de gravedad⁷ (subclínico, leve, moderado, grave y muy grave). Todos estos datos fueron incluidos en el registro médico electrónico.

Incluyendo a los pacientes con sospecha clínica de CP, se programaron citas presenciales de seguimiento en la consulta COVID-19 del HGUA. En caso de no presentación, se realizó una reprogramación de la visita. Todos los pacientes fueron valorados en la consulta COVID por facultativos especialistas en Medicina Interna que recopilaron información en las notas de seguimiento sobre los síntomas ya referidos en las encuestas iniciales y sobre otros síntomas de nueva aparición. También se incluyeron a algunos pacientes que fueron derivados a la consulta COVID-19 con sospecha clínica de COVID persistente desde su centro de atención primaria de referencia. Se pactó realizar antes de la primera consulta presencial una analítica de sangre con perfil básico de salud, hemograma, prueba de coagulación, reactantes de fase aguda y hormonas (TSH, T4 y cortisol) para incluirlos en nuestra base de datos y

valorar posibles alteraciones analíticas a medio y largo plazo. Se incluyeron en la base de datos también datos relativos a derivaciones a otras especialidades por patología orgánica de nueva aparición.

Análisis estadístico

Los aspectos demográficos y los síntomas se analizaron con la prueba de frecuencias para determinar valores absolutos tal como la media, mediana y rangos intercuartílicos el caso de las variables continuas, y para determinar los porcentajes en el supuesto de las variables categóricas.

Para indagar en la posibilidad de factores de riesgo asociados a una mayor incidencia de CP o a un determinado tipo de sintomatología, nos hemos decantado por un análisis de correlación que compare la sintomatología del COVID persistente (variable dependiente), las variables relativas a antecedentes (HTA, DM, DLP, patología respiratoria previa, hábito tabáquico) con la edad, el sexo y la necesidad de ingreso. Para explorar la distribución de normalidad de las variables continuas, se han empleado las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk y para las variables categóricas se ha empleado la prueba binomial. Para llevar a cabo las correlaciones, se usó la prueba χ^2 para 2 muestras independientes en el caso de las variables categóricas, y el test t de Student o U de Mann Whitney para la comparación con variables continuas. Para la estimación del riesgo, se han empleado modelos de regresión lineal simple y se han expresado en la forma de Odds Ratios (OR) con un intervalo de confianza al 95%. Se ha establecido un nivel de significancia del 5%.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con la versión 26.0 del software IBM SPSS.

Aspectos éticos

Se ha obtenido el consentimiento informado por parte de todos los pacientes incluidos en el estudio. El proyecto dispone de aprobación por parte del Comité de Ética del Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante (PI2021-165) y por parte del

Comité de Ética e Integridad en la Investigación de la Universidad Miguel Hernández de Elche (TFG.GME.JMRR.AIN.220216) (Anexo).

Resultados

Han sido incluidos en el estudio 87 pacientes diagnosticados de COVID persistente y con diagnóstico inicial de COVID-19 con pruebas positivas de laboratorio (PCR y pruebas serológicas) o pruebas rápidas de antígenos. La muestra presentó una edad media de 53,0 años (RIC: 39,0 - 67,0). Del total, 61,6% son mujeres y un 48,2% han estado hospitalizados, con una media de días de hospitalización de 7,4 días (3,4–10,4). En cuanto a los antecedentes, en la muestra se calculado un índice de comorbilidad de Charlson medio de 1,62 (\pm 1,83). Por lo que respecta a su categoría profesional, de los 34 pacientes que contestaron a este ítem de la encuesta, obtuvimos que un 15% de ellos son empleados de hostelería, un 15% son oficiales administrativos, un 11% son personal sanitario y un 11% son empleados en comercios (Figura 2). De los ingresados (N=42), un 45,2% (N=19) han presentado un síndrome de distrés respiratorio agudo, de los cuales un 52,6% (N=10) ha presentado una forma leve, un 36,8% (N=7) presentó una forma moderada y el resto del 11,1% presentó una forma grave. El tiempo medio entre la confirmación de COVID-19 y la primera valoración en la consulta fue de 192 días (91,0–292,0). El tiempo medio entre el diagnóstico de COVID-19 y la primera valoración por síntomas de COVID persistente fue de 192 días (RIC: 92-292). Del total de ingresados, fueron un 57,1% (N=24) los que precisaron de gafas nasales, un 16,7% precisaron ventilación y un 76,2% (N=32) precisaron de corticoides sistémicos (Tabla 1).

Tabla 1. Aspectos relacionados al seguimiento en la consulta COVID-19 y antecedentes personales

	Total N=87
Tiempo medio entre diagnóstico de COVID-19 y primera consulta, días	192 (\pm 100.9)
SEGUIMIENTO EN LA CONSULTA COVID-19 (N=87)	
1 consulta	46 (52.3%)
> 1 y \leq 3 consultas	34 (38.6%)
> 3 consultas	7 (8%)
DERIVACIÓN Y VALORACIÓN POR OTRA ESPECIALIDAD (N=87)	
Neumología	13 (14.9%)

Neurología	21 (24.1%)
Cardiología	6 (6.9%)
Endocrinología	4 (4.6%)
Med física y rehabilitación	1 (1.1%)
Otorrinolaringología	6 (6.9%)
Medicina Digestiva	4 (4.6%)
Psiquiatría	5 (5.7%)
Dermatología	1 (1.1%)
Nefrología	2 (2.3%)
Reumatología	8 (9.2%)
Cirugía ortopédica y traumatología	2 (2.3%)
Oftalmología	1 (1.1%)
ANTECEDENTES	
Hipertensión arterial (N=87)	37 (42.5%)
Dislipemia (N=87)	26 (29.9%)
Diabetes (N=87)	12 (13.8%)
Patología respiratoria previa (N=87)	16 (18.4%)
Obesidad (N=45)	23 (51.1%)
Hábito tabáquico (N=79)	22 (27.8%)
Gestante (N=87)	2/87(2.3%)
Antecedentes tromboembólicos (N=87)	2/87(2.3%)
Índice de comorbilidad de Charlson, media (N=87)	1,62 (± 1,83)
NECESIDAD DE INGRESO N=42(48,27%)	
Días de hospitalización, media	7.49 (±4.09)
Síndrome de distrés respiratorio agudo	19 (45.2%)
- Leve	10 (23.8%)
- Moderado	7 (16.6%)
- Grave	2 (4.7%)
- Necesidad de gafas nasales	24 (57.1%)
- Necesidad de ventilación	7 (16.7%)
- OAF	6 (14.3%)
- VMNI	2 (4.8%)
- VMI	2 (4,8%)
- Corticoides sistémicos	32 (76.2%)
- Baricitinib	6 (14.3%)
- Tocilizumab	13 (31%)
- Remdesivir	8 (19%)

De todos los pacientes estudiados, el 93,3% siguen aquejando dos o más síntomas a los 3-6 meses después la fase aguda. De entre los síntomas más frecuentemente descritos, destacamos que un 91,9% (N=80) de los entrevistados refirieron astenia, un 82,5% (N=71) refirieron disnea (de los cuales un 16,9% (N=12) refirieron un grado de disnea mMRC 3 y 4. Acusaron debilidad muscular un 76,7%, artralgias un 77,8% y mialgias un 81,2% de los pacientes. En cuanto al estado neurológico, refirieron cefalea un 64,6% y pérdidas de memoria frecuentes un 69,1% de los entrevistados. (Figura 1). Por lo que respecta el estado funcional, un 59,5% (N=74) de los entrevistados refirieron afectación de las actividades básicas de la vida diaria.

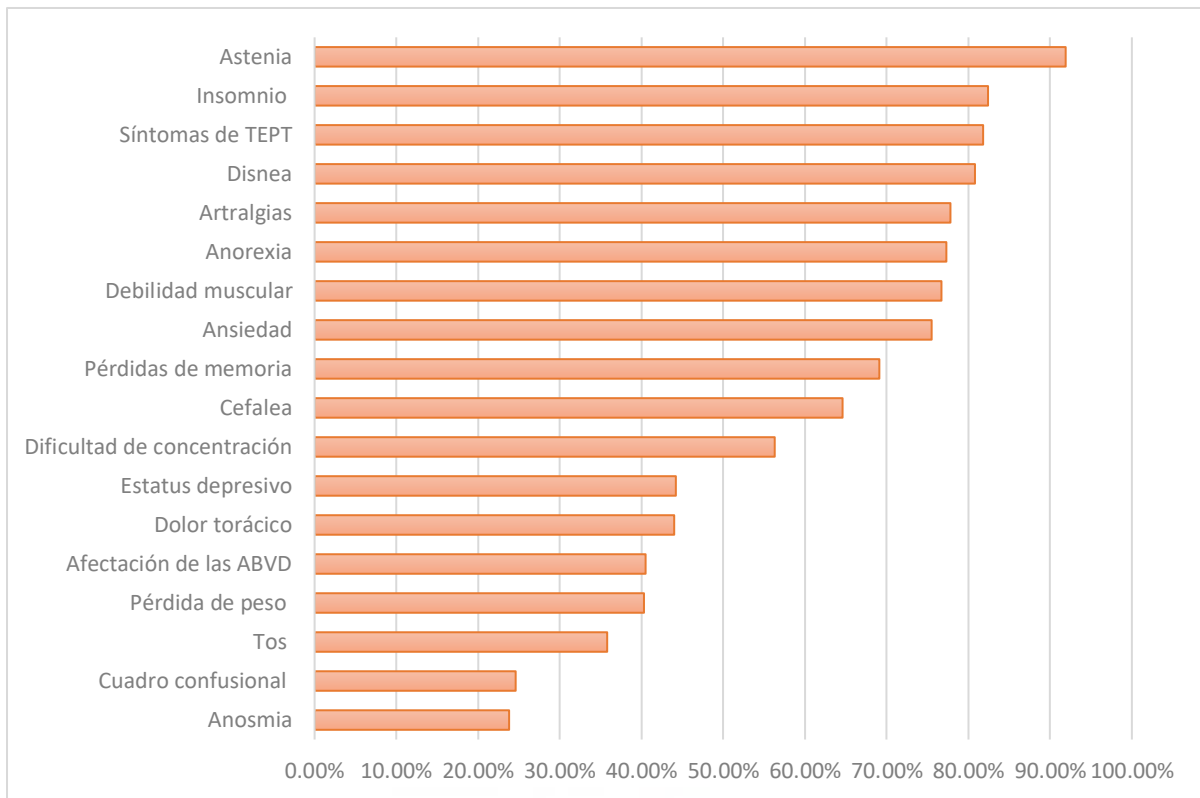


Figura 1 Manifestaciones clínicas principales en pacientes con COVID Persistente

El 14,9% de los pacientes fueron valorados por especialistas en Neumología, un 9,2% fueron valorados por especialistas en Reumatología y un 24,1% fueron consultados por los facultativos de Neurología tras las solicitudes de interconsulta por parte de la Unidad de COVID-19. En un porcentaje menor fueron valorados por profesionales de otras especialidades (nefrología, endocrinología, cardiología, otorrinolaringología, cirugía ortopédica y traumatología, psiquiatría, etc.) (**Tabla 1**).

La sintomatología del COVID persistente según el sexo y la hospitalización

Dentro de nuestra muestra, no hubo una diferencia estadísticamente significativa en la edad según el sexo ($p=0,601$). Destacamos que entre los varones con COVID persistente ha habido un mayor porcentaje de ingresados (66,7%) con respecto a las mujeres.

Con respecto a los antecedentes, destacamos que los varones con COVID persistente presentaron un mayor porcentaje de hipertensión arterial (57,6%) e diabetes de manera estadísticamente significativa con un OR de 1,83(IC 95%: 1,06-3,16). Los varones con COVID persistente presentaron de forma estadísticamente significativa un mayor porcentaje de antecedentes de patología respiratoria (OR 1,92 ; IC 95%: 1,16-3,20) y una mayor incidencia de patología respiratoria de nueva aparición (OR 2,01; IC 95%: 1,19-3,38) (**Error! Reference source not found.**).

En cuanto al aspecto semiológico del CP, no ha habido grandes diferencias

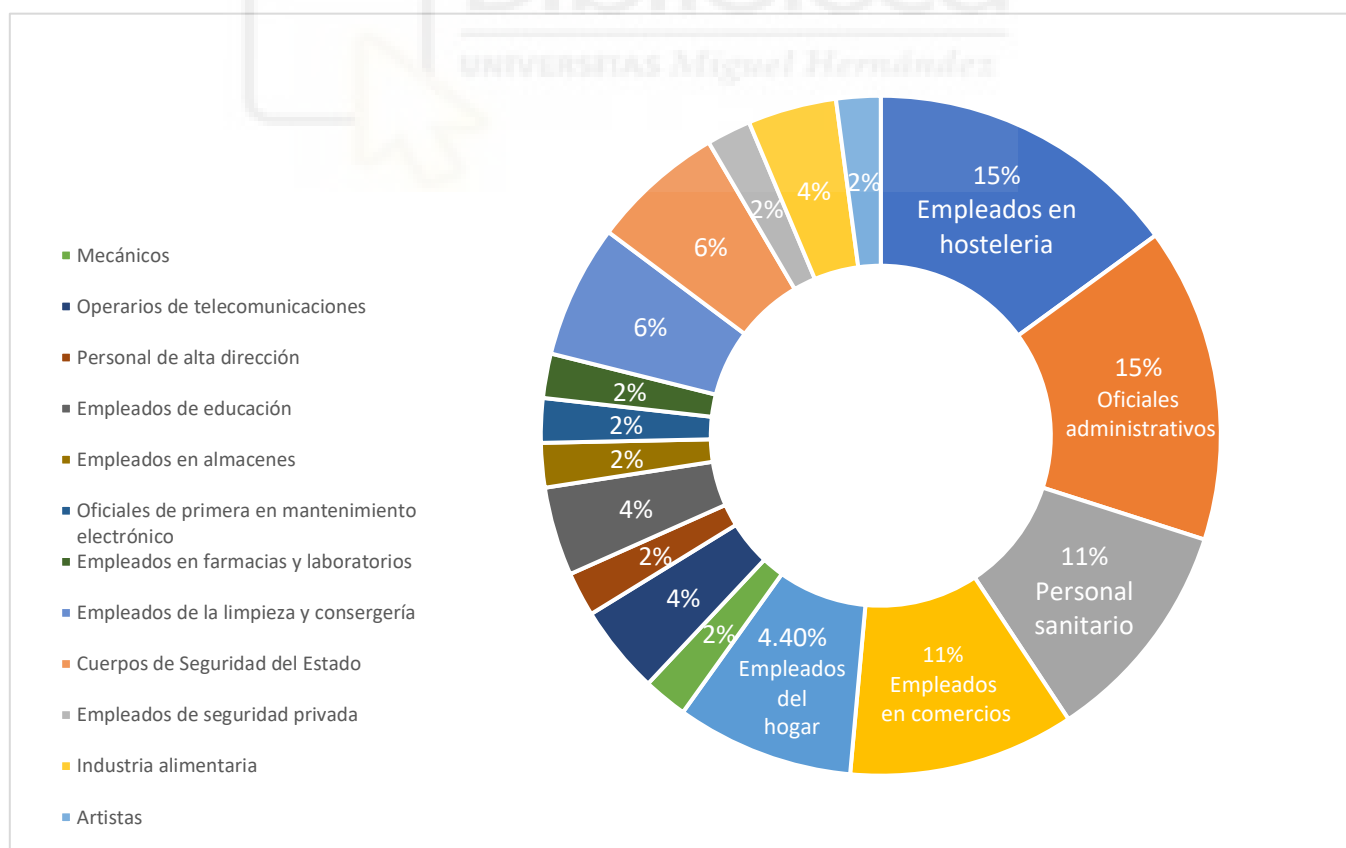


Figura 2 Categoría profesional de los pacientes con COVID persistente (N= 34)

un menor grado de astenia: el 36% de las mujeres refirieron un nivel grave de astenia en comparación a un 13,3% en el caso de los varones. No ha habido diferencias por sexo significativas en el grado de depresión, ansiedad o estrés evaluadas según las puntuaciones obtenidas en el cuestionario DASS-21, ni tampoco en la gravedad del trastorno de estrés post-traumático según la escala EGS-R (**Tabla 2**).

Tabla 2. Antecedentes personales, sintomatología relacionada con el COVID persistente, escala DASS y TEPT según sexo

	Total (n=87)	Mujer	Varón	p- valor	OR (IC 95%) Varón vs. Mujer
Edad, mediana (RIC)	87/87	52 (39-65)	54 (39-69)	0,601	
ANTECEDENTES PERSONALES					
Ingreso (N=87)	87/87				
Sí	40 (46%)	18 (33,8%)	22 (66,7%)	0,002	2,35 (1,30-4,23)
No	47 (54%)	36 (66,7%)	11 (33,7%)		
Hipertensión arterial	87/87				
Sí	37 (42,5%)	18 (33,3%)	19 (57,6%)	0,026	1,83 (1,06-3,16)
No	50 (57,5%)	36 (66,7%)	14 (42,4%)		
Dislipemia	87/87				
Sí	26 (29,9%)	17 (31,5%)	9 (27,3%)	0,677	0,88 (0,47-1,62)
No	61 (70,1%)	37 (68,5%)	24 (72,7%)		
Diabetes	87/87				
Sí	12 (13,8%)	4 (7,4%)	8 (24,2%)	0,027	2,01 (1,19-3,33)
No	75 (86,2%)	50 (92,6%)	25 (75,8%)		
Patología respiratoria previa	87/87				
Sí	16 (18,4%)	6 (11,1%)	10 (30,3%)	0,025	1,92 (1,16-3,20)
No	71 (81,6%)	48 (88,9%)	23 (69,7%)		
Obesidad	45/87				
Sí	23 (51,1%)	9 (37,5%)	14 (66,7%)	0,051	1,91 (0,95-3,82)
No	22 (48,9%)	15 (62,5%)	7 (33,3%)		
Hábito tabáquico	79/87				
Sí	22 (27,8%)	15 (31,3%)	7 (22,6%)	0,401	0,75 (0,38-1,49)
No	57 (72,2%)	33 (68,8%)	24 (77,4%)		
Fibromialgia	85/87				
Sí	6 (7,1%)	6 (11,1%)	0 (0%)	0,047	0,03 (0-13,56)
No	79 (92,9%)	48 (88,9%)	33 (100%)		
Índice de comorbilidad de Charlson, media		1,62(±1,83)	1,60(±1,85)		
SINTOMATOLOGÍA POST-COVID					
Astenia	80/87				
Grave	22 (27,5%)	18 (36%)	4 (13,3%)	0,028	0,40 (0,16-1,02)
Leve-moderada	58 (72,5%)	32 (74%)	26 (86,6%)		
Anorexia	75/87				
Sí	58 (77,3%)	36 (78,2%)	22 (75,8%)	0,809	0,92 (0,47-1,77)
No	17 (22,7%)	10 (21,7%)	7 (24,1%)		
Pérdida de peso	77/87				
Sí	31 (40,3%)	17 (34,6%)	14 (50%)	0,188	1,48 (0,82-2,66)
No	46 (59,7%)	32 (65,3%)	14 (50%)		
Tos	82/87				
Sí	29 (35,8%)	18 (35,3%)	11 (36,6%)	0,901	1,03 (0,57-1,86)
No	52 (64,2%)	33 (64,4%)	19 (63,3%)		
Disnea	86/87				
Sí	71 (80,8%)	45 (84,9%)	26 (78,8%)	0,467	0,74 (0,39-1,41)
No	15 (19,2%)	8 (15,1%)	7 (21,2%)		
Grave(mMRC 3 y 4)	12 (16,9%)	6 (13,3%)	6 (23%)	0,291	1,7 (0,75-2,87)
Leve-moderada(mMRC 1 y 2)	59 (83,1%)	39(86,6%)	20 (77%)		
Dolor torácico	75/87				
Sí	33 (44%)	20 (40,8%)	13 (48,1%)	0,587	1,18 (0,64-2,15)

No	42 (56%)	29 (59,2%)	14 (51,9%)		
Artralgias	81/87				
Sí	63 (77,8%)	41 (80,4%)	22 (73,3%)	0,461	0,78 (0,42-1,45)
No	18 (22,2%)	10 (19,6%)	8 (26,7%)		
Mialgias	85/87				
Sí	69(81.2%)	33 (84,6%)	36 (78,2%)	0,455	0,78 (0,39-1,54)
No	16(18.8%)	6 (15,4%)	10 (21,8%)		
Debilidad muscular	81/87				
Sí	56 (76,7%)	36 (78,2%)	20 (74%)	0,683	0,86 (0,44-1,69)
No	17 (23,3%)	10 (21,8%)	7 (26%)		
Insomnio	68/87				
Sí	56 (82,4%)	35 (83,3%)	21 (80,7%)	0,788	0,90 (0,42-1,90)
No	12 (17,6%)	7(16,7%)	5 (19,3%)		
Afectación para las actividades básicas de la vida diaria	77/87				
Sí	30 (40,5%)	17 (36,9%)	13 (46,4%)	0,421	1,27 (0,71-2,27)
No	44 (59,5%)	29 (63,1%)	15 (53,6%)		
Anosmia	80/87				
Sí	19 (23,8%)	11 (22%)	8 (26,6%)	0,635	1,16 (0,62-2,17)
No	61 (76,3%)	39 (78%)	22 (73,4%)		
Ageusia	80/87				
Sí	14 (17,5%)	8 (16%)	6 (20%)	0,649	1,17 (0,59-2,33)
No	66 (82,5%)	42 (84%)	24 (80%)		
Aftas orales	60/87				
Sí	7 (11,7%)	6 (16,2%)	1 (4,3%)	0,164	0,34 (0,05-2,17)
No	53 (88,3%)	31 (83,8%)	22 (95,7%)		
Cefalea	82/87				
Sí	53 (64,6%)	36 (70,5%)	17 (54,8%)	0,148	0,66 (0,38-1,14)
No	29 (35,4%)	15 (29,5%)	14 (45,2%)		
Cuadro confusional	79/87				
Sí	17 (24,6%)	12 (27,2%)	5 (20%)	0,500	0,75 (0,33-1,72)
No	52 (75,4%)	32 (82,8%)	20 (80%)		
Dificultad de concentración	80/87				
Sí	45 (56,3%)	31 (60,7%)	14 (48,2%)	0,278	0,72 (0,40-1,29)
No	35 (43,8%)	20 (39,3%)	15 (51,8%)		
Olvidos	81/87				
Sí	56 (69,1%)	39 (75%)	17 (58,6%)	0,126	0,63 (0,35-1,11)
No	25 (30,9%)	13 (25%)	12 (41,4%)		
Insomnio	68/87				
Sí	56 (82,4%)	35 (83,3%)	21 (80,7%)	0,788	0,90 (0,42-1,90)
No	12 (17,6%)	7 (16,7%)	5 (29,3%)		
PATOLOGÍA DE NUEVA APARICIÓN					
Patología respiratoria	79/87				
Sí	10 (12,7%)	3 (6,2%)	7 (23,3%)	0,033	2,01 (1,19-3,38)
No	69 (87,3%)	45 (93,8%)	24 (76,7%)		
Patología endocrinológica	87/87				
Sí	13 (14,9%)	8 (14,8%)	5 (15,2%)	0,966	1,35 (0,33-5,57)
No	74 (85,1%)	46 (85,2%)	28 (84,8%)		
Patología renal					
Sí	6 (6,9%)	3 (5,6%)	3 (9,1%)	0,529	1,35 (0,57-3,15)
No	81 (93,1%)	51 (94,4%)	30 (90,9%)		
Patología hepática					
Sí	6 (6,9%)	3 (5,6%)	3 (9,1%)	0,528	1,35 (0,57-3,15)
No	81 (93,1%)	51 (94,4%)	30 (90,9%)		
Patología cardíaca					
Sí	6 (6,9%)	3 (5,6%)	3 (9,1%)	0,528	1,35 (0,57-3,15)
No	81 (93,1%)	51 (94,4%)	30 (90,9%)		
ESCALA DASS-21(N=45)					
- Depresión	43/87				
Sí	19 (44,2%)	13 (46,4%)	6 (40%)	0,686	0,84 (0,36-1,95)
No (subclínico)	24 (55,8%)	15 (53,6%)	9 (60%)		
Severidad de depresión					
Grave	2 (9,5%)	1 (7,1%)	1 (14,2%)	0,599	1,58 (0,34-7,35)
Leve-Moderada	19 (90,5%)	13 (82,9%)	6 (85,7%)		
- Ansiedad					
Sí	34 (75,5%)	21 (72,4%)	13 (81,2%)	0,509	1,40 (0,48-4,02)
No	11 (24,4%)	8 (27,5%)	3 (18,7%)		
Severidad de ansiedad					
Grave	10(29,4%)	6 (28,5%)	4 (30,7%)	0,891	1,06 (0,42-2,67)

Leve-Moderada	24(70,6%)	15 (71,5%)	9 (69,3%)		
- Estrés					
Sí	19 (42,2%)	14 (48,2%)	5 (31,2%)	0,268	0,62 (0,25-1,49)
No	26 (57,8%)	15 (51,8%)	11 (68,7%)		
ESCALA EGS-R DE TEPT (N=44)					
Sí	36(81,8%)	25 (86,2%)	11 (73,3%)	0,294	0,61 (0,26-1,43)
No (Subclínico)	8(18,2%)	4 (13,8%)	4 (26,6%)		

En cuanto a la necesidad de ingreso, se han encontrado diferencias significativas en el grado de disnea, habiendo en el grupo de pacientes hospitalizados por COVID-19 un mayor grado de astenia de grado mMRC 3/4 (26,4%) con respecto a los que pasaron la fase aguda de la enfermedad en su domicilio (8,1%) ($p=0,039$). También hay una mayor incidencia de dolor torácico en los que fueron hospitalizados, aunque no de forma significativa (OR 1,52; IC 92% :0,91-2,54; $p=0,103$). No se encontraron otras diferencias significativas en el resto de los síntomas generales ni en el grado de depresión, ansiedad y estrés postraumático. En cuanto a antecedentes, la media del índice de comorbilidad de Charlson en pacientes COVID persistentes que fueron ingresados fue de 1,97, levemente mayor que en aquellos que no requirieron ingreso (1,24), pero sin llegar al nivel de significancia establecido ($p=0,080$). Donde sí hubo significancia fue en los antecedentes de hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2. La hipertensión fue más prevalente en el grupo de los pacientes COVID persistente que requirieron ingreso (OR 1,63; IC 95%:1,06-2,52; $p=0,026$), al igual que la diabetes mellitus tipo 2 (OR 1,70 ; IC 95%:1,12-2,58; $p=0,046$) (**Tabla 3**)

Tabla 3. Sintomatología relacionada con el COVID persistente, y valoración de la escala DASS y TEPT según la gravedad de COVID-19 evaluado por el ingreso hospitalario

	Total n=87	Necesidad de ingreso SÍ NO ANTECEDENTES		P valor	OR (IC 95%) Ingreso
Índice de comorbilidad de Charlson, media		1,97	1,28	0,081	
Hipertensión arterial (N=87)	37 (42,5%)	23 (54,8%)	14 (37,8%)	0,026	1,63 (1,06-2,52)
Dislipemia (N=87)	26 (29,9%)	13 (31%)	13 (28,9%)	0,834	1,05 (0,66-1,67)
Diabetes (N=87)	12 (13,8%)	9 (21,4%)	3 (6,7%)	0,046	1,70 (1,12-2,58)
Patología respiratoria previa (N=87)	16 (18,4%)	8 (19,0%)	8 (17,8%)	0,879	1,04 (0,60-1,80)
Obesidad (N=45)	23 (51,1%)	13 (59,1%)	10 (43,5%)	0,295	1,38 (0,74-2,56)

Hábitos tóxicos (N=79)	22 (27,8%)	8 (21,1%)	14 (34,1%)	0,195	0,69 (0,37-1,26)
Antecedentes tromboembólicos (N=87)	2 (2,3%)	2 (4,8%)	0 (0%)	0,139	2,12 (1,69-2,66)
SINTOMATOLOGÍA POST-COVID					
Fiebre	72/87				
Sí	14(19.4%)	6 (17,6%)	8 (21%)	0,715	0,88 (0,45-1,71)
No	58(80.6%)	28 (82,3%)	30 (79%)		
Rinorrea	58/87				
Sí	16(27.6%)	6 (28,5%)	10 (27%)	0,99	1,05 (0,49-2,22)
No	42(72.4%)	15 (71,4%)	27 (73%)		
Disfonía	61/87				
Sí	11(18.0%)	1 (4,5%)	10 (25,6%)	0,040	0,21 (0,03-1,44)
No	50(82.0%)	21 (95,5%)	29 (74,4%)		
Otalgia	57/87				
Sí	2(3.5%)	0 (0%)	2 (5,7%)	0,254	0,3 (0,01-6,55)
No	55(96.5%)	22 (100%)	33 (94,3%)		
Aftas orales	60/87				
Sí	7(11.7%)	1 (4,1%)	6 (16,6%)	0,140	0,32 (0,05-2,07)
No	53(88.3%)	23 (95,9%)	30 (83,4%)		
Pirosis	63/87				
Sí	15(23.8%)	3 (11,1%)	12 (33,3%)	0,040	0,40 (0,14-1,14)
No	48(76.2%)	24 (88,9%)	24 (66,7%)		
Náuseas y vómitos	78/87				
Sí	13(16.7%)	5 (14,7%)	8 (18,1%)	0,683	0,86 (0,41-1,80)
No	65(83.3%)	29 (85,3%)	36 (81,9%)		
Diarrea	79/87				
Sí	22(27.8%)	12 (34,2%)	10 (22,7%)	0,256	1,35 (0,82-2,21)
No	57(72.2%)	23 (65,8%)	34 (77,3%)		
Estreñimiento	74/87				
Sí	16(21.6%)	7 (22,5%)	9 (20,9%)	0,865	1,05 (0,56-1,99)
No	58(78.4%)	24 (77,5%)	34 (79,1%)		
Mialgias	85/87				
Sí	69(81.2%)	33 (84,6%)	36 (78,2%)	0,455	0,78 (0,39-1,54)
No	16(18.8%)	6 (15,4%)	10 (21,8%)		
Artralgias	81/87				
Sí	63(77.8%)	26 (74,2%)	37 (80,4%)	0,510	0,82 (0,47-1,42)
No	18(22.2%)	9 (15,8%)	9 (19,6%)		
Debilidad muscular	73/87				
Sí	56(76.7%)	26 (78,7%)	30 (75%)	0,703	1,12 (0,59-2,12)
No	17(23.3%)	7 (21,3%)	10 (15%)		
Dolor torácico	75/87				
Sí	33(44%)	18 (54,5%)	15 (35,7%)	0,103	1,52 (0,91-2,54)
No	42(56%)	15 (45,5%)	27 (64,2%)		
Severidad de la disnea	71/87				
Grave(mMRC 3 y 4)	12(16.9%)	9 (26,4%)	3 (8,1%)	0,039	1,77 (1,13-2,75)
Leve-moderada(mMRC 1 y 2)	59 (83.1%)	25 (73,6%)	34 (91,9%)		
Grado de astenia	80/87				
Grave	22(27.5%)	8 (21,6%)	14 (32,5%)	0,275	0,72 (0,39-1,33)
Leve-moderada	58(72.5%)	29 (88,4%)	29 (67,5%)		
Pérdida de peso	77/87				
Sí	31(40.3%)	15 (45,4%)	16 (47%)	0,421	1,23 (0,74-2,06)
No	46(59.7%)	18 (54,6%)	28 (53%)		
Tos	81/87				
Sí	29(35.8%)	11 (30,5%)	18 (40%)	0,378	0,78 (0,45-1,36)
No	52(64.2%)	25 (69,5%)	27 (60%)		
Expectoración	81/87				
Sí	20(24.7%)	7 (20%)	13 (28,2%)	0,393	0,76 (0,39-1,47)
No	61(75.3%)	28 (80%)	33 (81,8%)		
Anosmia	80/87				

Sí	19(23.8%)	8 (22,2%)	11 (25%)	0,771	0,91 (0,50-1,66)
No	61(76.3%)	28 (77,8%)	33 (75%)		
Ageusia	80/87				
Sí	14(17.5%)	5 (13,8%)	9 (20,4%)	0,442	0,76 (0,36-1,60)
No	66(82.5%)	31 (86,2%)	35 (79,6%)		
Cefalea	82/87				
Sí	53(64.6%)	24 (63,1%)	29 (65,9%)	0,795	0,93 (0,58-1,51)
No	29(35.4%)	14 (36,9%)	15 (34,1%)		
Cuadro confusional	69/87				
Sí	17(24.6%)	5 (16,1%)	12 (31,5%)	0,138	0,58 (0,26-1,29)
No	52(75.4%)	26 (83,9%)	26 (68,5%)		
Dificultad de concentración	80/87				
Sí	45(56.3%)	16 (47%)	29 (63%)	0,154	0,69 (0,41-1,14)
No	35(43.8%)	18 (53%)	17 (37%)		
Olvidos frecuentes	81/87				
Sí	56(69.1%)	21 (60%)	35 (76%)	0,121	0,67 (0,41-1,08)
No	25(30.9%)	14 (40%)	11 (24%)		
Alteraciones del lenguaje	72/87				
Sí	17(23.6%)	2 (6,4%)	15 (36,5%)	0,003	0,22 (0,05-0,84)
No	55(76.4%)	29 (93,6%)	26 (63,5%)		
Hiper glucemia					
Sí	17(19.5%)	11 (26,2%)	6 (13,3%)	0,131	1,46 (0,94-2,26)
No	70(80.5%)	31 (73,8%)	39 (86,7%)		
Afectación de ABVD	74/87				
Sí	44(59.5%)	18 (56,2%)	26 (61,9%)	0,624	0,87 (0,52-1,47)
No	30(40.5%)	14 (43,8%)	16 (38,1%)		
ESCALA DASS-21(N=45)					
- Depresión	N=43				
No(subclínico)	24(55.8%)	14 (73,7%)	10 (41,7%)	0,036	0,45 (0,19-1,02)
Sí	19(44.2%)	5 (26,3%)	14 (58,3%)		
Grave	2(9.5%)	1 (16,6%)	1 (6,6%)	0,481	1,90 (0,39-9,19)
Leve-Moderada	19(90.5%)	5 (83,4%)	14 (93,4%)		
- Ansiedad	N=45				
No	11(24.4%)	5 (25%)	6 (24%)	0,938	0,97 (0,45-2,05)
Sí	34(75.6%)	15 (75%)	19 (76%)		
Grave	10(29.4%)	6 (40%)	4 (21%)	0,229	1,60 (0,77-3,29)
Leve-Moderada	24(70.6%)	9 (60%)	15 (79%)		
- Estrés	N=45				
Sí	19(42.2%)	6 (30%)	13 (52%)	0,138	0,58 (0,27-1,24)
No	26(57.8%)	14 (70%)	12 (48%)		

Los resultados analíticos en los pacientes post-COVID

No se han reportado valores anómalos en los valores analíticos. Se han reportado valores medios en el nivel de la velocidad de sedimentación globular (VSG) en el límite alto de la normalidad para ambos sexos (19,22 mm/h en los varones y 14,36 mm/h en las mujeres). En los valores de la hemoglobina se han encontrado diferencias significativas, pero estas se ajustan a los valores de referencia en la población general. En el resto de los marcadores analíticos no se han reportado valores significativamente distintos. (Tabla 4)

Tabla 4. Resultados analíticos de los pacientes con COVID persistente según sexo

RESULTADOS ANALÍTICOS POST-COVID19	Sexo	N	Media	Desviación típ.	Prueba T para la igualdad de medias
					p-valor
Recuento absoluto de linfocitos(x106/L de sangre)	Mujer	50	2482,64	792,86	0,672
	Varón	31	2566,90	977,53	
Proteína C reactiva(mg/L)	Mujer	44	0,34	,50	0,106
	Varón	27	0,20	,21	
Ferritina sérica(μg/L)	Mujer	44	91,72	79,69	<0,001
	Varón	27	298,74	245,50	
TSH(mUI/L)	Mujer	44	2,36	1,12	0,028
	Varón	30	1,76	1,12	
T4L(ng/dL)	Mujer	17	1,14	,20	0,387
	Varón	17	1,20	,18	
Filtrado glomerular(mL/min/1.73 m ²)	Mujer	49	83,33	13,21	0,493
	Varón	31	85,22	9,62	
Hemoglobina(g/dL)	Mujer	48	13,23	1,36	<0,001
	Varón	31	15,72	,96	
Cortisol(μg/dL)	Mujer	15	14,30	5,47	0,582
	Varón	11	13,07	5,63	
Proteínas(g/dL)	Mujer	31	6,81	,48	0,057
	Varón	21	7,05	,33	
Bilirrubina(mg/dL)	Mujer	38	,39	,15	<0,001
	Varón	24	,81	,54	
GGT(UI/L)	Mujer	45	36,33	42,53	0,314
	Varón	28	46,03	34,65	
VSG(mm/hora)	Mujer	40	19,22	14,30	0,129
	Varón	25	14,36	8,49	

Por lo que respecta a la gravedad del cuadro inicial evaluada por la necesidad de hospitalización, tampoco se han encontrado diferencias significativas. A destacar que el valor medio de la ferritina fue superior en los pacientes que fueron hospitalizados (212,85 μg/L) con respecto a los no hospitalizados (129,22 μg/L), pero no se llegó a al nivel de significancia establecido (p=0,065) (Tabla 5).

Tabla 5. Resultados analíticos de los pacientes con COVID persistente según la necesidad de ingreso hospitalario

RESULTADOS ANALÍTICOS POST-COVID19	Necesidad de ingreso	N	Media	Desviación típ.	Prueba T para la igualdad de medias
					p-valor
Recuento absoluto de linfocitos(x106/L de sangre)	Sí	37	2573,35	912,80	0,579
	No	44	2465,72	826,55	
Proteína C reactiva(mg/L)	Sí	33	0,31	0,44	0,694
	No	38	0,27	0,41	
Ferritina sérica(μg/L)	Sí	35	212,85	232,34	0,065
	No	36	129,22	130,66	
TSH(mUI/L)	Sí	33	1,96	1,25	0,307
	No	41	2,24	1,07	
T4L(ng/dL)	Sí	13	1,16	0,19	0,835
	No	21	1,17	0,19	
Filtrado glomerular(mL/min/1.73 m ²)	Sí	37	82,79	12,98	0,379
	No	43	85,15	10,95	
Hemoglobina(g/dL)	Sí	35	14,38	1,68	0,449

Cortisol ($\mu\text{g/dL}$)	No	44	14,08	1,76	
	Sí	10	11,19	5,33	0,054
	No	16	15,40	5,04	
Proteínas (g/dL)	Sí	24	6,98	0,45	0,311
	No	28	6,85	0,42	
Bilirrubina (mg/dL)	Sí	27	0,67	0,56	0,077
	No	35	0,46	0,19	
GGT (UI/L)	Sí	31	40,12	29,04	0,989
	No	42	40,00	46,41	
VSG (mm/hora)	Sí	30	18,26	13,41	0,591
	No	35	16,57	11,90	

Discusión

Hemos determinado que la gran mayoría de nuestros pacientes siguieron con dos o más síntomas a los 3-6 meses tras padecer de COVID-19. Los síntomas fueron tanto aquellos propios de la fase inicial como otros de nueva aparición (afectación cognitiva, alopecia, donde destacamos como más frecuentes la astenia, las mialgias, la debilidad muscular, la disnea, las pérdidas de memoria, la ansiedad y el insomnio. Estas frecuencias se parecen a las reportadas en los estudios de Huang et al⁸ y Halpin et al⁹. Los estudios sobre los brotes anteriores de coronavirus (SARS-2003 y MERS-2012) sugieren síntomas similares posteriores al alta. A este respecto, una revisión sistemática y un metaanálisis de los resultados clínicos a medio y largo plazo después del SARS y el MERS reconocieron al compromiso respiratorio, la reducción de la tolerancia al ejercicio, el TEPT y la disminución de la calidad de vida como principales problemas en los sobrevivientes que persistieron hasta 12 meses después del alta hospitalaria.

Explorando la forma en la que el sexo influencia las características del COVID persistente, observamos que los varones refieren en menor medida astenia, pérdidas de memoria, estrés y cefalea. A este respecto, el estudio de cohorte de Taquet et al¹³, que incluyó a una muestra de 273,618 pacientes, reflejó que las mujeres refirieron de forma significativa más cefalea, mialgias, síntomas abdominales y una mayor severidad de síntomas de depresión y ansiedad, mientras que los hombres refirieron en mayor medida más afectación cognitiva y disnea. A modo de reflexión general, el dolor de

cabeza y la mialgia posteriores a la COVID pueden deberse a un mecanismo distinto al de las otras características del COVID persistente.

En cuanto a la repercusión pulmonar, queda constancia de que la disnea es un síntoma que prevalece en los pacientes con COVID persistente de forma considerable, y su grado mMRC es significativamente mayor en aquellos pacientes que han estado hospitalizados y con mayor necesidad de oxigenoterapia y corticoterapia, similarmente a lo reportado en otras publicaciones⁹. Cabe precisar que nuestra evaluación pulmonar se basó en los datos extraídos de las entrevistas clínicas y no incluyó información de estudios complementarios más sofisticados como las pruebas de difusión pulmonar o la tomografía de alta resolución. En un estudio se han reportado entre 22 y 56% (según distintas escalas de gravedad) de anomalías en la difusión pulmonar a los 6 meses de la fase aguda⁸. Queda patente la necesidad de planificar un estudio posterior que incluya el uso de estas técnicas en los pacientes con dolencias pulmonares persistentes. En este sentido, es necesario establecer criterios de selección para un uso de recursos más costo-eficiente.

Las probables razones que expliquen la anorexia o hiporexia en los pacientes Long COVID consisten en los problemas gastrointestinales que incluyen diarrea, vómitos, dolor abdominal, disfagia o pirosis, síntomas comúnmente reportados en pacientes con COVID-19.

Llaman la atención los altos niveles de sintomatología relacionada con el trastorno de estrés postraumático (TEPT), la depresión y la ansiedad en nuestra cohorte. Relacionado a este hecho, cabe destacar que en un metaanálisis relacionado a las anteriores pandemias por coronavirus se han reportado cuadros de TEPT, depresión y ansiedad en un tercio de los participantes tras más de seis meses de seguimiento¹⁰. Los síntomas pertenecientes al cuadro de TEPT se dan con una frecuencia importante en aquellos pacientes hospitalizados debido a factores como el malestar, la inmovilidad o la falta de sueño, tal y como se reporta en el estudio de Wade et al¹¹. A estos factores se les pueden sumar otros propios de una pandemia como el impacto mediático, el

miedo a morir o a padecer complicaciones graves, la obligación de estar aislado de los contactos estrechos, las bajas laborales o los problemas económicos. Aunque no hemos encontrado diferencias significativas en los síntomas psiquiátricos por sexo y severidad del cuadro inicial, es posible que se deba a una muestra de menor tamaño. En la publicación de Huang et al⁸ se reportaron correlaciones significativas entre el sexo femenino y la gravedad del cuadro inicial con los síntomas psicológicos persistentes. En el estudio de Lee et al, las mujeres que han sobrevivido a la infección por el SARS-2003 presentaron un mayor nivel de gravedad del estrés, la depresión y la ansiedad¹². En el estudio de Mollan et al¹⁴ que evaluó la prevalencia a medio plazo de síntomas relacionadas con el síndrome de estrés post-traumático en una cohorte de pacientes COVID hospitalizados y con la misma escala que hemos empleado nosotros, se obtuvo una prevalencia del 17,2% (N=41/238).

También es reseñable que el 54 % de los pacientes con síntomas de COVID prolongado registrados no han tenido ningún diagnóstico de este tipo en los primeros 5 meses, al ser valorados después. Parte de esto puede reflejar un retraso en la presentación, pero también sugiere que algunos pacientes pueden tener evolución muy fluctuante en el tiempo por un inicio tardío de las manifestaciones de COVID persistente.

Hemos de dedicar un apartado a las limitaciones de nuestro trabajo. Primeramente, no todos los pacientes incluidos han contestado en la totalidad de los ítems del cuestionario referente a síntomas post-COVID ni tampoco se pudieron cumplimentar en totalidad los cuestionarios SF-12, DASS-21 y TEPT. Por lo que respecta al grado de disnea, destacar que la gravedad no se ha respaldado sistemáticamente mediante una prueba de esfuerzo en la totalidad de la cohorte, hecho que puede haber infra o sobreestimado el grado mMRC. Otra limitación por destacar es la no aplicación de un análisis de concurrencia de los síntomas en pacientes, de la misma forma en que estuvo realizado en el estudio de Taquet et al¹³. Cabe resaltar que los síntomas de ansiedad, depresión e impacto del estrés pueden presentarse como resultado de otros factores externos no medidos que surgieron a raíz de la pandemia (factores biopsicosociales,

económicos, ambientales, etc.) y que pueden constituir factores de confusión que dificulten la estimación del riesgo atribuible a la propia enfermedad. Por otra parte, también cabe destacar que los datos relativos a la sintomatología no se estratificaron en el registro electrónico de los cuestionarios iniciales para establecer si los síntomas fueron persistentes después de COVID-19 o de nueva aparición, o si empeoraron o mejoraron después de la recuperación de COVID-19.

Resultaría de especial interés comparar el cuadro de COVID persistente con otros procesos víricos que ocasionen neumonía y que ocasionen síntomas residuales, como es el caso virus influenza. A este respecto, una publicación reciente objetivó que entre los pacientes con COVID persistente que refirieron al menos una determinada manifestación clínica, la incidencia de dicha característica fue significativamente mayor entre los pacientes COVID persistente que entre los pacientes con influenza para todas las manifestaciones excepto para el dolor torácico ($p = 0,043$), dolor generalizado ($p = 0,26$) y mialgia ($p = 0,77$).

Como reflexiones finales subrayamos el hecho de que una correcta identificación de los pacientes que han padecido esta enfermedad seguido de un seguimiento adecuado de aquellos con síntomas residuales o de nueva aparición es necesario y esencial, no solo para comprender la asociación entre las enfermedades extrapulmonares y la infección por SARS-CoV-2, sino también para encontrar formas de reducir la morbilidad y la mortalidad mediante una prevención eficiente.

Conclusiones

1. Los síntomas más frecuentes de los pacientes con COVID persistente fueron la astenia, la anorexia, la disnea, la debilidad muscular, las artralgias, las mialgias, el insomnio y las pérdidas de memoria.

2. Hay una repercusión importante del cuadro de COVID persistente en la salud mental, destacando sobretodo los cuadros de estrés postraumático y ansiedad y, en menor medida, la depresión.
3. El ser mujer se asocia con más incidencia de síntomas de cefalea y pérdidas de memoria, mientras que los varones con COVID persistente son más propensos a desarrollar disnea y patología respiratoria de nueva aparición.
4. Presentar antecedentes de hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus tipo II o antecedentes de patología respiratoria podrían ser factores de riesgo para el desarrollo de COVID persistente en los varones.
5. El haber estado hospitalizado se asocia con una mayor incidencia de síntomas como la disnea o el dolor torácico.

Bibliografía

1. Patterson BK, José G-C, Yogendra R, Francisco E, Long E, Pise A, et al. Immune-based prediction of COVID-19 severity and chronicity decoded using machine learning. *Frontiers in Immunology* [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fimmu.2021.700782/full>
2. Rajan S, Khunti K, Alwan N, Steves C, Greenhalgh T, MacDermott N, et al. In the wake of the pandemic Preparing for Long COVID [Internet]. *Health Systems and Analysis Policy*. 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339629/Policy-brief-39-1997-8073-eng.pdf>
3. Assaf G, Davis H, McCorkell L, Wel H, O'Neil B, A'krami A, Low R, Mercier J, Adetutu A, (on behalf of the COVID-19 Body Politic Slack Group). An Analysis of the Prolonged COVID-19 Symptoms Survey by Patient-Led Research Team. *Patient Led Res*. 2020. <https://patientresearchcovid19.com/>.

4. Vaes AW, Machado FV, Meys R, Delbressine JM, Goertz YM, Van Herck M, Houben-Wilke S, Franssen FM, Vijlbrief H, Spies Y. Care dependency in non-hospitalized patients with COVID-19. *J Clin Med*. 2020;9(9):2946.
5. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LF. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:363– 74.
6. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, Shchendrygina A, Escher F, Vasa-Nicotera M, Zeiher AM, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;26:e203557.
7. Escala DASS21, Lovibond SH & Lovibond PF. Manual for the Depression Anxiety & Stress Scales. (2nd Ed.) Sydney: Psychology Foundation; 1995.
8. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. 2021;397(10270):220-232.
9. Halpin S, Mclvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of Medical Virology*. 2020;93(2):1013-1022.
10. Ahmed H, Patel K, Greenwood D, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020 31;52(5):jrm00063.
11. Wade D, Hardy R, Howell D, Mythen M. Identifying clinical and acute psychological risk factors for PTSD after critical care: a systematic review. *Minerva Anesthesiol* 2013; 79(8): 944–963.
12. Lee AM, Wong JG, McAlonan GM, et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry* 2007; 52: 233–40.

13. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes J, Husain M, Harrison P. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLOS Medicine*. 2021;18(9):e1003773.
14. Bellan M, Soddu D, Balbo P, Baricich A, Zeppegno P, Avanzi G et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Network Open*. 2021;4(1):e2036142.



Anexo



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 17 de febrero del 2022

Nombre del tutor/a	José Manuel Ramos Rincón
Nombre del alumno/a	Andrei Ionut Nastasa
Tipo de actividad	Adherido a proyecto
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Sintomatología y evolución del paciente con COVID persistente: una evaluación retrospectiva en una cohorte mediterránea
Código/s GIS estancias	
Evaluación Riesgos Laborales	No procede
Evaluación Ética	No procede
Registro provisional	220216170819
Código de Investigación Responsable	TFG.GME.JMRR.AIN.220216
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Sintomatología y evolución del paciente con COVID persistente: una evaluación retrospectiva en una cohorte mediterránea** ha sido realizada de manera automática en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere someterse a dicha evaluación. Dicha información se adjunta en el presente informe. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad. Atentamente,

Alberto Pastor Campos

Secretario del CEII

Vicerrectorado de Investigación

Domingo L. Orozco Beltrán

Presidente del CEII

Vicerrectorado de Investigación

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.

- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

COMITÉ DE ÉTICA E INTEGRIDAD EN LA INVESTIGACIÓN VICERRECTORADO DE INVESTIGACIÓN UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE



**COMITÉ DE ÉTICA PARA LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS DEL
DEPARTAMENTO DE SALUD DE ALICANTE - HOSPITAL GENERAL**

C/. Pintor Baeza, 12 - 03010 Alicante

<http://www.dep19.san.gva.es>

Teléfono: 965-913-921

Correo electrónico: ceim_hgua@gva.es

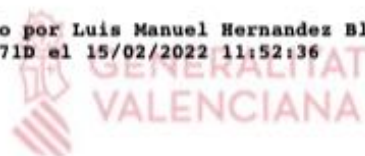
Ref. CEIm: PI2021-165 - Ref. ISABIAL: 2021-0393

**INFORME DEL COMITE DE ETICA PARA LA INVESTIGACION CON
MEDICAMENTOS**

Reunidos los miembros del Comité de Ética para la Investigación con medicamentos del Departamento de Salud de Alicante – Hospital General, en su sesión del día 10 de noviembre de 2021 (Acta 2021-10), y una vez estudiada la documentación presentada por **Dña. Alicia Ferradas Carreras** del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado "**Análisis de la sintomatología y evolución en el paciente con COVID-persistente**", se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos. Se informa a su vez de que este estudio ha solicitado la exención del Consentimiento Informado.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmo la presente en Alicante con fecha 15 de febrero de 2022.

Firmado por Luis Manuel Hernandez Blasco -
21424371D el 15/02/2022 11:52:36



Fdo. Dr. Luis Manuel Hernández Blasco
Secretario Técnico CEIm Departamento de
Salud de Alicante – Hospital General