



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Estudio observacional descriptivo sobre las secuelas respiratorias en pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital General Universitario de Elda.

Alumno: Santiago López Gil.

Tutora: María de los Reyes Pascual Pérez.

Curso: 2021-2022.

ÍNDICE

<u>RESUMEN</u>	3
<u>ABSTRACT</u>	4
<u>ABREVIATURAS</u>	5
<u>INTRODUCCIÓN</u>	7
<u>HIPÓTESIS</u>	9
<u>OBJETIVOS</u>	9
<u>METODOLOGÍA</u>	10
Diseño	10
Lugar y tiempo de ejecución	10
Sujetos	10
Variables a estudio	11
Recogida de variables	12
Análisis estadístico	13
<u>PLAN DE TRABAJO</u>	13
<u>ASPECTOS ÉTICOS</u>	15
<u>APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS</u>	15
<u>PRESUPUESTO</u>	16
<u>RESULTADOS</u>	16
Participantes	16
Descripción de la muestra	17
Descripción de secuelas respiratorias	20
Factores asociados a secuelas respiratorias	21
<u>DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES</u>	24
Resumen de los resultados	24
Comparación con otros estudios	25
Dificultades y limitaciones	26
Conclusiones	27
<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	27
<u>ANEXO 1: VARIABLES Y SU DEFINICIÓN</u>	30
<u>ANEXO 2: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS</u>	36
<u>ANEXO 3: CRONOGRAMA DEL PLAN DE TRABAJO</u>	40
<u>ANEXO 4: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO</u>	41

RESUMEN

Introducción: hay estudios que describen alteraciones en las pruebas de función respiratoria (PFR) y pruebas radiológicas al mes del alta de pacientes ingresados por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

Objetivos: conocer la prevalencia de las secuelas respiratorias varios meses tras el alta de pacientes ingresados en el Hospital General Universitario de Elda (HGUE) por la COVID-19. Otro objetivo es conocer qué factores se asocian a un mayor riesgo de presentar estas secuelas.

Material y métodos: estudio piloto, observacional, descriptivo, unicéntrico, de cohorte única retrospectiva, en la que se han incluido para el análisis estadístico aquellos pacientes ingresados durante la pandemia por COVID-19 y que, posteriormente, presentaron al menos una visita en consultas externas de medicina interna o neumología para seguimiento con una radiografía de tórax de control o unas PFR. Para ello, se obtuvieron datos secundarios a través de la revisión de historias clínicas. El estudio se espera que sea aprobado el 09 septiembre de 2022 por el Comité de Ética de Investigación. El análisis estadístico se realizó con el programa “SPSS”.

Resultados: de 79 historias clínicas revisadas se incluyeron para el análisis 40 sujetos. La media de edad fue de 59 años y 34 sujetos (80 %) fueron varones. La mediana desde el alta hospitalaria por COVID-19 hasta la consulta fue de 139 días. Hasta el 50 % presentaron algún grado de disnea de la *modified Medical Research Council dysnea scale* (mMRC) en la revisión en consultas. Dentro de las pruebas realizadas, la alteración de la difusión (30,8 %) y la alteración radiológica (30 %) fueron las más frecuentes. El patrón obstructivo y restrictivo se presentaron en el 17,9 % y el 14,3 % de los sujetos, respectivamente. Aunque múltiples variables se asociaron a estas secuelas en el análisis univariante, ninguna presentó una diferencia estadísticamente significativa en el análisis multivariante, aunque la presencia de ansiedad/depresión se acercó al valor de significación estadística para la presencia de patrón restrictivo (p-valor de 0,092).

Conclusiones: la presencia de algún grado de disnea de la mMRC junto con la alteración de la difusión y la alteración radiológica fueron las secuelas respiratorias más frecuentes en la muestra estudiada. Ningún factor se asoció a presentar ninguna de estas secuelas, sin embargo, el tamaño muestral es pequeño y se precisaría de un estudio con un tamaño muestral mayor o con un mejor diseño para poder establecer conclusiones más robustas.

Palabras clave: SARS-CoV-2, COVID-19, secuelas respiratorias, función pulmonar.

ABSTRACT

Introduction: alteration in respiratory function tests (PFR) and radiological tests have been described in patients admitted for coronavirus disease 2019 (COVID-19) one month following discharge.

Aim: to determine the prevalence of respiratory sequelae several months after discharge of patients admitted to the Hospital General Universitario de Elda (HGUE) due to COVID-19. Another objective is to determine what factors are associated with a higher risk of presenting these alterations.

Material and methods: pilot, observational, descriptive, single-center, retrospective single-cohort study. Patients hospitalized during the COVID-19 pandemic and who have an outpatient consultation in internal medicine or respiratory medicine with a control chest X-ray or PFR were included for statistical analysis. Secondary data was used to perform this study. Secondary data was obtained through the review of medical histories. The study is expected to be approved in September 2022 by the Research Ethics Committee. Statistical analysis was performed with the "SPSS" program.

Results: of 79 medical records reviewed, 40 subjects were included for analysis. The mean age was 59 years, and 34 subjects (80%) were male. The median from hospital discharge for COVID-19 to consultation was 139 days. Up to 50% had some degree of dyspnea on the modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scale at consultation. Among the tests carried out, diffusion alterations (30,8%) and radiological alterations (30%) were the most frequent. The obstructive and restrictive pattern occurred in 17,9% and 14,3% of the subjects, respectively. Although multiple variables were associated with these sequelae in the univariate analysis, none presented a statistically significant difference in the multivariate analysis, although the presence of anxiety/depression was close to the value of statistical significance for the presence of a restrictive pattern (p-value of 0,092).

Conclusions: some degree of mMRC dyspnea, diffusion alteration and radiological alteration were the most frequent respiratory sequelae in the sample studied. However, the sample size is small and a study with a larger sample size or a better design would be required to be able to do more robust conclusions.

Key words: SARS-CoV-2, COVID-19, respiratory sequelae, pulmonary function.

ABREVIATURAS

AgHBs:	antígeno de superficie del VHB.
COVID-19:	<i>coronavirus disease 2019</i> / enfermedad por coronavirus 2019.
CPT:	capacidad pulmonar total.
DLCO:	difusión de monóxido de carbono.
DLP:	dislipemia.
DM:	diabetes mellitus.
EPOC:	enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
EPID:	enfermedad pulmonar intersticial difusa.
ERC:	enfermedad renal crónica.
ETE V:	enfermedad tromboembólica venosa.
FEV ₁ :	volumen espiratorio forzado en el primer segundo.
FRAIL:	<i>fatigue, resistance, aerobic, illnesses, loss of weight.</i>
HGUE:	Hospital General Universitario de Elda.
HTA:	hipertensión arterial.
IBP:	inhibidor de la bomba de protones.
IMC:	índice de masa corporal.
LDH:	lactato deshidrogenasa.
LIN:	límite inferior de la normalidad.
LSN:	límite superior de la normalidad.
MERS:	síndrome respiratorio de oriente medio.
MERS-CoV:	coronavirus del síndrome respiratorio de oriente medio.
mMRC:	<i>modified Medical Research Council dysnea scale.</i>

PCR:	proteína C reactiva.
PCR-SARS-CoV-2:	reacción en cadena de la polimerasa para SARS-CoV-2.
PFR:	prueba de función respiratoria.
SARS:	síndrome respiratorio agudo severo.
SARS-CoV:	coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo.
SARS-CoV-2:	<i>severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.</i>
STROBE:	<i>Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology.</i>
TAC:	tomografía axial computarizada.
UBE:	unidad de bebida estándar.
UCI:	unidad de cuidados intensivos.
UEI:	unidad de enfermedades infecciosas.
VHB:	virus de la hepatitis B.
VHC:	virus de la hepatitis C.
VIH:	virus de la inmunodeficiencia humana.

INTRODUCCIÓN

En enero de 2020 se describió por primera vez un nuevo tipo de coronavirus altamente patogénico conocido como coronavirus tipo 2 asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) y que es responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por su acrónimo del inglés, *coronavirus disease 19*)^{1,2}. Hasta mediados de agosto de 2022 más de 590 millones de personas en el mundo han sido infectadas por este virus, siendo los fallecidos más de 6 000 000³. En España, los infectados por SARS-CoV-2 hasta mediados de agosto de 2022 han sido más de 13 millones, con un total de fallecidos que supera los 110 000⁴.

Aproximadamente, el 40-45 % de las infecciones por SARS-CoV-2 cursan de forma asintomática, siendo estas personas, sin embargo, capaces de transmitir el virus a otras personas no infectadas⁵⁻⁷. Entre las personas asintomáticas se ha visto que hasta el 50 % de los infectados pueden presentar alteraciones radiológicas pulmonares, siendo el patrón en vidrio deslustrado el patrón radiológico más frecuente⁸. Cuando aparecen síntomas por la infección por SARS-CoV-2, los más frecuentes son aquellos que sugieren afectación del tracto respiratorio, como la tos, el dolor de garganta y la disnea⁷. Otros síntomas frecuentes son la fiebre, la diarrea y el dolor de cabeza. La anosmia y la disgeusia también se han descrito como manifestaciones clínicas en la infección por SARS-CoV-2^{7,9}.

En cuanto a la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, datos previos a la introducción de la vacunación indican que aproximadamente el 80 % presenta una forma leve de enfermedad, el 15 % una forma más severa con disnea, insuficiencia respiratoria, taquipnea o infiltrados pulmonares; y el 5 % una forma grave con distrés respiratorio, fracaso multiorgánico o shock séptico¹⁰. La tasa de letalidad se estima que oscila entre el 0,5 y el 0,8 % entre personas no vacunadas, siendo similar al 0,8 % observado en España^{4,11}. La tasa de letalidad varía según la gravedad de la infección, ya que se ha visto que si solamente valoramos la tasa de letalidad en pacientes que requieren ingreso hospitalario, esta aumenta hasta el 25 %, y si valoramos a los que requiere ingreso en UCI con ventilación mecánica invasiva esta asciende hasta el 60 %¹². La tasa de letalidad también se ha visto que es mayor en pacientes de mayor edad, siendo del 8 % en personas de entre 70 y 79 años y del 14,8 % en personas de 80 o más años, con una odds ratio de 1.1 por cada año de edad añadido^{10,13}. Otros factores de riesgo asociados a una mayor mortalidad y peor pronóstico de la infección por SARS-CoV-2 son el sexo masculino, la hipertensión arterial

(HTA), la diabetes mellitus (DM), la enfermedad pulmonar crónica, el cáncer, la insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal crónica (ERC), un índice de masa corporal elevado, una saturación de oxígeno al ingreso inferior al 88 %, niveles de troponina, PCR y dímero D elevados ¹³⁻¹⁵.

En cuanto a las secuelas respiratorias que puede haber a medio/largo plazo en pacientes supervivientes de la COVID-19, poco se conoce. A más corto plazo hay un estudio de diseño retrospectivo que evalúa la función pulmonar al mes del alta de pacientes ingresados por la COVID-19, que incluye 57 pacientes, y que muestra que el 75 % de los pacientes presenta algún tipo de alteración en las pruebas de función respiratoria (PFR), siendo la alteración de la difusión del monóxido de carbono (DLCO) la más frecuente, hasta en el 50 % de los pacientes. Además, los pacientes con enfermedad severa presentaron peores resultados para la DLCO, la capacidad pulmonar total (CPT) y la distancia recorrida en el test de la marcha, en comparación con aquellos con enfermedad no severa. El 50% de los pacientes también presentaron alteraciones radiológicas al mes del alta ¹⁶.

En otro estudio que incluye a 18 pacientes ingresados por la COVID-19, también se realizaron PFR y de imagen en una media de 38 días después del alta. De los 18 pacientes, 7 mostraron alguna alteración en las PFR, siendo igual de frecuente el patrón obstructivo y restrictivo (16.7 %). En este estudio no se realizaron pruebas de difusión. En cuanto a las alteraciones radiológicas, de 16 pacientes en los que se realizó la tomografía axial computarizada (TAC) tras el alta, 15 mostraron alteraciones radiológicas, siendo el patrón en vidrio deslustrado el patrón radiológico más frecuente. También se observó en menor medida fibrosis pulmonar ¹⁷.

Otro estudio que incluye 110 pacientes en los que se realizaron PFR entre 2 y 6 semanas tras el alta hospitalaria de pacientes ingresados por la COVID-19 muestra que la alteración en la difusión fue la alteración más prevalente, estando presente hasta en el 47 % de los pacientes y siendo más prevalente entre aquellos pacientes que habían presentado una mayor gravedad de la COVID-19. También se vio que el 25 % de los pacientes presentaban una CPT inferior al 80 % (también más prevalente en aquellos pacientes que habían pasado una infección más grave) y un 4.5 % de los pacientes presentaban un índice de Tiffenau inferior al 70 % ¹⁸.

La literatura acerca de las secuelas a largo plazo sobre este virus no es muy amplia, y la que hay se limita a un periodo estrecho de tiempo como son 4-6 semanas tras el alta hospitalaria. Sí hay datos publicados a más largo plazo sobre otros virus, como el SARS-CoV, donde se ha estudiado la presencia de secuelas respiratorias hasta un año después de la infección, siendo la alteración de la DLCO (en el 23 % de los pacientes) la alteración más frecuente en estos pacientes ¹⁹. Esto parece corresponderse con los datos que hay publicados sobre las secuelas respiratorias en la infección por SARS-CoV-2, sin embargo, habría que corroborarlo con datos a más largo plazo. Por ello, con el presente estudio se pretende conocer la prevalencia de secuelas respiratorias que pueda haber varios meses después del alta hospitalaria en pacientes ingresados por la COVID-19 en el Hospital General Universitario de Elda (HGUE).

HIPÓTESIS

Existen estudios que demuestran que hay presentes alteraciones respiratorias al mes del alta de pacientes ingresados por la COVID-19. Cabe entonces preguntarse si estas alteraciones respiratorias estarían presentes tras un periodo más largo de tiempo tras el alta hospitalaria por la infección por SARS-CoV-2. Por otro lado, se plantea si hay determinados factores sociodemográficos, clínicos, analíticos, terapéuticos y radiológicos que puedan suponer un mayor riesgo de desarrollar estas secuelas.

OBJETIVOS

Principal:

- Medir la prevalencia de secuelas respiratorias varios meses tras el alta hospitalaria en pacientes mayores de edad supervivientes de la COVID-19 que han estado ingresados en el HGUE durante la pandemia por COVID-19.

Secundario:

- Conocer qué variables sociodemográficas, clínicas, analíticas, terapéuticas y radiológicas se asocian a un mayor riesgo de presentar secuelas respiratorias en

pacientes mayores de edad supervivientes de la COVID-19 que han estado ingresados en el HGUE durante la pandemia por COVID-19.

METODOLOGÍA

Diseño

Estudio observacional descriptivo unicéntrico de cohorte única retrospectiva.

Lugar y tiempo de ejecución

Estudio llevado a cabo en el HGUE durante los meses de febrero, marzo, abril, mayo, junio, julio y agosto de 2022.

Sujetos

En cuanto a los criterios de inclusión, se incluyeron en el estudio aquellos pacientes ingresados en los servicios de medicina interna, neumología y unidad de enfermedades infecciosas (UEI) del HGUE durante la pandemia por COVID-19; mayores de 18 años de edad, con PCR SARS-CoV-2 positiva y que, posteriormente, presentaron al menos una visita en consultas externas de medicina interna o neumología para seguimiento con una radiografía de tórax de control o unas PFR.

En cuanto a los criterios de exclusión, se excluyeron aquellos pacientes valorados en consultas externas de medicina interna pero cuyo motivo de seguimiento fue diferente al de la infección por SARS-CoV-2 y aquellos pacientes que, no dispusieron, al menos, de una de las dos pruebas mencionadas (radiografía de tórax de control o PRF).

Dado que el trabajo tiene que presentarse como trabajo fin de máster para septiembre de 2022, el tamaño muestral vino determinado por el número de pacientes que pudieron revisarse desde mayo hasta finales de julio de 2022, incluyéndose aquellos que cumplían los criterios de inclusión y no presentaron criterios de exclusión, siendo este estudio un proyecto piloto que permitirá establecer con mayor precisión el tamaño muestral necesario para futuros proyectos. Por lo tanto, se trata de un muestreo de casos consecutivos.

VARIABLES A ESTUDIO

Las variables que se recogieron fueron las siguientes:

- Variables sociodemográficas: edad, sexo, institucionalizado, fragilidad, índice de Barthel e índice de Charlson.
- Variables clínicas: las siguientes comorbilidades y antecedente personales: hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), dislipemia (DLP), obesidad, tabaquismo, consumo enólico de riesgo, cardiopatía isquémica crónica, insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial periférica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), asma, enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID), enfermedad renal crónica (ERC), cirrosis, antecedentes de enfermedad tromboembólica venosa (ETE), neoplasia activa, hemopatía, depresión/ansiedad, enfermedad sistémica autoinmune, infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), infectado por el virus de la hepatitis B (VHB), infectado por el virus de la hepatitis C (VHC), polifarmacia, tratamiento antiagregante, tratamiento anticoagulante y tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP). También se recogieron los siguientes signos y síntomas: fiebre, temperatura máxima, días de fiebre, tos, expectoración, disnea, dolor torácico pleurítico, diarrea, disgeusia, anosmia, conjuntivitis, hipotensión arterial, taquicardia, taquipnea, crepitantes, sibilantes y roncus.
- Variables analíticas sanguíneas: creatinina, transaminasas, lactato deshidrogenasa (LDH), albúmina, troponina T, ferritina, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina, pH, pO₂, pCO₂, lactato, anemia, leucocitos, neutrófilos, linfocitos, trombopenia y dímero D.
- Variables radiológicas: derrame pleural, infiltrado pulmonar, afectación unilateral o bilateral o normal.
- Variables terapéuticas: tratamiento con ceftriaxona, tratamiento con azitromicina, tratamiento con hidroxicloroquina, tratamiento con lopinavir/ritonavir, tratamiento con tocilizumab, tratamiento con remdesivir y tratamiento con corticoides.
- Variables de evolución hospitalaria: días de ingreso, ingreso en UCI, días de estancia en UCI y co-infección bacteriana.

- Variables de secuelas respiratorias: disnea según escala *modified Medical Research Council dysnea scale* (mMRC), patrón restrictivo en PRF, patrón obstructivo en PFR, alteración de la difusión, alteraciones radiológicas y días desde el alta hospitalaria hasta valoración en consultas.

En el anexo 1 se muestran todas las variables descritas y su definición.

Recogida de variables

Para obtener la información sobre las variables mencionadas se han utilizado datos secundarios a través de la revisión de las historias clínicas. La información de la historia clínica se ha obtenido a través de los programas informáticos “Orion clinic”, “PRISMA” y “Abucasis”. Para cada paciente se ha completado una hoja de recogida de datos como la que se muestra en el anexo 2 para posteriormente pasar la información a una base de datos informática. La recogida de datos y variables se ha realizado íntegramente por el investigador principal, médico residente de medicina interna del HGUE. Para asegurar la homogeneidad en la recogida de datos se ha dispuesto de la definición de cada variable como se muestra en el anexo 1.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el programa estadístico “SPSS Statistics” versión 28.0.1.1. En el análisis de datos se llevó a cabo inicialmente un análisis descriptivo de la muestra. Para las variables cuantitativas se realizó el test de normalidad de Saphiro-Wilk al ser la muestra menor de 50 y se presentaron los datos como media más desviación estándar cuando la variable siguió una distribución normal y como mediana más rango intercuartílico cuando la distribución no fue normal. Las variables cualitativas se presentaron en forma de frecuencias (tanto en número absoluto como en porcentaje) para una de las categorías. Para la comparación de las variables de secuelas respiratorias con el resto de variables se utilizó el test estadístico chi-cuadrado cuando se compararon variables cualitativas no ordinales. Cuando en la tabla de contingencia hubo menos de 5 individuos en más del 25 % de las casillas se utilizó el test exacto de Fisher. El test de Kruskal-Wallis se utilizó cuando se compararon variables cualitativas ordinales. Finalmente, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística binaria y multinomial. Estos test se aplicaron asumiendo un error alfa del 5 %, considerando que la diferencia entre grupos fue

estadísticamente significativa cuando el p-valor fue inferior a 0.05 o el intervalo de confianza al 95 % no alcanzó el valor de nulidad.

PLAN DE TRABAJO

Durante los meses de febrero, marzo y abril de 2022 se elaboró el protocolo de investigación y se prepararon los documentos necesarios para la aprobación del estudio por el comité de ética de investigación del HGUE. En este tiempo también se preparó la hoja de recogida de datos y la base de datos informática. Durante los meses de mayo, junio y julio de 2022 se realizó la búsqueda de los pacientes que habían sido seguidos en consultas externas de medicina interna tras el alta por COVID-19. Para ello, se acudió a admisión del HGUE solicitando conocer las altas hospitalarias con diagnóstico de COVID-19 y diagnósticos relacionados. Una vez conocidos estos pacientes se realizó una revisión de la historia clínica de los mismos para conocer qué pacientes habían sido seguidos en consultas de medicina interna o neumología. Los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron incluyéndose en la base de datos informática.

Dado que el estudio tuvo que estar finalizado para septiembre de 2022 para ser presentado como trabajo fin de máster, se recogieron datos hasta finales de julio de 2022, para que así se pudiera llevar a cabo el análisis estadístico con la redacción del artículo. De este modo, en agosto de 2022 se procedió al análisis estadístico de los datos y posteriormente a la redacción e interpretación de estos apoyado en la declaración de la iniciativa STROBE (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*). Finalmente, se procederá a exponerlo como trabajo fin de máster en septiembre de 2022. Posteriormente, con las recomendaciones aportadas, se procederá a realizar un estudio de mayor calidad científica. Lo que se pretende, finalmente, es poder trasladar los resultados a futuros congresos ya sea en forma de póster o comunicación oral, tanto de forma telemática como presencial.

El investigador principal fue el encargado de elaborar el protocolo de investigación, los documentos pertinentes a entregar para la aprobación por el comité de ética de investigación del HGUE y de la elaboración de la base de datos. También ha sido el responsable en la recogida de datos y el análisis de estos. Finalmente, ha sido el encargado de la interpretación y la redacción de los resultados y la discusión.

En el anexo 3 se muestra el cronograma de trabajo para la realización del trabajo.

ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los requerimientos expresados en la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, octubre de 2008), las directrices de buena práctica clínica de la ICH (*International Conference on Harmonisation*) así como la legislación vigente en España de acuerdo a lo dispuesto en la orden ministerial SAS/3470/2009, relativa a la realización de estudios observacionales. Siempre se mantuvieron los niveles más altos de conducta profesional y confidencialidad, cumpliendo los postulados de la Declaración de Helsinki y Buenas Prácticas Clínicas de la Unión Europea. Toda la información resultante se trató con total confidencialidad según la Ley de Protección de Datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales). Este proyecto fue presentado al Comité de Ética del HGUE, estando pendiente de su aprobación que se espera que resulte favorable para el 09 de septiembre de 2022. Se solicitó prescindir del consentimiento informado dado el diseño del estudio y dado que los resultados iban a surgir de la actividad asistencial habitual, sin realizar medidas extraordinarias sobre los pacientes. De todos modos, en el anexo 4 se puede ver el modelo de consentimiento informado que se preparó para proporcionar a los pacientes para su participación en el estudio.

APLICABILIDAD Y UTILIDAD DE LOS RESULTADOS

Dado el diseño del estudio y siendo este un estudio piloto, se pretendió realizar un primer acercamiento hacia las posibles secuelas respiratorias en pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2. Estos resultados podrían incentivar a realizar nuevas investigaciones con un diseño diferente para conocer mejor estas secuelas y poder establecer causalidad.

Por otro lado, identificar posibles factores de riesgo para el desarrollo de secuelas respiratorias por SARS-CoV-2 podría incentivar a aplicar medidas preventivas más exigentes en aquellos pacientes que presentaran estos factores de riesgo. Además, esto ayudaría también a realizar un seguimiento más estrecho tras el alta hospitalaria en estos

pacientes para valorar el desarrollo de estas secuelas y aplicar más precozmente un tratamiento si precisara.

PRESUPUESTO

Dado que el estudio surgió de la actividad asistencial habitual no fue preciso de medidas económicas adicionales a las de la práctica habitual para su realización. El planteamiento del estudio y la elaboración del mismo corrieron a cargo del investigador principal.

RESULTADOS

Participantes

Desde mayo hasta finales de julio de 2022 pudieron revisarse un total de 79 historias clínicas de pacientes que habían estado infectados por SARS-CoV-2 y habían sido revisados en consultas externas de medicina interna o neumología. De este número, se excluyeron 6 pacientes al no haber estado ingresados por la COVID-19 y proceder remitidos desde atención primaria. Se excluyeron 23 pacientes por no presentar ni PFR ni

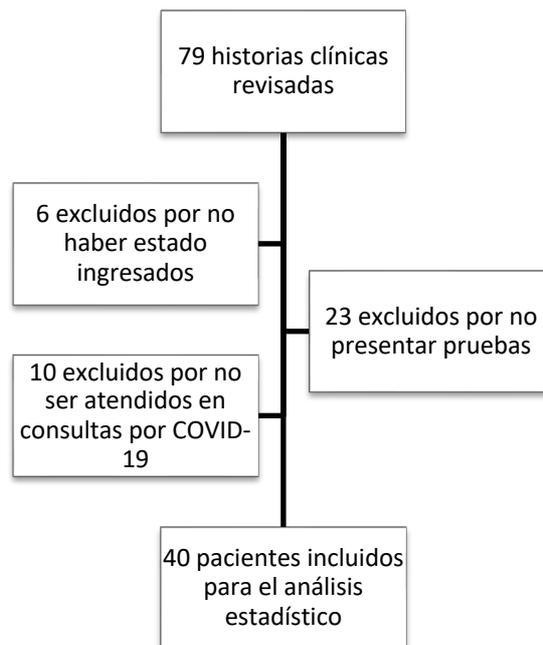


Figura 1. Diagrama de flujo de pacientes.

radiografía de tórax en la visita de control. Otros 10 se excluyeron al no ser la COVID-19 el motivo de seguimiento en consultas externas de medicina interna. En total fueron 40 pacientes de los 79 revisados los que cumplieron los criterios para poder ser incluidos en el análisis estadístico. En la figura 1 se representa el diagrama de flujo de pacientes.

Descripción de la muestra

De los 40 pacientes incluidos para el análisis estadístico 34 (80 %) fueron varones, con una media global de edad de 59 años. En general fueron pacientes sin grandes comorbilidades, siendo la HTA (45 %), la obesidad (42,9 %), la DLP (37,5 %) y la DM (20 %) las comorbilidades más prevalentes. A destacar que el 25 % de la muestra cumplía criterios de polifarmacia (en tratamiento con 5 o más fármacos) siendo los IBP los fármacos más frecuentes, tomándolos el 32,5 % de la muestra.

En cuanto a la clínica presente durante el ingreso, la tos (77,5 %) y la disnea (57,5 %) fueron las más prevalentes. La fiebre (70 %) y los crepitantes (59 %) fueron los signos más descritos.

En las exploraciones complementarias, la elevación de la LDH (80 %) y de la ferritina (74,4 %) fueron las alteraciones más frecuentes en la bioquímica, la linfopenia (77,5 %) en el hemograma, el descenso de la pCO₂ (64,9 %) en la gasometría y el ascenso del dímero D (62,5 %) en la coagulación. En cuanto a la radiología, se encontraron infiltrados pulmonares en el 85 % de los pacientes, siendo la afectación predominantemente bilateral (77,5 %).

Los corticoides (87,5 %), la ceftriaxona (80 %) y la azitromicina (72,5 %) fueron los fármacos más prescritos durante el ingreso.

La mediana de ingreso fue de 17,5 días, precisando ingreso en UCI el 40 % con una mediana de estancia en UCI de 14 días.

En general, se ha dispuesto de los datos de todas las variables para cada uno de los participantes. Sin embargo, para las variables obesidad, tabaquismo, consumo enólico de riesgo, temperatura máxima, días de fiebre, taquipnea, sibilantes, crepitantes, roncus, albúmina, ferritina, pH, pO₂ y lactato, hubo participantes en los que no se obtuvieron dichos datos, habiendo, por tanto, datos ausentes. En la tabla 1 se muestran los datos descriptivos de la muestra y los datos ausentes.

Variable	Resultado (n = 40)
Sociodemográficas	
Edad en años (X, [DE])	59 (12,7)
Sexo (hombres), (n [%])	34 (80 %)
Institucionalizado (sí), (n [%])	0 (0 %)
Fragilidad (n [%])	
FRAIL 0 puntos	38 (95 %)
FRAIL 1-2 puntos	2 (5 %)
FRAIL 3-5 puntos	0 (0 %)
Barthel (n [%])	
100 puntos	35 (87,5 %)
60-90 puntos	4 (10 %)
20-60 puntos	1 (2,5 %)
0-20 puntos	0 (0 %)
Charlson (n [%])	
0-1 puntos	35 (87,5 %)
2 puntos	1 (2,5 %)
3 o más puntos	4 (10 %)
Comorbilidades	
HTA (sí), (n [%])	18 (45 %)
DM (sí), (n [%])	8 (20 %)
DLP (sí), (n [%])	15 (37,5 %)
Obesidad (sí), (n [%]), (35)	12 (42,9 %)
Tabaquismo (n [%]), (34)	
No	18 (52,9 %)
Exfumador	13 (38,2 %)
Fumador	3 (8,8 %)
Consumo enólico de riesgo (sí), (n [%]), (28)	0 (0 %)
Cardiopatía isquémica crónica (sí), (n [%])	1 (2,5 %)
Insuficiencia cardiaca (sí), (n [%])	0 (0 %)
Enfermedad arterial periférica (sí), (n [%])	1 (2,5 %)
Enfermedad cerebrovascular (sí), (n [%])	1 (2,5 %)
EPOC (sí), (n [%])	4 (10 %)
Asma (sí), (n [%])	1 (2,5 %)
EPID (sí), (n [%])	0 (0 %)
ERC (sí), (n [%])	2 (5 %)
Cirrosis (sí), (n [%])	0 (0 %)
Antecedentes de ETEV (sí), (n [%])	1 (2,5 %)
Neoplasia activa (sí), (n [%])	1 (2,5 %)
Hemopatía (sí), (n [%])	0 (0 %)
Depresión/ansiedad (sí), (n [%])	7 (17,5 %)
Enfermedad autoinmune sistémica (sí), (n [%])	0 (0 %)
VIH (sí), (n [%])	1 (2,5 %)
VHB (sí), (n [%])	0 (0 %)
VHC (sí), (n [%])	0 (0 %)
Polifarmacia (sí), (n [%])	10 (25 %)
Tratamiento antiagregante (sí), (n [%])	5 (12,5 %)
Tratamiento anticoagulante (sí), (n [%])	3 (7,5 %)
Tratamiento con IBP (sí), (n [%])	13 (32,5 %)
Clínicas	
Fiebre (sí), (n [%])	28 (70 %)
Temperatura máxima (X, [DE]), (n=27)	38,8 (0,6)
Días de fiebre (M[RI]), (n=39)	2 (0-5)
Tos (sí), (n [%])	31 (77,5 %)
Expectoración (sí), (n [%])	8 (20 %)
Disnea (sí), (n [%])	23 (57,5 %)
Dolor torácico pleurítico (sí), (n [%])	5 (12,5 %)

Variable	Resultado (n = 40)
Diarrea (sí), (n [%])	7 (17,5 %)
Disgeusia (sí), (n [%])	5 (12,5 %)
Anosmia (sí), (n [%])	6 (15 %)
Conjuntivitis (sí), (n [%])	0 (0 %)
Hipotensión arterial (sí), (n [%])	3 (7,5 %)
Taquicardia (sí), (n [%])	14 (35 %)
Taquipnea (sí), (n [%]), (38)	12 (31,6 %)
Crepitantes (sí), (n [%]), (39)	23 (59 %)
Sibilantes (sí), (n [%]), (39)	3 (7,7 %)
Roncus (sí), (n [%]), (39)	4 (10,3 %)
Radiológicas	
Derrame pleural (sí), (n [%])	0 (0 %)
Infiltrado pulmonar (sí), (n [%])	34 (85 %)
Afectación (n [%])	
Sin afectación	3 (7,5 %)
Unilateral	6 (15 %)
Bilateral	31 (77,5 %)
Analíticas	
Creatinina (> LSN), (n [%])	2 (5 %)
Transaminasas (> LSN), (n [%])	27 (67,5 %)
LDH (> LSN), (n [%])	32 (80 %)
Albúmina (< LIN), (n [%]), (27)	5 (18,5 %)
Troponina T (> LSN), (n [%])	8 (20 %)
Ferritina (> LSN), (n [%]), (39)	29 (74,4 %)
PCR (M [RI])	93 (45-146)
PCT (M [RI])	0,125 (0,062-0,217)
pH (n [%]), (37)	
< 7,35	2 (5,4 %)
7,35-7,45	20 (54,1 %)
> 7,45	15 (40,5 %)
pO2 (n [%]), (34)	
80 o más mmHg	4 (11,8 %)
60 – 79 mmHg	19 (55,9 %)
< 60 mmHg	11 (32,4 %)
pCO2 (n [%])	
< 35	24 (64,9 %)
35-45	11 (29,7 %)
> 45	2 (5,4 %)
Lactato (> LSN), (n [%]), (37)	11 (29,7 %)
Anemia (< LIN), (n [%])	5 (12,5 %)
Leucocitos (n [%])	
< LIN	5 (12,5 %)
Normal	33 (82,5 %)
> LSN	2 (5 %)
Neutrófilos (n [%])	
< LIN	0 (0 %)
Normal	34 (85 %)
> LSN	6 (15 %)
Linfocitos (n [%])	
< LIN	31 (77,5 %)
Normal	9 (22,5 %)
> LSN	0 (0 %)
Plaquetas (trombopenia), (n [%])	10 (25 %)
Dímero D (> LSN), (n [%])	25 (62,5 %)
Terapéuticas	
Ceftriaxona (sí), (n [%])	32 (80 %)
Azitromicina (sí), (n [%])	29 (72,5 %)
Hidroxicloroquina (sí), (n [%])	3 (7,5 %)

Variable	Resultado (n = 40)
Lopinavir/ritonavir (sí), (n [%])	2 (5 %)
Tocilizumab (sí), (n [%])	9 (22,5 %)
Remdesivir (sí), (n [%])	4 (10 %)
Corticoides (sí), (n [%])	35 (87,5 %)
De evolución hospitalaria	
Días de ingreso (M [RI])	17,5 (7-25)
Ingreso en UCI (sí), (n [%])	16 (40 %)
Días en UCI (16) (M [RI])	14 (10-17)
Coinfección bacteriana (sí), (n [%])	10 (25 %)

Tabla 1. Datos descriptivos de la muestra y datos ausentes. Para las variables cualitativas dicotómicas, el primer paréntesis representa la variable resultado que se informa, el segundo paréntesis el cómo y el tercero (si estuviera) indica el número de pacientes incluidos en caso de haber datos ausentes. Para las variables cualitativas no dicotómicas el primer paréntesis representa el cómo se muestra la variable resultado y el segundo (si lo hubiera) indica el número de pacientes incluidos en caso de haber datos ausentes. Las variables cuantitativas se presentan como X(DE) o M(RI). Abreviaturas. DE: desviación estándar; LIN; límite inferior de la normalidad; LSN: límite superior de la normalidad; M: mediana; n: número absoluto; RI: rango intercuartílico; X: media. Resto de abreviaturas en el apartado de abreviaturas.

Descripción de secuelas respiratorias

Desde que los pacientes fueron dados de alta hasta que se revisaron en consultas externas hubo una mediana de tiempo de 139 días (4,6 meses).

Dentro de la evaluación clínica, 20 sujetos (50 %) mostraron disnea grado 0 de la escala mMRC, 14 (35 %) disnea grado 1, 5 (12,5 %) disnea grado 2 y 1 (2,5 %) disnea grado 3, sin presentar ningún sujeto disnea grado 4.

Variable	Resultado (n = 40)
Secuelas respiratorias	
Disnea mMRC (n [%])	
Grado 0 mMRC	20 (50 %)
Grado 1 mMRC	14 (35 %)
Grado 2 mMRC	5 (12,5 %)
Grado 3 mMRC	1 (2,5 %)
Grado 4 mMRC	0 (0 %)
Patrón restrictivo (sí), (n [%]), (28)	4 (14,3 %)
Patrón obstructivo (sí), (n [%]), (28)	5 (17,9 %)
Alteración de la difusión (sí), (n [%]), (26)	8 (30,8 %)
Alteraciones radiológicas (sí), (n [%])	12 (30 %)
Días hasta revisión en consultas (M [RI])	139 (78-192)

Tabla 2. Datos descriptivos de las secuelas respiratorias y datos ausentes. Para las variables cualitativas dicotómicas el primer paréntesis representa la variable resultado que se informa, el segundo paréntesis el cómo y el tercero (si estuviera) indica el número de pacientes incluidos en caso de haber datos ausentes. Para las variables cualitativas no dicotómicas el primer paréntesis representa el cómo se muestra la variable resultado. Abreviaturas. M: mediana; mMRC: *modified Medical Research Council dysnea scale*; n: número absoluto; RI: rango intercuartílico.

Dentro de las PFR, 28 pacientes fueron evaluados en consultas externas con una espirometría y pletismografía, y 26 con una prueba de difusión. 4 sujetos (14,3 %) mostraron un patrón restrictivo, 5 sujetos un patrón obstructivo (17,9 %) y 8 (30,8 %) alteración en la difusión.

Los 40 sujetos incluidos en el análisis acudieron a consultas externas con una radiografía de tórax de control, presentando 12 (30 %) sujetos algún tipo de afectación en la prueba de imagen.

En la tabla 2 se recogen estos resultados.

Factores asociados a secuelas respiratorias

Disnea mMRC

Para el grado de disnea de la mMRC se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables sexo, polifarmacia, disgeusia, troponina T, pO₂ e infiltrados pulmonares en el análisis univariante. No obstante, al realizar la regresión logística multinomial incluyendo estas variables no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de ellas.

Variables	Disnea mMRC					p-valor*
	0 mMRC	1 mMRC	2 mMRC	3 mMRC	4 mMRC	
Sexo (n, %)						
Mujer	1 (16,7 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	2 (33,3 %)	0 (0 %)	0,024
Varón	19 (55,9 %)	12 (35,3 %)	3 (8,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Polifarmacia (n, %)						
No	18 (60 %)	10 (33,3 %)	5 (3,3 %)	1 (3,3 %)	0 (0 %)	0,01
Sí	2 (20 %)	4 (40 %)	4 (40 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Disgeusia (n, %)						
No	20 (57,1 %)	10 (28,6 %)	5 (14,3 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,004
Sí	0 (0 %)	4 (80 %)	0 (0 %)	1 (20 %)	0 (0 %)	
Troponina T (n, %)						
No	15 (46,9 %)	14 (43,8 %)	2 (6,3 %)	1 (3,1 %)	0 (0 %)	0,03
Sí	5 (62,5 %)	0 (0 %)	3 (37,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
pO ₂ (n, %)						
Normal	0 (0 %)	1 (25 %)	2 (50 %)	1 (50 %)	0 (0 %)	0,03
Hipoxemia	11 (57,9 %)	5 (26,3 %)	3 (15,8 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Insuf. resp.	6 (54,5 %)	5 (45,5 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	
Inf. pulmonar (n, %)						
No	0 (0 %)	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	0,03
Sí	20 (54,1 %)	13 (35,1 %)	3 (8,1 %)	1 (2,7 %)	0 (0 %)	

Tabla 3. Resultados del análisis univariante para la disnea de la mMRC. Para las variables el primer paréntesis representa el cómo se muestra la variable resultado. Abreviaturas. Inf.: infiltrado; Insuf.: insuficiencia; mMRC: *modified Medical Research Council dysnea scale*; n: número absoluto; resp.: respiratoria. p-valor estadísticamente significativo si < 0,05.

* p-valor para el análisis univariante. No hubo ningún resultado estadísticamente significativo en el análisis multivariante.

En la tabla 3 se muestran las tablas de contingencia de aquellas variables que mostraron un resultado estadísticamente significativo en el análisis univariante.

Patrón restrictivo

Para el patrón restrictivo se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables fragilidad, índice de Charlson, tabaquismo, depresión/ansiedad, polifarmacia y antiagregante en el análisis univariante. Al realizar la regresión logística binaria ninguna de estas variables resultó estadísticamente significativa, aunque la variable ansiedad/depresión presentó un p-valor cercano a la significancia estadística (p-valor de 0,092).

En la tabla 4 se muestran las tablas de contingencia de aquellas variables que muestran un resultado estadísticamente significativo en el análisis univariante, mostrándose también el resultado del análisis multivariante.

Patrón restrictivo						
Variables	No	Sí	ORc	ORa	p-valor (c)	p-valor (a)
Fragilidad (n, %)						
FRAIL 0 puntos	24 (92,3 %)	2 (7,7 %)			0,02	1
FRAIL 1-2 puntos	0 (0 %)	2 (100 %)				
FRAIL 3-5 puntos	0	0				
Charlson (n, %)						
0-1 puntos	23 (95,8 %)	1 (4,2 %)			0,001	1
2 puntos	0 (0 %)	1 (100 %)				
3 o más puntos	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)				
Tabaquismo (n, %)						
No fumador	14 (100 %)	0 (0 %)			0,039	0,99
Exfumador	5 (62,5 %)	3 (37,5 %)				
Fumador	1 (100 %)	0 (0 %)				
Depr./ans. (n, %)						
No	21 (95,5 %)	1 (4,5 %)	21 (1,61-273)	0,08 (0,004-1,51)	0,02	0,092
Sí	3 (50 %)	3 (50 %)				
Polifarmacia (n, %)						
No	21 (95,5 %)	1 (4,5 %)	21 (1,61-273)	0,11 (0,003-4,01)	0,02	0,23
Sí	3 (50 %)	3 (50 %)				
Antiagregante (n, %)						
No	23 (92 %)	2 (8 %)	23 (1,39-378,9)	0,41 (0,007-23,3)	0,045	0,67
Sí	1 (33,3 %)	2 (66,7 %)				

Tabla 4. Resultados del análisis univariante y multivariante para el patrón restrictivo. p-valor estadísticamente significativo si $< 0,05$. Para las variables el primer paréntesis representa el cómo se muestra la variable resultado. Abreviaturas. Ans.: ansiedad; Depr.: depresión; FRAIL: *fatigue, resistance, aerobic, illnesses, loss of weight*; ORa: odds ratio ajustado; ORc: odds ratio crudo; p-valor (a): p-valor ajustado; p-valor (c): p-valor crudo.

Patrón obstructivo

Para el patrón obstructivo se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables EPOC, polifarmacia, anticoagulante, IBP, tos y troponina T en el análisis

univariante. Sin embargo, al realizar la regresión logística binaria no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para ninguna de estas variables. Estos resultados se muestran en la tabla 5, donde se presentan los datos de las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis univariante y el resultado del análisis multivariante.

Patrón obstructivo						
VARIABLES	No	Sí	ORc	ORa	p-valor (c)	p-valor (a)
EPOC (n, %)						
No	23 (92 %)	2 (8 %)			0,003	1
Sí	0 (0 %)	3 (100 %)				
Polifarmacia (n, %)						
No	21 (95,5 %)	1 (4,5 %)	42 (3,03-581)		0,003	1
Sí	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)				
Anticoagulante (n, %)						
No	23 (88,5 %)	3 (11,5 %)			0,02	1
Sí	0 (0 %)	2 (100 %)				
IBP (n, %)						
No	19 (95 %)	1 (5 %)	19 (1,65-218,5)		0,015	0,99
Sí	4 (50 %)	4 (50 %)				
Tos (n, %)						
No	1 (25 %)	3 (75 %)	0,03 (0,002-0,45)		0,01	0,99
Sí	22 (91,7 %)	2 (8,3 %)				
Troponina T (n, %)						
No	21 (95,5 %)	1 (4,5 %)	42 (3,03-581)		0,003	0,99
Sí	2 (33,3 %)	4 (66,7 %)				

Tabla 5. Resultados del análisis univariante y multivariante para el patrón obstructivo. p-valor estadísticamente significativo si $< 0,05$. Para las variables el primer paréntesis representa el cómo se muestra la variable resultado. Abreviaturas. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IBP: inhibidores de la bomba de protones; ORa: odds ratio ajustado; ORc: odds ratio crudo; p-valor (a): p-valor ajustado; p-valor (c): p-valor crudo.

Alteración de la difusión

Para la alteración de la difusión, en el análisis univariante, se encontraron diferencias estadísticamente significativas para las variables EPOC y polifarmacia, sin mostrar ninguna de estas dos variables diferencias estadísticamente significativas cuando se realizó el análisis multivariante.

Alteración de la difusión						
VARIABLES	No	Sí	ORc	ORa	p-valor (c)	p-valor (a)
EPOC (n, %)						
No	18 (78,3 %)	5 (21,7 %)			0,02	0,99
Sí	0 (0 %)	3 (100 %)				
Polifarmacia (n, %)						
No	16 (80 %)	4 (20 %)	8 (1,06-60,32)	0,5 (0,04-6,99)	0,03	0,61
Sí	2 (33,3 %)	5 (66,7 %)				

Tabla 6. Resultados del análisis univariante y multivariante para la alteración de la difusión. p-valor estadísticamente significativo si $< 0,05$. Para las variables el primer paréntesis representa el cómo se muestra la variable resultado. Abreviaturas. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ORa: odds ratio ajustado; ORc: odds ratio crudo; p-valor (a): p-valor ajustado; p-valor (c): p-valor crudo.

En la tabla 6 se muestran las tablas de contingencia de aquellas variables que mostraron un resultado estadísticamente significativo en el análisis univariante, mostrándose también el resultado del análisis multivariante.

Alteraciones radiológicas

Para las alteraciones radiológicas las variables índice de Barthel, DM, anemia y leucocitos mostraron un valor estadísticamente significativo en el análisis univariante, desapareciendo esta diferencia en el análisis multivariante.

En la tabla 7 se muestran las tablas de contingencia de aquellas variables que mostraron un resultado estadísticamente significativo en el análisis univariante, mostrándose también el resultado del análisis multivariante.

Alteraciones radiológicas						
Variables	No	Sí	ORc	ORa	p-valor (c)	p-valor (a)
Barthel (n, %)						
100 puntos	27 (77,1 %)	8 (22,9 %)			0,005	1
60-90 puntos	0 (0 %)	4 (100 %)				
20-60 puntos	1 (100 %)	0 (0 %)				
< 20 puntos	0	0				
DM (n, %)						
No	20 (62,5 %)	12 (37,5 %)			0,038	0,99
Sí	8 (100 %)	0 (0 %)				
Anemia (n, %)						
No	27 (77,1 %)	8 (22,9 %)	13,5 (1,21-138)		0,02	0,99
Sí	1 (20 %)	4 (80 %)				
Leucocitos (n, %)						
Leucopenia	2 (100 %)	0 (0 %)			0,02	0,33
Normal	15 (68,2 %)	7 (31,8 %)				
Leucocitosis	1 (50 %)	1 (50 %)				

Tabla 7. Resultados del análisis univariante y multivariante para las alteraciones radiológicas. p-valor estadísticamente significativo si $< 0,05$. Para las variables el primer paréntesis representa el cómo se muestra la variable resultado. Abreviaturas. DM: diabete mellitus; ORa: odds radio ajustado; ORc: odds ratio crudo; p-valor (a): p-valor ajustado; p-valor (c): p-valor crudo.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Resumen de los resultados

Este estudio descriptivo de cohorte única retrospectiva muestra que hasta el 50 % de los pacientes revisados en consulta presenta algún grado de disnea de la mMRC tras 4 meses y medio desde el alta hospitalaria. Dentro de las PFR la alteración de la difusión fue la alteración más frecuente, estando presente en el 30,8 % de la muestra, con una misma frecuencia que la alteración radiológica, que estuvo presente en el 30 %. Menos frecuentes fueron la presencia de un patrón obstructivo y restrictivo, estando presentes en el 17,9 % y

en el 14,3 % de la muestra, respectivamente. En cuanto a los factores asociados a presentar estas secuelas respiratorias, la presencia de polifarmacia fue el factor que se asoció a más variables de secuelas respiratorias en el análisis univariante, estando asociado a todas ellas salvo a la variable alteraciones radiológicas. Otras variables como el sexo, la fragilidad, el índice de Barthel, el índice de Charlson, el tabaquismo, la DM, la EPOC, la ansiedad/depresión, la toma de IBP, la toma de antiagregantes, la toma de anticoagulantes, la tos, la disgeusia, la troponina T, la pO₂, la anemia, los leucocitos y la presencia de infiltrados pulmonares se asociaron de manera estadísticamente significativa a alguna de las secuelas respiratorias valoradas en el análisis univariante. Llama la atención que variables, como la estancia en UCI o la afectación bilateral radiológica, no se asociaron a ninguna de las variables de secuelas respiratorias. Tampoco ninguno de los tratamientos se asoció a la presencia de estas secuelas respiratorias. Si bien en el análisis univariante hubo asociaciones estadísticamente significativas, no fue así cuando se realizó en análisis multivariante, no encontrando ninguna asociación, si bien para la presencia de ansiedad/depresión estuvo cerca del valor de significancia estadística para la presencia de patrón restrictivo (p-valor de 0,092).

Comparación con otros estudios

Con respecto a otros estudios en los que se evaluaron la presencia de secuelas respiratorias tras la infección por SARS-CoV-2, este estudio aporta un seguimiento discretamente más prolongado, pues si bien estudios previos valoraban a los pacientes aproximadamente al mes del alta, en nuestro estudio la mediana de tiempo entre el alta hospitalaria y la valoración en consultas externas fue de 4 meses y medio¹⁶⁻¹⁸. En cuanto a la frecuencia de secuelas respiratorias, similar a lo que se ve en otros estudios, en nuestro estudio la alteración de la difusión fue la secuela respiratoria más frecuente, si bien, estuvo presente en el 30,8 % de los participantes mientras que en otros estudios se ha visto alterada hasta en el 50 %^{16, 18}. Esto podría guardar relación con el tiempo entre el ingreso por la COVID-19 y la realización de las PFR, habiendo sido más prolongado en este estudio y, por lo tanto, habiendo habido más tiempo para la recuperación. Otra explicación sería por el pequeño tamaño muestral del estudio. Para el patrón obstructivo y restrictivo encontramos una prevalencia similar a la de otros estudios, estando alrededor del 15 % para ambos^{17,18}. En cuanto a la alteración radiológica, estuvo presente en un porcentaje similar (30 %) a la alteración de la difusión. Esto concuerda con lo encontrado en otros trabajos, donde la alteración radiológica fue una de las alteraciones respiratorias más frecuentes en el

seguimiento^{16,17}. Si bien, como ocurre con la alteración de la difusión, la prevalencia de alteraciones radiológicas es menor en este estudio, probablemente en relación con un tiempo de valoración en consultas externas tras el alta por COVID-19 más prolongado.

Dificultades y limitaciones

Este trabajo se trata de un estudio piloto con objetivos modestos en cuanto a aportar conocimiento a la literatura científica, dado que presenta múltiples limitaciones. El tamaño muestral es pequeño, y esto dificultó el análisis estadístico en cuanto a que, para múltiples tablas de contingencia, más de una casilla el valor era de 0, y, por lo tanto, no se pudieron calcular los odds ratio para todas las variables. Además, la presencia de pocos pacientes en una o más de las casillas de las tablas de contingencia pudo limitar los resultados del análisis multivariante. Esto, además, se acompaña de que se incluyeron muchas variables en el análisis, con el riesgo de presentar, como probablemente haya ocurrido, hallazgos estadísticamente significativos en el análisis univariante por el azar, que luego no se corroboraron en el análisis multivariante. Incluso para algunas variables, como la cirrosis o la EPID, no hubo ningún paciente. Esto podría solucionarse aumentando el tamaño muestral. Este estudio, conceptualmente, se planteó en el verano del año 2020. Actualmente, habría que valorar incluir otras variables de interés como sería el estado de vacunación, la ola de ingreso o la variante del virus, dado que podrían determinar la presencia de secuelas respiratorias. También, como secuela respiratoria, podría incluirse los resultados del test de la marcha de los 6 minutos.

Otra limitación es que no se conoce la situación basal respecto a las PFR y pruebas radiológicas de los pacientes incluidos, limitando la interpretación de estas, como puede ser, por ejemplo, la presencia de un patrón obstructivo, dado que algunos de los pacientes incluidos ya estaban diagnosticados de EPOC, concretamente el 10 %. Por otro lado, en este estudio no se ha analizado la relación entre la presencia de alteraciones radiológicas y alteraciones en las PFR.

Entre las dificultades y limitaciones encontradas también hay que destacar la falta de datos para alguna de las variables, dado que los datos que se utilizaron fueron secundarios. Para tratar de solucionar esta dificultad se valoró realizar llamadas telefónicas a los pacientes o aprovechar si el paciente tenía una nueva consulta en consultas externas de medicina interna o neumología para intentar obtener alguno de estos datos. A esto, además, se añadió que la visita en consultas externas no estaba protocolizada y, por lo tanto, no

todos los pacientes presentaron todas las pruebas realizadas. Una opción para homogeneizar la muestra sería protocolizar la visita de seguimiento tras el alta por COVID-19, pues podría haber un sesgo de selección al elegir arbitrariamente a qué pacientes realizar las pruebas.

Aunque la valoración en este estudio es de 4 meses y medio y es mayor respecto a otros estudios publicados, no deja de ser un seguimiento corto y, por lo tanto, son precisos nuevos estudios, no solo con un tiempo más prolongado de seguimiento, si no también, con un mejor diseño.

Conclusiones

1. Este estudio piloto muestra que la presencia de algún grado de disnea de la mMRC, la alteración de la difusión y la alteración radiológica son las secuelas respiratorias más frecuentes, afectando la primera a la mitad de la muestra y las otras dos a casi un tercio de la muestra estudiada, siendo la valoración tras el alta hospitalaria por COVID-19 modestamente más prolongada que en estudios previos.
2. No se han encontrado factores que se asocien de manera significativa a un mayor riesgo de presentar secuelas respiratorias en pacientes mayores de edad supervivientes de la COVID-19 que han estado ingresados en el HGUE durante la pandemia por COVID-19.
3. Es conveniente aumentar el tamaño muestral o bien plantear un nuevo estudio con un mejor diseño para obtener conclusiones más robustas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273. doi:10.1038/s41586-020-2012-7.
2. WHO. WHO Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (WHO, 11 February 2020).

3. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Inf Dis.* 20(5):533-534. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1.
4. Ministerio de Sanidad. Actualización nº 625. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 16.08.2022. Centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_625_COVID-19.pdf
5. Oran DP, Topol EJ. Prevalence of Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Narrative Review [published online ahead of print, 2020 Jun 3]. *Ann Intern Med.* 2020;M20-3012. doi:10.7326/M20-3012.
6. Pollán M, Pérez-Gómez B, Pastor-Barriuso R, et al. Prevalence of SARS-CoV-2 in Spain (ENE-COVID): a nationwide, population-based seroepidemiological study [published online ahead of print, 2020 Jul 3]. *Lancet.* 2020; S0140-6736(20)31483-5. doi:10.1016/S0140-6736(20)31483-5.
7. 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. Published 2020 Jun 19. doi:10.15585/mmwr.mm6924e2.
8. Hu Z, Song C, Xu C, et al. Clinical characteristics of 24 asymptomatic infections with COVID-19 screened among close contacts in Nanjing, China. *Sci China Life Sci.* 2020;63(5):706-711. doi:10.1007/s11427-020-1661-4.
9. Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;163(1):3-11. doi:10.1177/0194599820926473.
10. 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 [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.2648.
11. Meyerowitz-Katz G, Merone L. A systematic review and meta-analysis of published research data on COVID-19 infection fatality rates. *Int J Infect Dis.* 2020 Dec;101:138-148. doi: 10.1016/j.ijid.2020.09.1464.

12. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966. Published 2020 May 22. doi:10.1136/bmj.m1966.
13. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038] [published correction appears in *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1038]. *Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
14. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. OpenSAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients [published online ahead of print, 2020 Jul 8]. *Nature*. 2020;10.1038/s41586-020-2521-4. doi:10.1038/s41586-020-2521-4.
15. Dai M, Liu D, Liu M, et al. Patients with Cancer Appear More Vulnerable to SARS-CoV-2: A Multicenter Study during the COVID-19 Outbreak. *Cancer Discov*. 2020;10(6):783-791. doi:10.1158/2159-8290.CD-20-0422.
16. Huang Y, Tan C, Wu J, et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res*. 2020;21(1):163. Published 2020 Jun 29. doi:10.1186/s12931-020-01429-6.
17. You J, Zhang L, Ni-Jia-Ti MY, et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge [published online ahead of print, 2020 Jun 5]. *J Infect*. 2020;S0163-4453(20)30382-0. doi:10.1016/j.jinf.2020.06.003.
18. Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J*. 2020;55(6):2001217. Published 2020 Jun 18. doi:10.1183/13993003.01217-2020.
19. Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005;128(4):2247-2261. doi:10.1378/chest.128.4.2247.

ANEXO 1: VARIABLES Y SU DEFINICIÓN

En la tabla 8 se muestran todas las variables y su definición.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN
VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.		
Edad	Cuantitativa	Años del paciente.
Sexo	Dicotómica	Varón o mujer.
Institucionalizado	Dicotómica	Si es o no residente en asilo o en residencia de ancianos.
Fragilidad	Catagórica ordinal	Cuestionario FRAIL: <ul style="list-style-type: none"> - 0 puntos, no fragilidad. - 1-2 puntos, prefragilidad. - 3-5 puntos, fragilidad.
Índice de Barthel	Catagórica ordinal	Dependencia total: 0-20 puntos. Dependencia severa: 20-60 puntos. Dependencia moderada: 60-90 puntos. Independencia: 100 puntos.
Índice de Charlson	Catagórica ordinal	Comorbilidad baja: 0-1 puntos. Comorbilidad moderada: 2 puntos. Comorbilidad severa: 3 o más puntos.
VARIABLES CLÍNICAS.		
Comorbilidades		
HTA	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de HTA o con tratamiento antihipertensivo.
DM	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de DM o con tratamiento antidiabético.
DLP	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de DLP o con tratamiento hipolipemiente.
Obesidad	Dicotómica	Presencia o no de IMC igual o mayor a 30 kg/m ² .
Tabaquismo	Catagórica nominal	Fumador, exfumador (6 o más meses sin fumar) o no fumador.
Consumo enólico de riesgo	Dicotómica	En varones: 4 o más UBE/día o 28 o más UBE/semana. En mujeres: 2.5 o más UBE/día o 17 o más UBE/semana.
Cardiopatía isquémica crónica	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de cardiopatía isquémica crónica.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN
Insuficiencia cardiaca	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de insuficiencia cardiaca.
Enfermedad arterial periférica	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de enfermedad arterial periférica.
Enfermedad cerebrovascular	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de enfermedad cerebrovascular.
EPOC	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de EPOC.
Asma	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de asma.
EPID	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de EPID.
ERC	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de ERC.
Cirrosis	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de cirrosis.
Antecedentes de ETEV	Dicotómica	Si tiene o no antecedentes de ETEV.
Neoplasia activa	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de neoplasia activa (excluidas las neoplasia hematológicas).
Hemopatía	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de hemopatía (incluido linfomas y leucemias).
Depresión/ansiedad	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de depresión/ansiedad.
Enfermedad sistémica autoinmune	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de enfermedad sistémica autoinmune.
VIH	Dicotómica	Si está o no diagnosticado de VIH.
VHB	Dicotómica	Presencia o no de AgHBs.
VHC	Dicotómica	Si presenta o no carga viral del VHC detectable.
Polifarmacia	Dicotómica	Prescripción de 5 o más principios activos durante al menos 3 meses.
Tratamiento antiagregante	Dicotómica	Si está o no en tratamiento con 1 o 2 fármacos antiagregantes.
Tratamiento anticoagulante	Dicotómica	Si está o no en tratamiento con un fármaco anticoagulante.
Tratamiento con IBP	Dicotómica	Si está o no en tratamiento con un IBP.
Síntomas y signos		
Fiebre	Dicotómica	Temperatura igual o superior a 38 °C durante o previo al ingreso.
Temperatura máxima	Cuantitativa	Temperatura (°C) máxima registrada durante el ingreso.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN
Días de fiebre	Cuantitativa	Días desde el primer hasta el último día de fiebre.
Tos	Dicotómica	Presencia o no de tos.
Expectoración	Dicotómica	Presencia o no de expectoración.
Disnea	Dicotómica	Presencia o no de disnea.
Dolor torácico pleurítico	Dicotómica	Presencia o no de dolor torácico tipo pleurítico.
Diarrea	Dicotómica	Presencia o no de diarrea.
Disgeusia	Dicotómica	Presencia o no de disgeusia.
Anosmia	Dicotómica	Presencia o no de anosmia.
Conjuntivitis	Dicotómica	Presencia o no de conjuntivitis.
Hipotensión arterial	Dicotómica	Tensión arterial inferior o no a 90 mmHg para la sistólica y a 60 mmHg para la diastólica.
Taquicardia	Dicotómica	Frecuencia cardíaca mayor o no a 100 latidos por minuto.
Taquipnea	Dicotómica	Frecuencia respiratoria mayor o no a 20 respiraciones por minuto.
Crepitantes	Dicotómica	Presencia o no de crepitantes a la auscultación pulmonar.
Sibilantes	Dicotómica	Presencia o no de sibilantes a la auscultación pulmonar.
Roncus	Dicotómica	Presencia o no de roncus a la auscultación pulmonar.
Variables analíticas sanguíneas		
Creatinina	Dicotómica	Nivel de creatinina mayor o no al LSN determinado por el laboratorio.
Transaminasas	Dicotómica	Niveles de GOT o GPT mayores o no al LSN determinado por el laboratorio.
LDH	Dicotómica	Nivel de LDH mayor o no al LSN determinado por el laboratorio.
Albúmina	Dicotómica	Nivel de albúmina inferior o no al LIN determinado por el laboratorio.
Troponina T	Dicotómica	Nivel de troponina T mayor o no al LSN determinado por el laboratorio.
Ferritina	Dicotómica	Nivel de ferritina mayor o no al LSN determinado por el laboratorio.
PCR	Cuantitativa	Nivel de PCR sanguíneo.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN
Procalcitonina	Cuantitativa	Nivel de procalcitonina sanguíneo.
pH	Categórica ordinal	Acidosis: pH menor de 7.35. Normal: pH entre 7.35 – 7.45. Alcalosis: pH mayor a 7.45.
pO ₂	Categórica ordinal	Normal: pO ₂ de 80 mmHg o más. Hipoxemia: pO ₂ entre 60 – 79 mmHg. Insuficiencia respiratoria: pO ₂ inferior a 60 mmHg.
pCO ₂	Categórica ordinal	Normal: pCO ₂ entre 35-45 mmHg. Hipercapnia: pCO ₂ mayor de 45 mmHg. Hipocapnia: pCO ₂ menor de 35 mmHg.
Lactato	Dicotómica	Nivel de lactato mayor o no al LSN determinado por el laboratorio.
Anemia	Dicotómica	Hemoglobina menor o no a 13 g/dL para hombres y 12 g/dL para mujeres.
Leucocitos	Categórica ordinal	Normal: valor de leucocitos dentro del rango de la normalidad. Leucocitosis: valor mayor al LSN. Leucopenia: valor menor al LIN.
Neutrófilos	Categórica ordinal	Normal: valor de neutrófilos dentro del rango de la normalidad. Neutrofilia: valor mayor al LSN. Neutropenia: valor menor al LIN.
Linfocitos	Categórica ordinal	Normal: valor de linfocitos dentro del rango de la normalidad. Linfocitosis: valor mayor al LSN. Linfopenia: valor menor al LIN.
Trombopenia	Dicotómica	Nivel de plaquetas inferior o no a 150000/uL.
Dímero D	Dicotómica	Valor de dímero D superior o no al LSN.
Variables radiológicas		
Derrame pleural	Dicotómica	Presencia o no de derrame pleural en alguna prueba de imagen
Infiltrado pulmonar	Dicotómica	Presencia o no de condensación pulmonar en alguna prueba de imagen.
Afectación uni/bilateral.	Categórica nominal	Prueba de imagen normal, con afectación unilateral o bilateral.
Variables terapéuticas		

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN
Ceftriaxona	Dicotómica	Haber recibido o no tratamiento con ceftriaxona.
Azitromicina	Dicotómica	Haber recibido o no tratamiento con azitromicina.
Hidroxicloroquina	Dicotómica	Haber recibido o no tratamiento con hidroxicloroquina.
Lopinavir/ritonavir	Dicotómica	Haber recibido o no tratamiento con lopinavir/ritonavir.
Tocilizumab	Dicotómica	Haber recibido o no tratamiento con tocilizumab.
Remdesivir	Dicotómica	Haber recibido o no tratamiento con remdesivir.
Corticoides	Dicotómica	Haber recibido o no tratamiento con corticoides
VARIABLES DE EVOLUCIÓN HOSPITALARIA		
Días de ingreso	Cuantitativa	Días de ingreso hasta el alta.
Ingreso en UCI	Dicotómica	Ha precisado o no ingreso en UCI.
Días de estancia en UCI	Cuantitativa	Días de estancia en UCI.
Co-infección bacteriana	Dicotómica	Presencia o no de infección bacteriana concomitante.
VARIABLES DE SECUelas RESPIRATORIAS		
Escala de disnea mMRC	Categoría ordinal	0: disnea con grandes esfuerzos. 1: disnea al andar deprisa en llano o al subir cuesta poco pronunciada. 2: imposible mantener el ritmo de alguien de su misma edad o mantener su propio paso. 3: disnea a los 100 metros o a los pocos minutos de andar. 4: disnea que impide salir de casa o aparece con actividades como vestirse o afeitarse.
Patrón restrictivo	Dicotómica	Capacidad pulmonar total inferior al 80 % en PFR.
Patrón obstructivo	Dicotómica	Índice de Tiffeneau inferior al 70 %.
Alteración de la difusión	Dicotómica	DLCO inferior o no al 80 %
Alteraciones radiológicas	Dicotómica	Presencia o no de infiltrado pulmonar en radiografía de control.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	DEFINICIÓN
Días desde el alta hospitalaria hasta valoración en consultas	Cuantitativa	Número de días que hay entre la fecha del alta hospitalaria y la valoración en consultas externas

Tabla 8. Variables y su definición. Abreviaturas en el apartado de abreviaturas.



ANEXO 2: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

A continuación, se adjunta la hoja de recogida de datos:

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Número de muestra:

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	
Edad (en años)	
Sexo (0: varón; 1: mujer)	
Institucionalizado (0: no; 1: sí)	
Fragilidad 0: cuestionario FRAIL 0 puntos. 1: cuestionario FRAIL 1-2 puntos. 2: cuestionario FRAIL 3-5 puntos.	
Índice Barthel 0: puntuación de 100. 1: puntuación de 60-90. 2: puntuación de 20-60. 3: puntuación de 0-20 puntos.	
Índice de Charlson 0: puntuación de 0-1. 1: puntuación de 2. 2: puntuación de 3 o más.	
DATOS SOBRE COMORBILIDADES	
HTA (0: no; 1: sí)	
DM (0: no; 1: sí)	
DLP (0: no; 1: sí)	
Obesidad (0: no; 1: sí)	
Tabaquismo 0: no fumador. 1: exfumador. 2: fumador.	
Consumo enólico de riesgo (0: no; 1: sí)	
Cardiopatía isquémica crónica (0: no; 1: sí)	
Insuficiencia cardiaca (0: no; 1: sí)	
Enfermedad arterial periférica (0: no; 1: sí)	
Enfermedad cerebrovascular (0: no; 1: sí)	
EPOC (0: no; 1: sí)	
Asma (0: no; 1: sí)	
EPID (0: no; 1: sí)	
ERC (0: no; 1: sí)	

Cirrosis (0: no; 1: sí)	
Antecedentes de ETEV (0: no; 1: sí)	
Neoplasia activa (0: no; 1: sí)	
Hemopatía (0: no; 1: sí)	
Depresión/ansiedad (0: no; 1: sí)	
Enfermedad sistémica autoinmune (0: no; 1: sí)	
VIH (0: no; 1: sí)	
VHB (0: no; 1: sí)	
VHC (0: no; 1: sí)	
Polifarmacia (0: no; 1: sí)	
Tratamiento antiagregante (0: no; 1: sí)	
Tratamiento anticoagulante (0: no; 1: sí)	
Tratamiento con IBP (0: no; 1: sí)	

DATOS SOBRE SÍNTOMAS Y SIGNOS

Fiebre (0: no; 1: sí)	
Temperatura máxima (en grados Celsius)	
Días de fiebre (en días)	
Tos (0: no; 1: sí)	
Expectoración (0: no; 1: sí)	
Disnea (0: no; 1: sí)	
Dolor torácico pleurítico (0: no; 1: sí)	
Diarrea (0: no; 1: sí)	
Disgeusia (0: no; 1: sí)	
Anosmia (0: no; 1: sí)	
Conjuntivitis (0: no; 1: sí)	
Hipotensión arterial (0: no; 1: sí)	
Taquicardia (0: no; 1: sí)	
Taquipnea (0: no; 1: sí)	
Crepitantes (0: no; 1: sí)	
Sibilantes (0: no; 1: sí)	

Roncus (0: no; 1: sí)	
------------------------------	--

DATOS ANALÍTICOS SANGUÍNEOS

Creatinina (0: valor en rango; 1: valor mayor al LSN)	
Transaminasas (0: valor en rango; 1: valor mayor al LSN)	
LDH (0: valor en rango; 1: valor mayor al LSN)	
Albúmina (0: valor en rango; 1: valor inferior al LIN)	
Troponina T (0: valor en rango; 1: valor mayor al LSN)	
Ferritina (0: valor en rango; 1: valor mayor al LSN)	
PCR (valor en mg/L)	
Procalcitonina (valor en ng/mL)	
pH 0: pH menor de 7.35 (acidosis). 1: pH entre 7.35-7.45. 2: pH mayor de 7.45 (alcalosis).	
pO₂ 0: pO ₂ de 80 mmHg o más. 1: pO ₂ entre 60 – 79 mmHg. 2: pO ₂ inferior a 60 mmHg.	
pCO₂ 0: pCO ₂ menor de 35 mmHg. 1: pCO ₂ entre 35-45 mmHg. 2: pCO ₂ mayor de 45 mmHg.	
Lactato (0: valor en rango; 1: valor mayor al LSN)	
Anemia (0: valor en rango; 1: valor inferior al LIN [13 g/dL ♂; 12 g/dL ♀])	
Leucocitos 0: valor inferior al LIN. 1: valor en rango. 2: valor mayor al LSN.	
Neutrófilos 0: valor inferior al LIN. 1: valor en rango. 2: valor mayor al LSN.	
Linfocitos 0: valor inferior al LIN. 1: valor en rango. 2: valor mayor al LSN.	
Trombopenia (0: valor en rango; 1: valor inferior al LIN)	
Dímero D (0: valor en rango; 1: valor mayor al LSN)	

LSN: límite superior de la normalidad. LIN: límite inferior de la normalidad.

DATOS SOBRE VARIABLE RADIOLOGÍCAS

Derrame pleural (0: no; 1: sí)	
Infiltrado pulmonar (0: no; 1: sí)	
Afectación uni/bilateral	

0: sin afectación. 1: afectación unilateral. 2: afectación bilateral.	
---	--

DATOS SOBRE TRATAMIENTO

Ceftriaxona (0: no; 1: sí)	
Azitromicina (0: no; 1: sí)	
Hidroxiclороquina (0: no; 1: sí)	
Lopinavir/ritonavir (0: no; 1: sí)	
Tocilizumab (0: no; 1: sí)	
Remdesivir (0: no; 1: sí)	
Corticoides (0: no; 1: sí)	

DATOS SOBRE EVOLUCIÓN HOSPITALARIA

Días de ingreso (en días)	
Ingreso en UCI (0: no; 1: sí)	
Días de estancia en UCI (en días)	
Co-infección bacteriana (0: no; 1: sí)	

DATOS SOBRE SECUELAS RESPIRATORIAS

Escala de disnea mMRC 0: grado 0 mMRC. 1: grado 1 mMRC. 2: grado 2 mMRC. 3: grado 3 mMRC. 4: grado 4 mMRC.	
Patrón restrictivo (0: no; 1: sí)	
Patrón obstructivo (0: no; 1: sí)	
Alteración de la difusión (0: no; 1: sí)	
Alteraciones radiológicas (0: no; 1: sí)	
Días desde el alta hospitalaria hasta valoración en consultas (en días)	

ANEXO 3: CRONOGRAMA DEL PLAN DE TRABAJO

A continuación, en la tabla 9, se muestra una tabla con el cronograma del plan de trabajo:

	2022							
	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep
Preparación del protocolo y documentos a presentar al comité de ética de investigación								
Presentación del proyecto de investigación al comité de ética del HGUE								
Búsqueda de pacientes candidatos a participar en el estudio								
Análisis estadístico								
Redacción del artículo								
Presentación y comunicación de resultados como trabajo fin de máster.								

Tabla 9. Cronograma del plan de trabajo. Abreviaturas: Feb: febrero; Mar; marzo; Abr: abril; May; mayo; Jun: junio; Jul: julio; Ago: agosto; Sep: septiembre. HGUE: hospital general universitario de Elda.

ANEXO 4: HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: Estudio observacional descriptivo sobre las secuelas respiratorias en pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital General Universitario de Elda.

Promotor:

Versión:

Código del protocolo:

Fecha:

1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio observacional descriptivo en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elda de acuerdo a la legislación vigente, la Ley 14/2007, de 3 de julio de Investigación Biomédica.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello, lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

2. Participación voluntaria:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello le altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. Descripción general del estudio:

En el presente estudio se pretende conocer la prevalencia de secuelas respiratorias que hay varios meses tras el alta hospitalaria de los pacientes que han estado ingresados por la COVID-19. Además, se pretende conocer qué factores predicen un mayor riesgo de presentar estas secuelas. Para ello, se recogerán datos de la historia clínica de los pacientes que hayan sido evaluados en consultas externas varios meses tras el alta hospitalaria por la COVID-19 con las pruebas pertinentes que haya considerado el médico especialista que

realiza la revisión. Por lo tanto, la participación en el estudio no supondrá realizar pruebas extraordinarias ni un mayor número de citas de seguimiento. Con la información proporcionada del ingreso y de la consulta se analizarán los datos obtenidos para conocer tanto la prevalencia de las secuelas respiratorias como los factores que predicen un mayor riesgo de presentarlas.

4. Beneficios y riesgos derivados del estudio:

Con el presente estudio pretendemos estimar la prevalencia de secuelas respiratorias en la población ingresada por la COVID-19 y así determinar si en pacientes futuros que presenten esta patología deben ser seguidos a posteriori del alta hospitalaria. Además, conociendo los factores que se asocian a un mayor riesgo de presentar estas secuelas, podremos decidir qué pacientes deberían ser seguidos al presentar o no unas determinadas condiciones. Esto es preciso dado que en el momento actual son pocos los estudios que han evaluado estos objetivos.

Participar en este estudio no implica medidas extraordinarias de seguimiento ni de pruebas diagnósticas con respecto a otros pacientes que no participan en él, por lo que no es esperable ningún riesgo adicional al del propio seguimiento que se va a realizar en todos los pacientes ingresados por la COVID-19.

5. Confidencialidad:

La comunicación y cesión de datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico y colaboradores del estudio podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo en caso de requerimiento legal.

Solo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como

nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de proyección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido el médico y colaboradores del estudio, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

6. Compensación económica:

El promotor del estudio es responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en el estudio no le supondrá ningún gasto.

7. Otra información relevante:

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del estudio lo consideran oportuno, recibiendo usted una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Estudio observacional descriptivo sobre las secuelas respiratorias en pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital General Universitario de Elda.

Promotor:

Versión:

Código del protocolo:

Fecha:

Yo, D/Dña

En relación al estudio arriba indicado:

- Se me ha propuesto participar.
- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
- He podido hacer preguntas sobre el estudio y mi participación.
- He recibido suficiente información, se me ha respondido convenientemente y lo he entendido.

Y he hablado con el investigador, D/Dña

Comprendo:

- Que mi participación es voluntaria.
- Que puedo retirarme del estudio:
 1. Cuando quiera.
 2. Sin tener que dar explicaciones.
 3. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Así, presto libremente mi conformidad para participar en el estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

En _____, a _____ de _____ de _____.

Firma del paciente

Firma del investigador