



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Prevalencia de síntomas neurológicos tras un año de
infección post-COVID moderada-grave

Prevalence of neurological symptoms after one year of
moderate-severe post-COVID infection

Autor/a: Andrea Castellanos Mata

Director/es: Eloy Rodríguez Rodríguez

Santander, Junio 2022

Gracias.

Al Dr. Eloy Rodríguez, por guiarme con optimismo y energía en la realización de este trabajo.

A todo el personal sanitario que dio, y sigue dando, todo lo que tiene y más en esta pandemia. Por confirmarme que elegí correctamente.

Pero sobre todo a mi familia, que me han apoyado incondicionalmente durante este largo camino de seis años. Especialmente a mis padres, quienes confiaron en mi incluso cuando yo dudé.

Y a mi yo de 18 años: lo has logrado.

INDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
1. INTRODUCCIÓN	2
1.1 SARS-COV-2	2
1.2 ENFERMEDAD AGUDA POR SARS-COV-2	3
1.2.1 FISIOPATOLOGÍA	3
1.2.2 CLÍNICA AGUDA COVID-19	5
1.3 COVID PERSISTENTE	7
1.3.1 DEFINICIÓN	8
1.3.2 FACTORES DE RIESGO	8
1.3.3 CLÍNICA	9
1.4 COVID PERSISTENTE NEUROLÓGICO	10
1.4.1 POSIBLES MECANISMO FISIOPATOLÓGICOS	11
1.4.2 CLÍNICA	14
1.4.3 ABORDAJE SANITARIO	16
2 HIPÓTESIS	16
3 OBJETIVOS	17
4 MATERIAL Y MÉTODOS	17
4.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO	17
4.2 METODOLOGÍA	18
4.3 ASPECTOS ÉTICOS	19
4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	19
5. RESULTADOS	20
6. DISCUSIÓN	30
7. CONCLUSIÓN	32
8. BIBLIOGRAFÍA	32
9. ANEXOS	38

RESUMEN

Tras dos años de pandemia, empieza a tomar protagonismo una nueva entidad relacionada con el virus SARS-CoV-2: el COVID persistente o “Long-COVID” (CP/LC). El término de COVID persistente hace referencia a una afección multiorgánica que persiste tras más de 12 semanas desde la infección por el virus SARS-CoV-2. Esta clínica produce en los individuos afectos un elevado impacto en la calidad de vida. En el espectro neurológico se han descrito múltiples síntomas, destacando la fatiga crónica, los trastornos del sueño, los problemas cognitivos y los síntomas depresivos, entre otros. En el siguiente trabajo se ha estudiado la prevalencia de dicha clínica persistente a través de encuestas telefónica a pacientes, entre 50 y 80 años, que superaron una infección moderada o grave hace un año. De estos, un 86,6% referían algún tipo de síntoma persistente y, entre los más mencionados, se encuentran el deterioro cognitivo (61,6%), la fatiga (59,8%) y los problemas ansioso-depresivos. Además de esto, se objetivó que aquellos que presentaban clínica persistente presentaban un deterioro en su calidad de vida. Sumándole a todo esto, la incertidumbre de los equipos sanitarios al no tener protocolos de actuación para estos pacientes.

ABSTRACT

Two years into the pandemic, a new SARS-CoV-2-related entity is coming to the fore: persistent COVID or "Long-COVID" (PC/LC). The term persistent COVID refers to a multi-organ condition that persists more than 12 weeks after SARS-CoV-2 infection. This clinical condition has a high impact on the quality of life of affected individuals. Multiple symptoms have been described in the neurological spectrum, including chronic fatigue, sleep disorders, cognitive problems and depressive symptoms, among others. In the following study, the prevalence of such persistent symptoms was studied through telephone surveys of patients between 50 and 80 years of age who had overcome a moderate or severe infection one year ago. Of these, 86.6% reported some type of persistent symptom, the most frequently mentioned being cognitive impairment (61.6%), fatigue (59.8%) and anxious-depressive problems. In addition, those with persistent symptoms were found to have a deterioration in their quality of life. In addition to all this, the uncertainty of the healthcare teams due to the lack of action protocols for these patients.

Palabras clave: “SARS-CoV-2”, “COVID persistente”, “COVID neurológico”

1. INTRODUCCIÓN

A finales de 2019 se notificaron en la ciudad china de Wuhan 27 casos de neumonías atípicas de carácter probablemente vírico, pero, sin una causa conocida. Finalmente se determinó que el causante era un nuevo virus, que pertenecía a la familia de los coronavirus, responsables del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Se le denominó SARS-CoV-2, y a la enfermedad que este causaba, COVID-19. En poco tiempo, la infección por SARS-CoV-2 se extendió por todo el planeta provocando el colapso de los sistemas sanitarios. En su actualización de enero de 2022 (momento en el que se comienza a escribir este documento) la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha notificado más de 323 millones de casos confirmados y más de 5'5 millones de muertes a nivel mundial¹.

1.1 SARS-COV-2

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia *Coronaviridae*, subfamilia *Orthocoronavirinae* y género *Betacoronavirus*. Los coronavirus son un tipo de virus muy prevalentes y se han descrito 7 que producen infección en los humanos. Por lo general, causan infecciones respiratorias leves, pero existen dos de ellos que causan cuadros graves, y que ya han causado brotes epidémicos importantes en el pasado:

- SARS-CoV: el virus causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y que apareció en el año 2002, con una mortalidad aproximada de un 10%.
- MERS-CoV: causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS), que se detectó en Arabia Saudita en 2012 y con una mortalidad cercana al 35%^{2,3}.

A este grupo de virus se uniría el nuevo SARS-CoV-2, cuyo origen se remonta a un grupo de neumonías que aparecieron relacionados con un mercado de mariscos en la ciudad de Wuhan, China. Los coronavirus son patógenos zoonóticos, lo que quiere decir que el agente infeccioso procede de animales infectados y que puede transmitirse a los humanos, y, aunque no se conoce el origen exacto del nuevo coronavirus, el murciélago ha sido señalado como el probable origen y reservorio principal, y al pangolín como intermediario^{3,4}.

Al igual que otros virus pertenecientes a la misma familia, el SARS-CoV-2 es un virus ARN, esférico, con un diámetro entre 60-140 nm y cuyo genoma es aproximadamente de 26-32 kb, que contiene la información necesaria para la codificación de 16 proteínas no estructurales, que componen el complejo de replicación, y de las cuatro proteínas estructurales del virus: la proteína de envoltura (E), la proteína de la nucleocápside (N), la proteína de membrana (M) y la proteína spike (S) (**Ilustración 1**). Esta última es la que da a estos virus el

aspecto típico de corona y es la proteína de mayor importancia a la hora de infectar a otras células⁴⁻⁶.

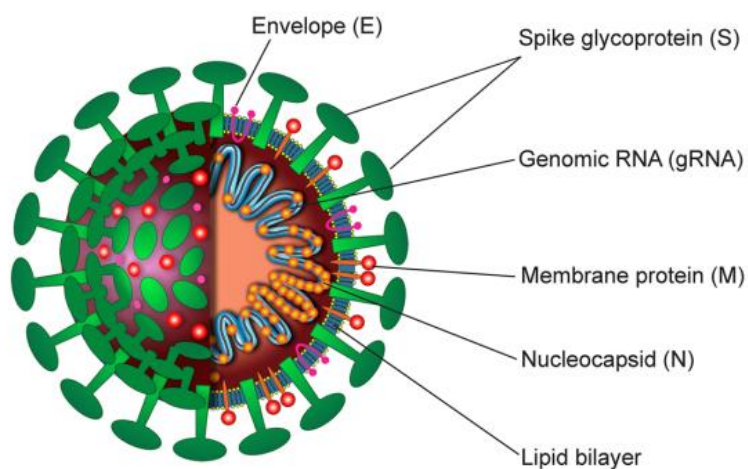


Ilustración 1. Estructura del SARS-CoV-2 y sus proteínas estructurales.
"Beig Parikhani A. et al. The inclusive review on SARS-CoV-2 biology, epidemiology diagnosis and potential management options"

1.2 ENFERMEDAD AGUDA POR SARS-COV-2

1.2.1 FISIOPATOLOGÍA

Transmisibilidad

Al igual que en el resto de los coronavirus, la transmisión del SARS-CoV-2 ocurre principalmente entre personas que se encuentran a poca distancia y a través de gotitas respiratorias emitidas por la persona infectada y que se mantienen en el aire por un corto periodo de tiempo. Estas gotitas pueden entrar en contacto con la persona sana de manera directa o de forma indirecta al depositarse en superficies, en las cuales pueden sobrevivir horas³.

Recientemente varios estudios han mostrado que el virus puede transmitirse también a través de aerosoles⁷. Los aerosoles se definen como suspensiones de partículas de tamaño muy reducido, generalmente menos de 5-10 μM , que pueden mantenerse en el aire durante un periodo prolongado de tiempo. Las personas podemos generar miles de estas partículas al realizar acciones como toser o estornudar, pero también al cantar o simplemente al hablar^{8,9}. Diversos estudios han demostrado que estas partículas pueden transmitir los viriones, pudiendo permanecer durante largos periodos de tiempo en el aire, lo que causaría el contagio a personas sanas, aunque el caso índice ya no se encuentre en el mismo lugar⁸.

Y, aunque se sigue estudiando y aún necesita más estudios para confirmar o descartar su papel en el contagio, también se ha propuesto la vía fecal-oral como modo de trasmisión¹⁰.

Fases iniciales de infección

El virus inicialmente ingresa y se replica en las células del tracto respiratorio superior, lo cual explica la alta carga viral localizada en dicha zona y su alta transmisibilidad¹⁰. Se sabe que el virus consigue entrar en la célula huésped a través de la endocitosis, la cual es mediada por la unión a un receptor con su correspondiente dominio en la superficie viral¹¹. La proteína S presente en la superficie del virus es la encargada de mediar la unión a la célula diana, al unirse su dominio de unión al receptor (RBD), con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), el cual se encuentra en multitud de células del organismo, con gran densidad en el sistema respiratorio^{10,11}. Para ingresar a la célula esta proteína S requiere un procesamiento proteolítico que se lleva a cabo por la serinoproteasa 2 transmembrana (TMPRSS2). Esta proteasa se expresa en gran medida en varios tejidos y lugares del organismo. y se coexpresa con la ECA-2 en las células epiteliales nasales, los pulmones y las ramas bronquiales, lo que explica parte del tropismo tisular del SARS-CoV-2.^{10,11} Tras ingresar en la célula, el virión libera el genoma en el citoplasma de la célula huésped, transcribe las proteínas codificadas en su molécula de ARN y forma nuevos viriones utilizando como maquinaria los ribosomas, el aparato de Golgi y el retículo endoplasmático rugoso de la propia célula infectada¹⁰.

Como se ha mencionado anteriormente, el SARS-CoV-2 tiene un tropismo para aquellos tejidos que expresan el receptor ECA-2. Este receptor se encuentra predominantemente en el sistema respiratorio, pero también lo podemos encontrar en otros tejidos como el digestivo, cardiovascular o en el sistema nervioso central. En el último caso, las zonas que presentan más densidad del receptor ECA-2 son el bulbo olfatorio, la amígdala, el hipocampo, el giro temporal medial, el córtex cingular posterior y el tronco encefálico^{12,13}.

Respuesta inmunitaria

Una vez que el virus llega al organismo y daña a las células del huésped, se activa el sistema inmunitario. La carga viral y la salud previa del individuo son factores muy importantes en la activación de la inmunidad. Cuando se trata de una persona joven, con una buena salud y sin comorbilidades, por lo general la defensa contra el SARS-CoV-2 puede ser llevada a cabo por el sistema inmune innato, sin necesidad de una inflamación excesiva. En cambio, en el caso de personas de edad avanzada, con un estado de salud deteriorado y/o comorbilidades previas, el virus puede evadir con mayor facilidad el sistema inmune, pudiendo llegar a las vías aéreas inferiores, además de producir una respuesta inflamatoria de mayor grado e incluso deficiente y disregulada¹⁴.

La primera respuesta inmunitaria es llevada a cabo por el sistema inmune innato, en el tracto respiratorio superior que es el lugar de asiento del virus en un primer momento. El virus produce la lisis de las células infectadas y las células del sistema inmune reconocen, gracias a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) estos fragmentos lisiados junto con material vírico, que

corresponden a los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP). Tras esto, se activan a diversas células inmunitarias, tales como monocitos, macrófagos y neutrófilos, quienes comenzarán a producir citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral (TNF- α), interleukina-1 (IL-1) e interleukina-6 (IL-6), las cuales inducirán cambios en la activación de células vecinas y del endotelio para activar posteriormente al sistema inmune adaptativo. Estas citoquinas también activarán a las células natural killer (NK) las cuales atacan de forma directa a los virus y a las células infectadas. Este proceso tiene lugar a las pocas horas de la infección por el SARS-CoV-2^{2,14,15}.

Pasados unos días, se activa el sistema inmune adaptativo. Los componentes del sistema inmune innato, junto con las citoquinas, indican la maduración de las células presentadoras de antígenos, las cuales mostrarán péptidos virales a través del complejo de histocompatibilidad de clase II. Estas células facilitan la maduración de las células T “naive” en células, CD4+ (también denominadas T helper) y CD8+. Estos, a su vez colaborarán en la lucha contra la infección y en la maduración de los linfocitos B, a través de diversas citoquinas producidas esencialmente por los T CD4+, que en un primer momento producirán IgM, para después comenzar a producir inmunoglobulinas específicas contra péptidos del SARS-CoV-2. Concretamente, los anticuerpos van dirigidos a epítomos presentes en las proteínas S (concretamente RBD) y N¹⁵.

En la mayoría de las ocasiones, los individuos infectados por el SARS-CoV-2 tiene una respuesta inmunitaria innata eficiente, coordinada y que genera inmunidad de memoria, que es suficiente para terminar con la enfermedad. Pero, en algunos casos, el virus puede avanzar hasta las vías respiratorias bajas e incluso a los pulmones y puedan producir una enfermedad de carácter grave. En estos casos, se ha objetivado que existe una disregulación en el proceso inflamatorio, dando lugar a una situación proinflamatoria exagerada, conocida también como “tormenta de citoquinas”. Esta situación es la que causaría, junto con el daño producido propio del virus, la clínica típica de los pacientes en estado grave, tanto pulmonar como sistémica¹⁶.

1.2.2 CLÍNICA AGUDA COVID-19

En general, los coronavirus causan una infección respiratoria leve, en ocasiones acompañada de síntomas gastrointestinales. Pero en el caso de infecciones por los coronavirus de alto riesgo, incluido el SARS-CoV-2, pueden cursar con una clínica desde leve a hasta una de mayor gravedad, causando un síndrome del distrés respiratorio agudo del adulto (SDRA) o incluso la muerte⁴.

Se ha propuesto tres etapas para la COVID-19, según la gravedad de la clínica que presenta el paciente:

- Fase I o de infección temprana: comienza con la llegada del virus al sistema respiratorio. En esta etapa ocurre la replicación, con un gran aumento de la carga viral, durante el periodo de incubación (que

usualmente tiene una duración de 4-5 días, aunque puede ser de hasta 14), y la aparición síntomas inespecíficos, tales como febrícula, tos o malestar general, aunque hay un gran porcentaje de personas que permanecen asintomáticos. La gran mayoría de casos pasan solo por esta fase.

- Fase II o pulmonar: en esta fase la enfermedad provoca una inflamación en los pulmones, causando una neumonía. Durante esta fase los pacientes presentan una clínica más acentuada como fiebre o hipoxia. Los marcadores inflamatorios se elevan y en las imágenes se objetivan infiltrados pulmonares.
- Fase III o de hiperinflamación: a esta fase solo llegan un pequeño porcentaje de pacientes y se caracteriza por una hiperinflamación sistémica que puede causar, entre otros procesos, un SDRA, fallo multiorgánico y coagulopatías, pudiendo terminar en la muerte^{16,17}.

Como se ha mencionado, la intensidad de la enfermedad es muy variada y puede ir desde un cuadro leve (el más frecuente) a uno severo e incluso fatal. Un estudio realizado en China incluyó a 44,672 pacientes a quienes se les confirmó una infección por SARS-CoV-2 y se estudió el grado de severidad de su enfermedad aguda. La mayoría de ellos (81%) fueron clasificados como enfermedad leve (con neumonía leve o sin neumonía) mientras que el 14% de ellos sufrieron una enfermedad grave (fallo respiratorio, saturaciones de oxígeno <93%) y el 5% restante se clasificaron como enfermedad severa (shock, fallo multiorgánico). Diversos estudios han mostrado que la probabilidad de padecer una COVID-19 de mayor gravedad aumenta en aquellas personas con ciertos factores de riesgo, en especial la edad y las comorbilidades como enfermedades inmunodepresoras, enfermedad obstructiva crónica, obesidad o enfermedades renales, entre otras. Un estudio realizado en Nueva York incluyó 5,700 pacientes afectados por el SARS-CoV-2 y mostró que las comorbilidades más frecuentes en pacientes hospitalizados eran la hipertensión (56.6%), obesidad (41.7%) y diabetes (33.8%)¹⁶.

Con el avance de la vacunación se ha mostrado a través de diferentes estudios que el hecho de no haber recibido ninguna dosis o tener una pauta incompleta aumenta el riesgo de padecer una enfermedad aguda más grave que aquellas personas que sí se han vacunado. En el Hospital Universitario Salamanca se realizó un estudio que incluyó a 1,308 pacientes ingresados con PCR positiva para SARS-CoV-2, de los cuales 1,167 (89.2%) no estaban vacunados, 129 (9.9%) habían recibido una sola dosis de la vacuna y 12 (0.9%) estaban vacunados con la pauta completa. Además de esto, del total de los pacientes incluidos en el estudio, 213 fallecieron, de los cuales 176 (82.6%) no estaban vacunados, 35 (16.4%) tenían vacunación incompleta y 2 (0.9%) estaban completamente vacunados, lo que supone una mortalidad mayor en no vacunados y en caso de vacunación incompleta. Es decir, que la vacunación completa no solo disminuye la mortalidad, sino también las hospitalizaciones¹⁸.

1.3 COVID PERSISTENTE

En estos dos años de pandemia se han observado multitud de casos de una nueva entidad relacionada con el virus y que consiste en la persistencia de síntomas y signos, o la aparición de estos tras un periodo asintomático, incluso pasados meses de la infección primaria, denominada ya por la OMS como “Post-COVID-19 condition”. Este cuadro también ha recibido otros nombres como “long haulers” o “long COVID”, pero en este trabajo utilizaremos la nomenclatura que recibe en nuestro país: “COVID persistente”¹⁹⁻²³.

La sintomatología descrita hasta el momento en el COVID persistente es muy heterogénea e incluye clínica a casi cualquier nivel del organismo: fatiga, dolor torácico, mialgias, palpitaciones, síntomas gastrointestinales, depresión, ansiedad...²¹ Los estudios sobre la prevalencia y el impacto del COVID persistente comienzan a ser cada vez más numerosos, aunque estos se centran en la clínica que perdura o aparece entre 4 y 6 meses tras la recuperación de la enfermedad aguda, lo que puede cerrar puertas a la posibilidad de conocer la evolución de estos síntomas a más largo plazo^{24,25}.

Por ello, en nuestro trabajo se ha estudiado la prevalencia de síntomas de COVID persistente en una cohorte de pacientes tras un año de haber superado la enfermedad COVID-19. Además, centrándonos en los síntomas neurológicos, de los cuales no existe tanta literatura ni investigaciones como de otros síntomas como los sistémicos o pulmonares.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que un 10% de los pacientes pueden presentar clínica persistente semanas o incluso meses tras la infección, aunque este porcentaje puede ser superior²¹. Un estudio de Italia señaló que un 87% de las personas que se recuperaron de la enfermedad y fueron dados de alta del hospital mostraron persistencia de al menos un síntoma pasados 60 días desde el alta.²⁶ Otro estudio realizado en Irlanda mostró que, de 128 pacientes recuperados de la fase aguda del COVID-19 (la mitad requiriendo ingreso hospitalario), el 52% reportaron una “fatiga post-viral” persistente tras 10 semanas del comienzo de los síntomas²⁷.

A nivel nacional destacan dos estudios sobre el COVID persistente. Un estudio multicéntrico de una cohorte retrospectiva realizado en cuatro centros de Andalucía analizó la prevalencia de síntomas persistentes en 962 pacientes que habían requerido hospitalización durante la fase aguda de la enfermedad y encontró que hasta un 63,9% de los mismos presentaban síntomas pasados 6 meses destacando la clínica a nivel respiratorio (42%), sistémico (36,1%), neurológico (20,8%) y psicológico (12,2%). Otro de los estudios de ámbito nacional se realizó en la atención primaria mediante una encuesta online a 2120 individuos con antecedentes de COVID-19, concluyendo que el 5% de los pacientes presentaban al menos un síntoma tras una media de 185 días tras la infección aguda²¹.

1.3.1 DEFINICIÓN

El COVID persistente hace referencia a los síntomas y signos que perduran en personas que han sufrido COVID-19. Diversas organizaciones y sociedades han propuesto definiciones de este síndrome (NICE, Lancet, Royal Society...), basándose en los diferentes síntomas, lo que complicaba la definición de casos y por tanto las investigaciones y debates a nivel internacional. Por ello, la OMS creó los códigos ICD-10 e ICD-11 para el síndrome post-COVID y así estandarizar la definición de un caso clínico^{19,28}.

La OMS define el COVID persistente como una condición que ocurre en individuos con antecedentes de infección, probable o confirmada, por SARS-CoV-2, generalmente 3 meses desde el inicio de la enfermedad COVID-19 con síntomas, con síntomas que duran al menos 2 meses y que no pueden ser explicados por un diagnóstico alternativo. Los síntomas más comunes incluyen los que se han mencionado antes y que generalmente tienen un impacto en la vida diaria de quienes lo padecen. Estos síntomas pueden presentarse como nuevos, tras la recuperación inicial del episodio agudo de COVID-19, o persistir de la enfermedad inicial. También pueden fluctuar o disminuir en intensidad a lo largo del tiempo¹⁹.

Los síntomas y signos referidos por pacientes que padecen COVID persistente son muy numerosos y variados, lo que añade complejidad en cuanto a su diagnóstico y el requerimiento de atención sanitaria de carácter multidisciplinar²⁹.

1.3.2 FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de COVID persistente se incluyen una edad avanzada (>50 años), el sexo femenino (las mujeres son menos propensas a sufrir una enfermedad aguda severa, pero parecen estar más predispuesta a padecer clínica crónica), peso elevado, más de 5 síntomas en la primera semana en la infección aguda, el padecimiento de otras comorbilidades, como asma o enfermedades respiratorias previas y la formación ineficaz de anticuerpos tras la enfermedad aguda^{21,26,30,31}.

Aunque numerosos estudios han demostrado que el número de síntomas en la fase aguda está relacionado con el desarrollo de COVID persistente, y varios autores proponen que la gravedad de la enfermedad aguda aumenta el riesgo de desarrollar la clínica crónica, otros autores demuestran que, incluso pacientes que han desarrollado un COVID-19 moderado o incluso leve, continúan con síntomas tras varias semanas de la resolución de la enfermedad. Un estudio que agrupó a 150 pacientes que padecieron una enfermedad de carácter leve-moderado mostró que, tras ocho semanas el 66% seguían reportando al menos un síntoma persistente. Entre los síntomas que se reportaron, la anosmia y/o ageusia, mialgias y cefalea fueron de los que se mostraban con mayor frecuencia en este tipo de pacientes³². Un estudio alemán, que incluyó a 958 pacientes no hospitalizados, encontró una asociación no

significativa entre la presencia de síntomas a largo plazo tras la infección de SARS-CoV-2 con un menor nivel basal de anticuerpos de subclase IgG, y la presencia de anosmia y diarrea durante la COVID-19 aguda²¹.

Aún se encuentra en estudio, pero se ha relacionado el grupo sanguíneo con el riesgo de padecer COVID persistente, como se hizo en su día para el riesgo de padecer un COVID-19 agudo grave. En un estudio reciente realizado en Camargo, Cantabria, se ha observado una relación entre el riesgo de padecer COVID persistente y el grupo sanguíneo. Para el estudio, se tomó una cohorte de 134 pacientes desde Atención Primaria, los cuales habían padecido COVID-19 en una intensidad leve entre abril y septiembre de 2020, se les realizó una entrevista para conocer posibles síntomas persistentes y se les analizó el grupo sanguíneo. Se concluyó que, en los pacientes cuyo grupo sanguíneo era 0, el porcentaje de síntomas persistentes de COVID-19 era de 57.6%, mientras que, en el grupo de A, B y AB los porcentajes eran de 33.3%, 6.1% y 3% respectivamente³³.

Los estudios son muy variados en todo el mundo, pero la gran mayoría confluyen en que el COVID persistente es una entidad compleja y heterogénea en la que pueden existir múltiples factores riesgo³⁰.

1.3.3 CLÍNICA

Los pacientes que padecen COVID persistente, tanto los que fueron hospitalizados como los no hospitalizados, reportan un amplio espectro de síntomas nuevos o persistentes, habiéndose descrito más de 200 síntomas asociados, que afectan a diferentes órganos y sistemas **(ilustración 2)** ^{21,30,34}. Entre los principales se encuentran síntomas como la fatiga, la disnea, mialgias y la cefalea, apareciendo de forma reiterada como los más reportados por los pacientes estudiados^{21,26,27,30–32,35–37}.

El pulmón es el órgano principalmente afectado durante la infección aguda por el SARS-CoV-2, especialmente en los casos en los que la enfermedad es grave. Por ello, no es de extrañar que se reporten síntomas persistentes de carácter pulmonar, especialmente en individuos que sufrieron una COVID-19 grave. Estos síntomas persistentes a nivel pulmonar podrían estar causados por el propio daño que causa el virus y la inflamación que desencadena. Se han observado alteraciones radiológicas, en la difusión de monóxido de carbono y en la espirometría de pacientes que reportan síntomas crónicos tras la COVID-19 como tos o disnea^{21,26,30,31,37–39}. Otro sistema en el que se han evidenciado alteraciones tras la enfermedad es el sistema cardiovascular, en el cual se reportan síntomas como palpitaciones y dolor torácico. Estas alteraciones podrían estar causadas por un daño directo a las células cardíacas, ya que estas también poseen el receptor ECA-2, pero también podrían existir alteraciones a nivel cardíaco por una afectación del sistema nervioso autónomo^{26,32,37,40}. También se reportan síntomas a nivel renal, hematológico, neurológico, gastrointestinal o endocrino, mostrando el gran alcance de este síndrome.

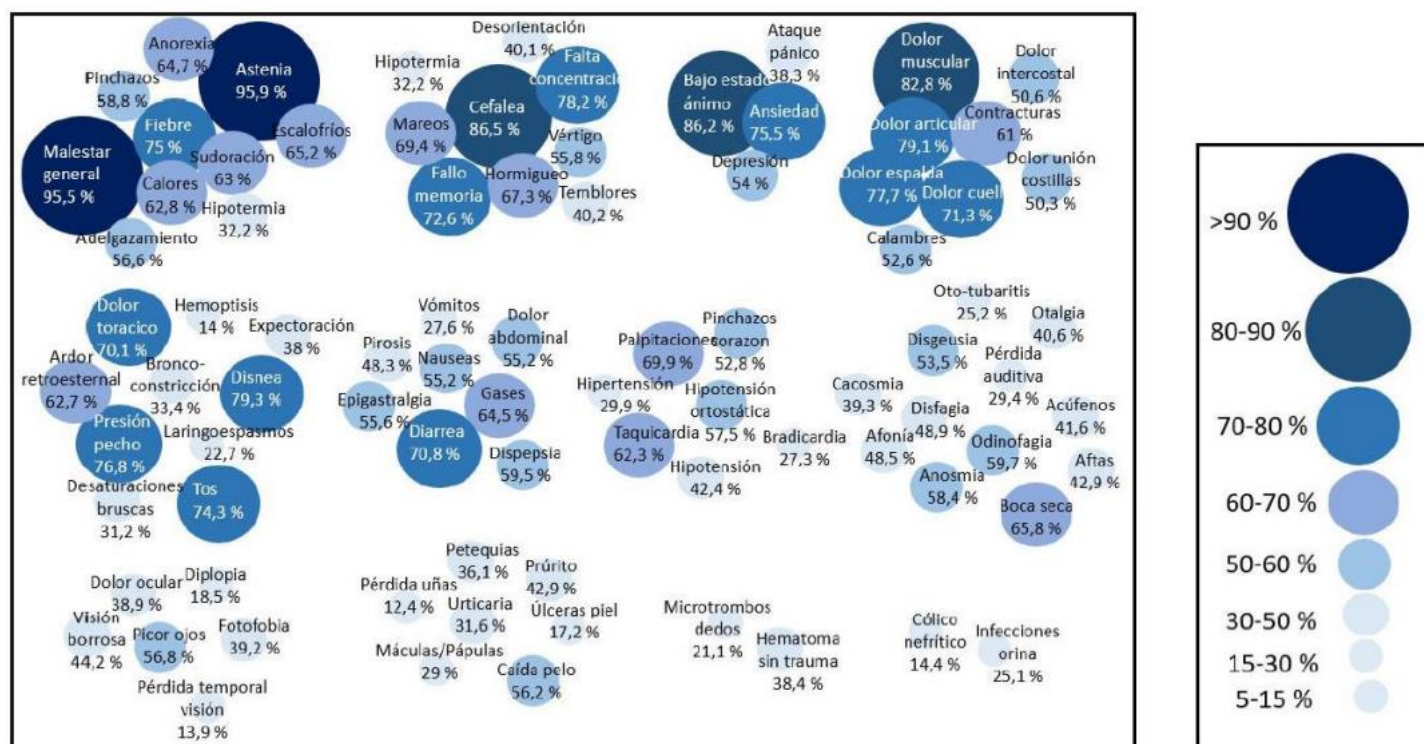


Ilustración 2. Mapa de síntomas persistentes y frecuencia de presentación.
"Rodríguez Ledo et al. Descripción de los 201 síntomas de la afectación multiorgánica producida en los pacientes afectados por la COVID-19 persistente."

1.4 COVID PERSISTENTE NEUROLÓGICO

Con el rápido aumento de pacientes con COVID-19 y la aparición de diferentes síntomas y signos, diversos informes de daño neurológico han comenzado a atraer la atención de la comunidad científica³⁹. Estudios recientes han informado que la confusión mental (brain fog), fatiga, anosmia, mialgias, temblores, y alteraciones cognitivas son algunos de los síntomas que caracterizan este síndrome^{20,37,41}. Aunque estos síntomas neurológicos se observan más en personas que han sido hospitalizadas, también se reportan en pacientes cuya enfermedad fue leve⁴¹.

Un reciente estudio publicado por Salmon-Ceron et al., describe fatiga en el 73% de los pacientes con síndrome post-COVID-19 y un agregado de síntomas neurológicos en el 77%. Los estratificaron en trastornos sensoriales (parestias y dolor neurogénico; 56%), cefalea (41%), trastornos de la memoria y la atención (37%), anosmia/ageusia (30%) y otros (24%), como trastornos del lenguaje y de la termorregulación³⁰. Garriges et al. evaluaron a 120 pacientes que habían sido ingresados en la unidad COVID-19; a los 3 meses el 55% presentaba fatiga, el 34% reportaba problemas de memoria y el 28% problemas en la concentración. En otro estudio realizado por Halpin et al. compararon la prevalencia de síntomas post-COVID-19 en pacientes que habían sido ingresados en la unidad de cuidados intensivos frente a los que solo habían necesitado un ingreso en planta; se encontraron que los síntomas en la atención

y memoria era más frecuentes en los pacientes que habían requerido la UCI (52% frente a 33'8%)⁴².

1.4.1 POSIBLES MECANISMO FISIOPATOLÓGICOS

La fisiopatología del COVID persistente es aún desconocida, pero gracias a los estudios que se han realizado desde el inicio de la pandemia y a los conocimientos de virus similares, se han propuesto algunos mecanismos como el daño directo del virus, la neuroinflamación y la trombosis microvascular **ilustración 3)** ^{13,20,30}.

NEUROINVASIÓN DEL SARS-COV-2

Un tema de interés es la posibilidad de que el SARS-CoV-2 tenga capacidad neuroinvasiva gracias a diversos receptores como la proteína CD147-spike y neuropilina-1, aunque la más estudiada y relacionada con el neurotropismo del SARSCoV-2 es la molécula de unión a ECA-2, que comparte con su predecesor el SARS-CoV^{20,30}. Este receptor está presente en las células epiteliales alveolares tipo II, pero también en el tejido nervioso y en la microglía. La ruta de acceso aún no está clara, pero se cree que el virus podría unirse a las células del tracto respiratorio y a las células nerviosas periféricas (en especial las del bulbo olfatorio, ocasionando la anosmia tan típica de la infección, pero también a través del nervio vago al estar en contacto con el tejido nervioso del sistema digestivo donde también puede adherirse el virus) y viajar por estas hasta alcanzar el SNC^{41,43,44}. Este receptor para ECA-2 está también presente en las células endoteliales y en el propio tejido neuronal por lo que podría provocar interrupciones en la barrera hematoencefálica, el paso del virus al SNC e incluso trombosis microvascular (lo que explicaría el aumento de la prevalencia de accidentes cerebrovasculares en pacientes con COVID-19)^{31,40,41,45}. Mientras que en otros coronavirus se han identificado partículas virales en el cerebro, en el caso del SARS-CoV-2 no hay una evidencia clara de que invada las neuronas de forma directa, pero sí que se han evidenciado, gracias a las autopsias de pacientes fallecidos por la COVID-19, alteraciones en el parénquima y los vasos sanguíneos⁴⁰.

Otra teoría que se propone, pero sobre la que aún no se han realizado muchos estudios ni investigaciones, es que el virus utilice a las células del sistema inmune del propio paciente para atravesar la barrera hematoencefálica y alcanzar el tejido el nervioso. Las células inmunitarias (linfocitos, granulocitos, monocitos) expresan una gran cantidad de ECA-2, lo que utilizaría el virus para adentrarse en estas células y usarlas como vehículo para migrar a otros tejidos³⁹.

El virus no solo puede causar un daño directo, sino que existe un daño indirecto causado por la activación de reacciones inflamatorias que, de manera crónica, podrían causar daños en el sistema nervioso y en sus vasos sanguíneos⁴⁴. Previamente, se mencionó que existen ciertas zonas del SNC con una gran presencia del receptor ECA-2 (hipocampo o la circunvolución temporal

medial entre otras). Estudios recientes han mostrado que, en pacientes que padecen COVID persistente a los que se les ha realizado estudios de neuroimagen mediante tomografía por emisión de positrones con F-FDG, se objetivaron zonas de hipometabolismo que coincidían con las zonas que se denominaron “ricas en ECA-2”; estas zonas se extendían desde la circunvolución orbitaria, incluyendo la circunvolución olfatoria, hasta el lóbulo temporal, incluyendo la amígdala y el hipocampo. También se observó un hipometabolismo en las áreas del hipotálamo y tálamo, e incluso, en zonas del tronco del encéfalo y cerebelo¹².

TORMENTA DE CITOQUINAS

La inflamación es un proceso biológico y fisiológico cuyo objetivo es la contención de amenazas para el organismo, a través de la activación del sistema inmune y la producción de ciertas sustancias como las citoquinas. Esta respuesta requiere un equilibrio entre la producción suficiente de citoquinas para eliminar el patógeno y evitar una respuesta hiperinflamatoria que cause daños colaterales en el organismo, llegando incluso al fallo multiorgánico^{46,47}. Esta inflamación sistémica puede alcanzar al cerebro, pues, las citoquinas atraviesan la barrera hematoencefálica, causando una inflamación nerviosa por activación de la microglía⁴⁸.

La COVID-19 está relacionada con una respuesta severa del sistema inmune innato, que causa un aumento inmenso en los niveles de citocinas, especialmente en individuos con una COVID-19 severa. Los pacientes con COVID persistente desarrollan una respuesta inmunitaria disfuncional con activación de células T CD4+ y CD8+ y linfocitos B con características proinflamatorias, con el consecuente aumento de elementos inflamatorios. Citocinas de tipo 1 (interleucina 1 β , interleucina 6, interferón- γ y factor de necrosis tumoral) y de tipo 2 (interleucina 4 e interleucina 10) están aumentados en el suero de pacientes con COVID-19, especialmente en los que sufren una enfermedad moderada-severa, incluso pasados meses tras la resolución de la enfermedad aguda.^{30,49} Un estudio publicado a finales de 2021 por Phetsouphanh et al. mostró que existen alteraciones inmunológicas en los pacientes con COVID persistente pasados 8 meses tras la infección. En este estudio se objetivó que existían ciertos marcadores (IFN- β , PTX3, IFN- γ , IFN- λ 2/3 e IL-6) que estaban anormalmente elevados en los pacientes que referían síntomas persistente pasados 8 meses de la enfermedad aguda, lo que indicaba que los componentes de la respuesta inflamatoria y activación de fibroblastos, células epiteliales, linfocitos T y células mieloides, estaban asociados al COVID persistente. Estos marcadores se compararon con individuos que también habían superado la COVID-19 hacia 8 meses, pero que no referían clínica persistente, y se observó que, aunque a los 4 meses eran anormalmente altos, eran menores que en el grupo anterior, y que, a los 8 meses comenzaban a volver a la normalidad. Se incluyeron también pacientes infectados por otros coronavirus (HCoV-NL63, O229E o HKU1) y, al igual que en el caso anterior, estos pacientes mostraban niveles significativamente menores que en los

pacientes que se habían infectado por el virus SARS-CoV-2. Esto mostraba que la infección por SARS-CoV-2 podían mantener una actividad inflamatoria disfuncional durante meses, y que, esta situación se mantenía durante más tiempo en pacientes que aquejaban síntomas persistentes⁵⁰.

Esta situación proinflamatoria mantenida tras la infección puede ocasionar de manera crónica una activación y disfunción de la microglía que, a la larga, puede producir un daño al tejido neuronal^{31,44}. Se sabe, por evidencias previas, que una neuroinflamación crónica con elevados niveles de citoquinas se ha asociado con la fisiopatología de algunas enfermedades neurodegenerativas tales como el Alzheimer o el Parkinson. Quizás esta tormenta de citoquinas puede jugar un papel relevante en el inicio y progresión de este tipo de patologías, aunque aún es pronto para saberlo con exactitud y esto no constituye más que una hipótesis a estudiar⁴³.

Esta teoría de la neuroinflamación es apoyada por ser la vía propuesta para su predecesor, el SARS-CoV-1, ya que ambos parecen producir un cuadro parecido. En el caso del SARS-CoV-1 sería el ME/CFS y en el caso del SARS-CoV-2, se ha denominado PCFS o ME/CFS-like. La propuesta se basa en que al igual que el SARS-CoV-1, el virus viaja hasta el cerebro, concretamente hasta el núcleo paraventricular del hipotálamo (VPN) donde actuaría como uno de los factores estresantes para desencadenar los síntomas tales como la fatiga o la confusión mental²⁷.

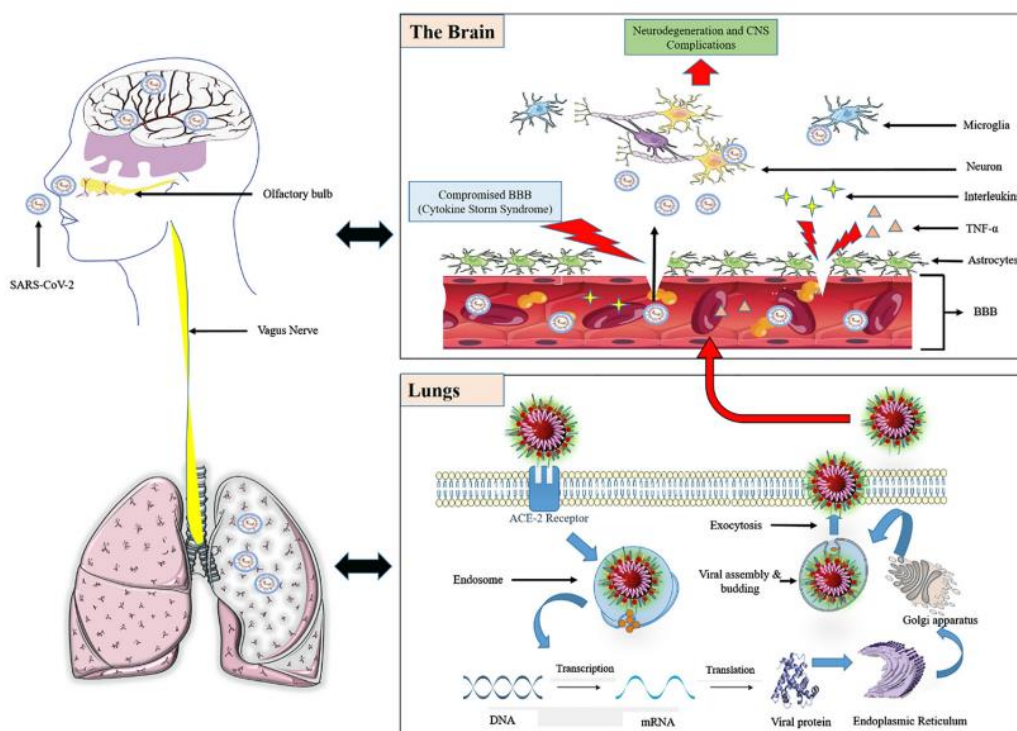


Ilustración 3. Mecanismos y vías de invasión del SARS-CoV-2 al SNC. "Priyanka Nagu et al. CNS implications of COVID-19: a comprehensive review."

1.4.2 CLÍNICA

Se han descrito una amplia gama de manifestaciones neurológicas, que involucran tanto al SNC como al sistema nervioso periférico (SNP) en el contexto del COVID persistente (**ilustración 4**). En un metaanálisis publicado recientemente, que incluyó un total de 47,910 pacientes, con antecedentes de COVID-19, reveló que el 80% de estos individuos reportó al menos uno de los siguientes síntomas tras meses de la resolución de la enfermedad aguda: fatiga (58%), cefaleas (44%) y alteraciones en la capacidad de atención y concentración (27%). Además, se reportaron algunos síntomas más de carácter neurológico: ageusia (23%), anosmia (21%), pérdidas de memoria (16%), pérdidas auditivas y/o acúfenos (15%) y mareos (3%)¹².

Localization in the nervous system	Neurological symptoms
Central nervous system	Fatigue
	'Brain fog'
	Headache
	Sleep disorders
	Cognitive impairment
	Emotional/mood disorders
	Dizziness
Peripheral nervous system	Dysautonomia
	Muscle weakness
	Myalgias
	Hyposmia
	Hypogeusia
	Hearing loss/tinnitus
	Sensorimotor deficits (hypoesthesia, dysesthesia, tremor)

Ilustración 4. Manifestaciones neurológicas descritas en el COVID persistente, atendiendo a la localización nerviosa. *"Maria-Ionna Stefanou et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review."*

Uno de los síntomas que más se reportan por parte de los pacientes es la fatiga. Cuando hablamos de fatiga nos referimos a algo más intenso que un cansancio usual, se trata de un agotamiento implacable y un constante estado de cansancio que reduce la energía, la motivación y la concentración de la persona que lo padece. Este síntoma es el que se reporta con más frecuencia y el más discapacitante comparado con el resto^{31,51}. Aunque la clínica aguda en la COVID-19 es diferente, la persistencia de esta fatiga, a la que ya se la empieza a denominar como "Síndrome de fatiga Post-COVID-19" (PVFS) se ha comparado con la encefalitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (ME/CFS) el cual se ha reportado con anterioridad en otras epidemias, como las causadas por el virus influenza H1N1, el virus causante del SARS o el virus causante del MERS^{27,52}. Un estudio realizado en Wuhan de una gran cohorte de pacientes (n= 1,733), dados de alta en el hospital tras la COVID-19, determinó que el 76% de ellos tenían al menos un síntoma persistente, 6 meses después del inicio de la

enfermedad. Entre los síntomas que se reportaban los más comunes eran la fatiga y debilidad muscular (63%), dificultades a la hora de dormir (26%) y ansiedad o depresión (23%), clínica muy común en el ME/CFS.²⁷

Como se mencionó con anterioridad, otro de los síntomas que más están emergiendo, y de los que más preocupan a los pacientes, es el deterioro cognitivo, especialmente fallos en la memoria y planificación, y lo que se denomina popularmente como “brain fog” o niebla mental, término que hace referencia a lentitud y falta de claridad mental y de concentración; otros pacientes lo describen como una fatiga mental por lo que se suele incluir con los síntomas de fatiga física⁵³. Un estudio publicado en marzo de 2022 mostró aumentó en el riesgo de ser diagnosticado de demencia pasados 6 meses tras la COVID-19. En dicho estudio, se estudió a un grupo de 1,438 supervivientes de la COVID-19 y a 438 pacientes que no se habían infectado como grupo de control. En los casos severos se objetivo un 10% de demencia y un 26.54% de DCL a los 6 meses, y a los 12 meses estas cifras subieron, pasando a ser de 15% para demencia y se redujo a 26.15% para DCL. Mientras, en el caso de COVID-19 moderado la prevalencia de DCL a los 12 meses fue de 5.35% y de 0.76% para demencia, y en el grupo control fue de 0.68% para demencia y 5.02% para DCL. Este estudio mostraba, por tanto, que la infección por COVID-19, especialmente la severa, se asocia con aumento en el riesgo de padecer un deterioro cognitivo, tanto de inicio temprano como tardío; mientras que el COVID-19 moderado se asocia a un aumento en el riesgo de padecer DCL⁵⁴.

Las cefaleas recurrentes han sido también otro de los síntomas más relevantes que achacan los pacientes. Aunque la cefalea es uno de los síntomas cardinales durante la infección aguda, esta puede llegar a prolongarse tras la recuperación, llegando a cumplir criterios de cefalea persistente diario de la Clasificación Internacional de las Cefaleas (ICHD). Diversos estudios reportan que hasta un 83% de pacientes que estuvieron hospitalizados referían cefalea persistente tras 3 meses del alta hospitalaria por COVID-19⁵⁵.

La pandemia ha tenido un claro efecto negativo sobre la salud mental en todas las personas, pero se observa especialmente en aquellas que sufrieron COVID-19, en las cuales se han detectado síntomas psiquiátricos a largo plazo como trastorno de estrés postraumático, depresión, ansiedad, síntomas obsesivo-compulsivo y desórdenes del sueño^{21,31}. En una cohorte de 402 sobrevivientes de COVID-19 en Italia, un mes después de la hospitalización, aproximadamente el 56% dio positivo en al menos uno de los dominios evaluados para secuelas psiquiátricas (TEPT, depresión, ansiedad, insomnio y sintomatología obsesiva compulsiva)⁴⁰. Entre las hipótesis causales de este tipo de síntomas destaca nuevamente el estado inflamatorio característico de la COVID-19 y la relación ya comentada, entre neuroinflamación y depresión, pero también se añade el impacto psicológico por la situación traumática que se ha vivido (enfermedad grave, aislamiento, miedo, hospitalización, UCI...) ³⁵.

Otro hallazgo notable que se ha descrito en diversos artículos es la persistencia de la anosmia y la ageusia. En un metaanálisis se evidenció que, en

dos estudios, existían un 41.7% y 39.1% de pacientes que reportaban que no habían recuperado ni el gusto ni el olfato pasados 3 meses. Sin embargo, estas alteraciones reportaron un importante descenso a los 6 meses, con valores que apenas llegaban a los 13% en varios estudios que se revisaron⁵⁵.

1.4.3 ABORDAJE SANITARIO

Dado el carácter multisistémico del COVID persistente, en el proceso de atención al paciente deben participar múltiples especialistas de cara a implementar planes terapéuticos, rehabilitadores y de cuidados individuales que faciliten una atención integral del enfermo con el objetivo de mejorar su calidad de vida. Deben definirse protocolos y vías clínicas de actuación que aseguren la coordinación entre especialidades y los diferentes niveles asistenciales, incluyendo la esfera sanitaria y social³⁵.

Actualmente aún no existe un protocolo ni escalas específicas para el diagnóstico del COVID-19 persistente. Desde la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) se propone en su Guía para la Atención al Paciente Long COVID/ COVID persistente el uso de escalas preexistentes para los diferentes síntomas, como la escala de ansiedad-depresión hospitalaria (HAD) para los trastornos emocionales, la escala mMRC para la disnea o la escala SF-36 para la calidad de vida²².

Con el tiempo están emergiendo algunas escalas que intenta aunar y evaluar toda la clínica del COVID persistente como la “COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Screening (C19-YRS)”⁵⁶, pero sin duda aún queda mucho camino por delante para conseguir un correcto diagnóstico e integrar un seguimiento evolutivo de estas personas, para así lograr el mejor tratamiento posible. Para lograrlo es necesario investigar más sobre el COVID persistente, su etiopatogenia, su prevalencia y clínica.

2 HIPÓTESIS

Se ha descrito la existencia de un porcentaje importante de pacientes que han sufrido COVID-19 de carácter moderada-grave y que, tras su recuperación de la fase aguda, reportan síntomas a largo plazo, en los 6 meses siguientes. Creemos que, al menos en esta población, una proporción sustancial de pacientes continúan refiriendo síntomas al cabo de un año. El conocimiento de la prevalencia de esta clínica a largo plazo en nuestro medio puede motivar a la creación de programas especiales de atención médica en dichos pacientes.

3 OBJETIVOS

Principal

- Investigar la prevalencia de síntomas neurológicos persistentes en una cohorte de pacientes que superaron la COVID-19 de manera moderada-grave tras un año de la infección aguda.

Secundario

- Estudiar la relación entre la gravedad de la infección, medida con diferentes indicadores clínicos, con la mayor persistencia de síntomas al año.
- Investigar la relación entre la prevalencia de síntomas depresivos y la persistencia de síntomas.
- Examinar la relación entre la calidad de vida actual de los pacientes con la persistencia de síntomas tras un año de la enfermedad aguda.
- Describir los factores de riesgo generales que se asocian con una mayor persistencia de síntomas al año de la infección.

4 MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

La Unidad de Deterioro Cognitivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) está realizando un seguimiento a una cohorte de 200 pacientes de entre 50 y 80 años, que han sufrido COVID-19 moderada-grave entre diciembre de 2020 y junio de 2021. El propósito de dicha cohorte es valorar las repercusiones cognitivas de la COVID-19 mediante seguimiento con test cognitivos y marcadores plasmáticos de neurodegeneración e inflamación durante, al menos, dos años. Para este trabajo, se han seleccionado a 133 de estos pacientes a los que se les realiza una entrevista telefónica para conocer la magnitud de la clínica persistente tras la COVID-19.

Criterios de inclusión

Para entrar en el estudio los pacientes deben reunir las siguientes condiciones:

- Capacidad para proporcionar un consentimiento informado por escrito, firmado por el paciente o su cuidador.
- Edad entre 50 y 80 años, ambos inclusive.
- Haber padecido COVID-19 de intensidad moderado/grave, definido por la evidencia de infección por SARS-CoV-2 (positivo en PCR y/o en prueba de anticuerpos), haber requerido hospitalización y al menos uno de los siguientes:
 - a) Neumonía (visualizado en radiografía de tórax o TC)

- b) Síndrome del distrés respiratorio agudo (PaFi <300mmHg)
- c) Evidencia de una respuesta inflamatoria sistémica con cualquiera de los siguientes datos: PCR >15mg/dl, dímero D >800ng/ml, IL-6 >20pg/ml o ferritina >1000mg/dl.

Criterio de exclusión

- Cualquier tipo de enfermedad neurodegenerativa diagnosticada o sospechada previamente a la COVID-19.
- Otras afecciones sistémicas o neurológicas que podrían interferir en la evaluación cognitiva o el seguimiento en el juicio del investigador (el delirio durante la hospitalización no se considerará un criterio de exclusión si no existía un deterioro cognitivo previo).

4.2 METODOLOGÍA

Búsqueda de información

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos: PubMed, Science Direct, Lancet, WHO y Biblioteca de la Universidad de Cantabria. Dicha literatura ha sido publicada entre los años 2020 y 2022, y se obtenido buscando los términos “COVID-19”, “SARS-CoV-2”, “Long-COVID”, “Post-COVID-19” y “Neurological”

Encuestas y cuestionarios utilizados

Durante el estudio se utilizarán una serie de encuestas y escalas encaminadas a valorar la clínica y la calidad de vida de la población de estudio:

- COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Screening (C19-YRS)⁵⁶.
- Cuestionario de salud SF-36 sobre la calidad de vida relacionada con la Salud⁵⁷.
- Cuestionario de quejas subjetivas de memoria (MFE-30)⁵⁸.
- Escala de depresión de Yesavage⁵⁹.

Los dos primeros cuestionarios que se enumeran se han realizado de manera telefónica desde el HUMV, mientras que los dos siguientes se realizaron de manera presencial en las consultas de Neurología de dicho centro sanitario.

Recogida de datos de historia clínica

Durante este trabajo se han recogido una serie de datos procedentes de la historia clínica de los participantes:

- Sexo y edad.
- Antecedentes personales de interés, tales como hipertensión arterial, dislipemias, diabetes mellitus y obesidad, entre otros.
- Necesidad de ingreso hospitalario y/o en la unidad de cuidados intensivos.

- Variables clínicas, recogidas durante el ingreso, que ilustran la gravedad de la enfermedad COVID-19: PaFi (PaO₂/FiO₂), padecimiento de SDRA durante el ingreso (PAFI < 300) y los tratamientos que fueron necesarios y que se emplearon.

Los datos se obtuvieron tras la consulta de los evolutivos y los informes de ingreso y alta de la hospitalización. Dichos datos se recogieron en una base de datos protegida, anonimizada y con acceso restringido, siendo únicamente accesible al personal autorizado.

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este trabajo ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC). Durante la hospitalización, todos los pacientes fueron informados y firmaron su consentimiento informado para ser contactados. Solo los pacientes que hayan firmado el consentimiento informado serán seleccionados para nuestro estudio.

El estudio ha sido diseñado para minimizar las molestias a los pacientes, especialmente dada la situación actual, por la que se utilizarán herramientas telefónicas.

4.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Tras la obtención de los datos, se realizará un análisis descriptivo de los mismos. Las variables cuantitativas se han expresado como media $\pm$ desviación estándar (DE), mientras que las variables cuantitativas o dicotómicas se expresaron como frecuencia (absolutas y relativas) y porcentajes (%).

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las diferentes variables que representan a la población a estudio, así como la prevalencia de los diferentes síntomas al año de haber padecido COVID-19.

Posteriormente se ha llevado a cabo un análisis inferencial con pruebas en función de la naturaleza de las variables que se comparen. Para comparar medias cuantitativas se han utilizado como test la t de Student-Fisher y la prueba de U de Mann-Whitney, y para la comparación de las variables cualitativas se ha utilizado la chi-cuadrado (χ^2) o test exacto de Fisher, según corresponda. También se han utilizado el test de correlación de Pearson y Spearman, según correspondiera, para estudiar la relación entre variables cuantitativas. Por último, se realizaron una regresión logística y múltiple para estudiar los factores que más se relacionan con la aparición de los síntomas persistentes y la variación de salud. Se ha establecido un error o nivel de significación estadística en un 5%, lo que supone un grado de significación estadística $p < 0,05$.

Para el análisis de los datos se ha creado una base de datos anonimizada en el software informático Statistical Package for Social Sciences (SPSS®, versión 25.0, IBM Corp. Armonk, N.Y.).

5. RESULTADOS

Descripción de la población a estudio

De los 133 participantes que se incluyeron inicialmente en el estudio, 112 (84,21%) completaron las dos encuestas telefónicas (C19-YRS y SF-36), fallando 21 participantes (15,97%), debido a que no atendieron la llamada telefónica en diversas ocasiones, por negativa a continuar en el estudio y/o no cumplir alguno de los criterios de inclusión.

De los participantes que completaron ambas encuestas, 73 eran varones (64%) y 41 eran mujeres (36%), la media de edad era de $62,39 \pm 10,225$ años (Rango de 50-80). De dichos sujetos, el 83,9% tenía algún tipo de patología previa a la infección por SARS-CoV-2 y, entre las comorbilidades, se encontró que 55 padecían hipertensión (49,1%), 14 obesidad (12,5%), 54 tenían algún tipo de dislipemia (48,2%) y 22 (19,6%) padecía diabetes mellitus tipo II.

Durante el ingreso, 37 pacientes (33,3%) necesitaron ser atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), y 53 (47,3%) fueron diagnosticados con síndrome de distrés respiratorio (SDRA) en algún momento de su ingreso, ya fuese en la planta de hospitalización o en la UCI. De estos, 19 (35,9%) fueron clasificados como SDRA leve (PaFi 200-300), 28 (52,8%) como SDRA moderado (PaFi 100-199) y 4 (7,6%) como SDRA grave (PaFi <100). Se recogió la PaFi más baja que se registró en el ingreso de cada paciente y la media global de dicha variable fue de $311,11 \pm 137,892$ (Rango 74-585) (**Tabla 1**).

Descripción de síntomas persistentes

Del total de los participantes encuestados, 97 (86,6%) referían tener algún tipo de síntoma, que no padecían previamente tras un año de haber padecido COVID-19. Entre los síntomas que describían, lo más mencionados fueron problemas cognitivos (61,6%), fatiga (59,8%), disnea (57,1%), nuevo dolor (50,9%), problemas para dormir (50,9%), ansiedad (44,6%), problemas para la comunicación (41,1%) y depresión (37,5%). Otros síntomas que fueron menos prevalentes, pero también mencionados, fueron palpitaciones (36,6%), mareos o caídas (27,7%), problemas para la movilidad (20,5%), problemas para el cuidado personal (14,3%), problemas para la deglución y nutrición (8%) y fiebre (2,2%) (**Gráfico 1**).

Dentro de los síntomas de carácter neurológico, el síntoma más prevalente en nuestra cohorte son los problemas cognitivos. Dentro de dichos problemas se vio que el 53,6% refería sentir una mayor dificultad para concentrarse, 21,4% padecía problemas en la planificación y un 60,7% refería problemas de memoria. Se preguntó a los pacientes, que reportaban clínica cognitiva, cual de esos tres síntomas era el peor y un 71,2% declaró que las pérdidas de memoria eran el peor de los tres, frente a un 26% y 2,7% para los problemas de concentración y planificación respectivamente. Otros síntomas neurológicos destacables dentro

de los más prevalentes a nivel general son la fatiga, aparición de dolor, síntomas ansioso-depresivos, problemas para la comunicación y para dormir.

Característica	n ± DE (%)
Población	
Incluidos	133
Pérdidas	21
Total encuestados	112
Sexo	
Hombre	73 (64%)
Mujer	41 (36%)
Edad	
Media	62,39 ± 10,225
Rango	30 (50 – 80)
Patología previa	
HTA	55 (49,1%)
Obesidad	14 (12,5%)
Dislipemia	54 (48,2%)
DM tipo II	22 (19,6%)
Tipo de ingreso	
Planta hospitalaria exclusivamente	75 (66,9%)
UCI	37 (33,3%)
PaFi	
Media	311,11 ± 137,892
Rango	511 (585 – 74)
SDRA	
Leve (PaFi 200-300)	19 (35,9%)
Moderado (PaFi 100-199)	28 (52,8%)
Grave (PaFi <100)	4 (7,6%)
Total	53 (47,3%)

Tabla 1. Descripción de la población

Antes de comenzar con las encuestas telefónicas, se les realizó a los pacientes, de forma presencial en consultas, dos cuestionarios: la prueba de depresión de Yesavage y el cuestionario de quejas subjetivas de memoria MFE-30. El primero de ellos tiene un rango de puntuación de 0 a 30 puntos, a mayor puntuación, se considera un mayor grado de depresión, considerando la existencia de tal entidad a partir de los 10 puntos. Dentro de la propia depresión, la prueba de Yesavage distingue entre una depresión moderada, si la puntuación está entre 10-19, y depresión grave, si la puntuación es igual o mayor a 20. En la segunda prueba, una mayor puntuación significa mayores quejas de memoria, lo que se traduce en un mayor riesgo de padecer deterioro cognitivo.

En el primero se obtuvo una media de $7,84 \pm 6,81$ y, para el segundo de los cuestionarios, $16,21 \pm 16,08$.

Otro cuestionario que se utilizó fue el cuestionario de salud SF-36, el cual está compuesto por 36 preguntas que permite evaluar la calidad de vida y el

estado de salud del examinado, dividiendo éstas en 8 esferas o dimensiones. Cada una de dichas dimensiones se evalúan de 0 a 100, siendo 100 la mayor puntuación y que indica una salud óptima en dicha esfera, mientras que el 0 indica el peor estado en dicha dimensión. En dicho cuestionario, al año de la infección, se obtuvieron los siguientes resultados sobre cada una de las esferas que se analizaban: en el funcionamiento físico se obtuvo una media de $76,88 \pm 19,89$, en la limitación física $61,83 \pm 38,26$, para el dolor corporal $72,77 \pm 28,39$, en el rol social $77,23 \pm 28,39$, en salud mental $73,43 \pm 20,33$, en la limitación emocional $88,76 \pm 37,05$, en vitalidad, energía y fatiga $59,27 \pm 22,40$ y en la percepción general de salud $63,35 \pm 23,16$.

Además, se les preguntó durante la encuesta telefónica si sentían que su salud había empeorado desde la infección. Para ello se les preguntó que calificación de 0 a 10 darían a su salud actual y a la de hace un año, antes de infectarse por el SARS-CoV-2. Tras conocer dichas puntuaciones se compararon las puntuaciones pre-COVID con las de las puntuaciones al año de la infección para conocer si, subjetivamente, éstas habían variado y en qué medida, indicando que, a mayor variación, mayor empeoramiento de salud. Un total de 66 pacientes (58,9%) referían que su salud había empeorado en un año, esta variación fue de $1,35 \pm 1,57$ puntos. Los 46 pacientes restantes (41,1%) no refirieron diferencias en su salud al cabo de un año, manteniendo la misma puntuación en el momento de la entrevista que hacía un año. Ningún participante refirió una mejoría en su salud.

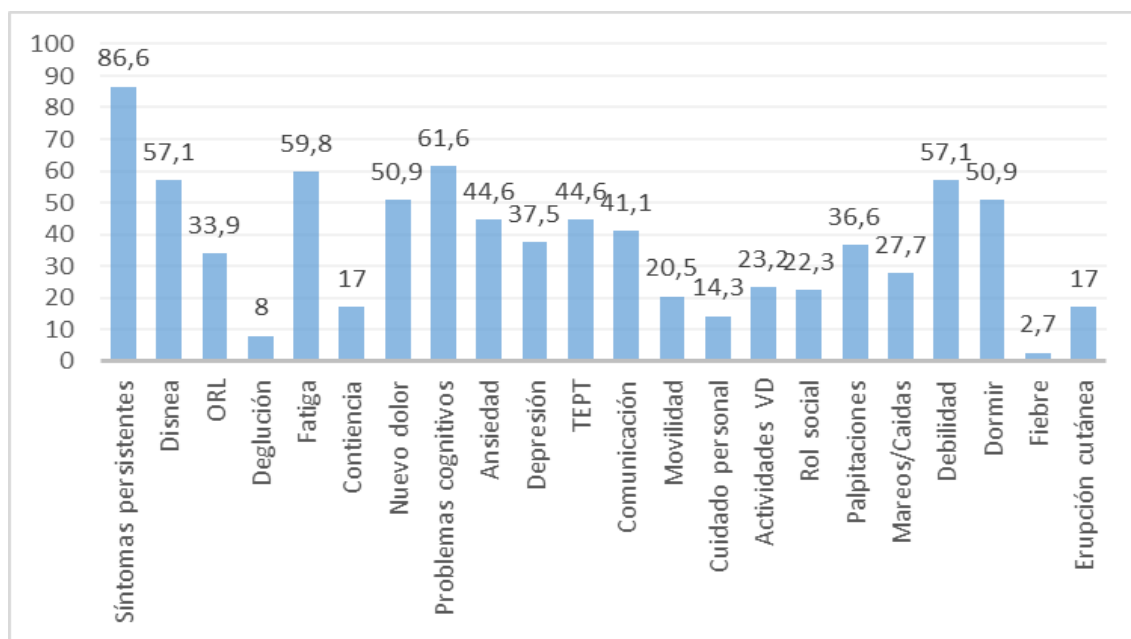


Gráfico 1. Prevalencia de síntomas persistentes tras un año de la infección por el SARS-CoV-2

Estudio inferencial de la prueba de prueba de Yesavage

Se estudio la relación entre la puntuación en la prueba de depresión de Yesavage y la variación subjetiva de los pacientes respecto a su salud, mostrando una asociación moderada, estadísticamente significativa ($r=0,418$; $p=0,000$).

Síntoma	Escala de Yesavage en grupo con síntomas persistentes (media $\pm$ DE)	Escala de Yesavage en grupo sin síntomas persistentes (media $\pm$ DE)	Nivel de significación “p”
Presencia de síntomas persistentes	8,87 $\pm$ 6,78	2,71 $\pm$ 2,56	0,001
Disnea	9,60 $\pm$ 7,05	6,00 $\pm$ 5,66	0,005
Síntomas ORL	9,68 $\pm$ 7,75	7,26 $\pm$ 6,01	0,076
Problemas para deglución	15,33 $\pm$ 8,54	7,43 $\pm$ 6,17	0,001
Fatiga	9,88 $\pm$ 7,52	5,33 $\pm$ 3,95	0,000
Incontinencia	10,22 $\pm$ 7,02	7,66 $\pm$ 6.608	0,140
Dolor	10,09 $\pm$ 6,77	5,96 $\pm$ 6,02	0,001
Deterioro cognitivo	9,87 $\pm$ 7,40	5,12 $\pm$ 3,94	0,000
Ansiedad	11,28 $\pm$ 7,22	5,37 $\pm$ 4,85	0,000
TEPT	10,98 $\pm$ 7,58	5,80 $\pm$ 4,91	0,000
Problemas comunicación	11,63 $\pm$ 7,71	5,49 $\pm$ 4,39	0,000
Problemas movilidad	8,00 $\pm$ 6,21	8,10 $\pm$ 6,88	0,947
Problemas cuidado personal	12,00 $\pm$ 6,94	7,41 $\pm$ 6,47	0,011
Problemas actividades de la vida diaria	14,19 $\pm$ 7,26	6,17 $\pm$ 5,27	0,000
Problemas rol social	13,88 $\pm$ 7,618	6,36 $\pm$ 5,36	0,000
Palpitaciones	10,33 $\pm$ 7,684	6,78 $\pm$ 5,75	0,007
Mareos/Caídas	11,27 $\pm$ 7,615	6,87 $\pm$ 5,95	0,002
Debilidad	9,68 $\pm$ 7,11	5,98 $\pm$ 5,55	0,004
Problemas para dormir	9,46 $\pm$ 7,27	6,58 $\pm$ 5,74	0,025
Fiebre	19,67 $\pm$ 4,51	7,75 $\pm$ 6,48	0,002
Erupción cutánea	11,11 $\pm$ 6,89	7,44 $\pm$ 6,54	0,030

Tabla 2. Descripción de las medias obtenidas en la prueba de depresión de Yesavage del grupo de pacientes con síntomas persistentes y del grupo de pacientes que no padecen dichos síntomas, así como el valor de significación “p”.

También se estudió la relación entre los síntomas depresivos, medidos por la escala de Yesavage, y las quejas subjetivas de memoria, obteniéndose una correlación estadísticamente significativa ($r=0,666$; $p=0,000$). En ambos casos, la puntuación en la escala de depresión se correlacionaba directamente con el empeoramiento de la salud en el último año y mayores quejas subjetivas de memoria.

Posteriormente, se estudió la diferencia de los síntomas depresivos (medidos por la escala de Yesavage) entre los sujetos con síntomas persistentes al año y los que no, tanto de forma conjunta como en cada uno de los síntomas por separado. Se encontró una diferencia significativa en las puntuaciones de la escala de depresión entre ambos grupos, con mayor puntuación en aquellos con síntomas persistentes ($8,87 \pm 6,78$ vs $2,71 \pm 2,56$; $p=0,001$). El análisis de los síntomas persistentes por separado puede verse en la tabla 2, encontrándose diferencias significativas en la mayoría.

Estudio inferencial de la prueba SF-36

Se estudió la relación entre la puntuación de cada esfera que se puntúa con el cuestionario SF-36 y la persistencia de síntomas en general. Se encontró que en todas ellas había una relación significativa, a excepción de la limitación emocional, cuyo valor p fue de 0,313 (**Tabla 3**). La relación entre cada uno de los síntomas por separado y las diferentes esferas pueden verse en las tablas 8-15 (**Anexo 1**)

Esfera SF-36	Puntuación en el grupo con síntomas (media $\pm$ DE)	Puntuación en el grupo sin síntomas (media $\pm$ DE)	Nivel de significación "p"
Funcionamiento físico	74,38 $\pm$ 20,16	93 $\pm$ 5,28	0,001
Limitación física	56,44 $\pm$ 38,24	96,67 $\pm$ 8,80	0,000
Dolor corporal	69,72 $\pm$ 28,84	92,50 $\pm$ 14,42	0,003
Rol social	74,87 $\pm$ 19,14	92,50 $\pm$ 11,38	0,001
Salud mental	71,67 $\pm$ 20,47	84,80 $\pm$ 15,58	0,019
Limitación emocional	87,37 $\pm$ 39,52	97,78 $\pm$ 8,60	0,313
Vitalidad, energía y fatiga	56,18 $\pm$ 21,99	79,33 $\pm$ 12,80	0,000
Percepción general de salud	60,46 $\pm$ 22,78	82,00 $\pm$ 16,23	0,001

Tabla 3. Descripción de las medias en el cuestionario SF-36 en el grupo de pacientes con y sin síntomas persistentes, así como el "p" de significación estadística.

Estudio inferencial de la PaFi

La PaFi es una variable clínica que se obtiene con el cociente de la presión parcial de oxígeno con la fracción inspirada de oxígeno y es uno de los parámetros que se utilizan para establecer la gravedad de una infección respiratoria como es la COVID-19, siendo la enfermedad más grave cuanto más baja es la PaFi (siendo la normalidad $\text{PaFi} > 300$). En este estudio se recogió la menor PaFi que los participantes tuvieron a lo largo de su ingreso, y se comparó con la presencia de síntomas al año de haber sufrido la infección. En el grupo de pacientes que presentaban algún síntoma persistente se obtuvo una media de PaFi de $305,28 \pm 140,88$, en el grupo que no presentaban ningún síntoma al año la media de PaFi fue de $348 \pm 113,79$ y el nivel de significación p fue de 0,74, por lo que, en nuestra cohorte, aunque había una tendencia a un valor menor en aquellos con síntomas persistentes, no encontramos diferencias significativas.

Al comparar las PaFi de cada grupo con la presencia de cada síntoma por separado tampoco se obtuvieron niveles de significación $p < 0,05$ en ningún caso (**Tabla 4**).

Estudio inferencial del Distrés Respiratorio

El desarrollo de síndrome de distrés respiratorio del adulto, definido cualitativamente como una PaFi menor de 300, es un indicador de gravedad de COVID-19. Por ello, se ha comparado la presencia de distrés durante la infección aguda con el desarrollo o no de síntomas al año de dicha infección.

En primer lugar, se correlacionó la presencia de algún síntoma con el hecho de haber sido diagnosticado de distrés respiratorio hacía un año. Se observó que en el grupo de pacientes que no habían sido diagnosticados de distrés ($n = 59$), 81,36% presentaban algún tipo de clínica persistente, mientras que en el grupo que sí habían sido diagnosticados de distrés ($n=53$), 92,45% referían algún síntoma tras un año. Se obtuvo un valor de X^2 de 2,964, pero el valor de significación estadística que se obtuvo fue de 0,102, por lo que se determinó que no se trataba de una relación estadísticamente significativa.

Estudio inferencial de los días de estancia en la UCI

Se realizó un análisis comparando la necesidad que tuvieron los pacientes de ingresar en la UCI con la presencia de síntomas persistentes; se observó que del grupo de pacientes que necesitaron ser ingresados en la UCI ($n = 37$), un 94,6% presentaban síntomas persistentes, mientras que, en el grupo de pacientes que a los que no fue necesario tratarles en la UCI ($n = 74$), un 82,4% referían síntomas persistentes. Al comparar dichos grupos se obtuvo una X^2 de 3,122 y un valor estadístico de 0,138, por lo que se determinó que no se trataba de una relación que fuese estadísticamente significativa. También se estudió la relación entre la estancia en UCI con la variación de salud; del grupo de pacientes que ingresaron en UCI, un 72,9% referían una variación negativa de

su salud, mientras que en el grupo de pacientes que a los que no fue necesario trasladar a la UCI, un 52,7% sentían que su salud había empeorado. Al analizarlo se obtuvo una X^2 de 4,205 y un valor estadístico de 0,04 por lo que, en este caso, se podía afirmar que existía una relación estadísticamente significativa.

Se analizó si existían diferencias en los días de estancia en UCI entre los sujetos con la presencia o no de algún síntoma persistente. En el grupo de pacientes que referían padecer algún tipo de clínica tras un año de la infección, la media de días en la UCI fue de $4,50 \pm 9,23$, mientras que en el grupo que no referían tener ningún tipo de síntoma la media de días fue de $1,93 \pm 5,38$ ($p = 0,297$), por lo que las diferencias no son estadísticamente significativas.

Posteriormente se compararon los días en la UCI, pero con cada uno de los síntomas por separado (**Tabla 5**). En este caso, solo en dos casos se obtuvo que la diferencia de medias era estadísticamente significativa: el dolor ($p = 0,017$) y el TEPT ($p = 0,015$), mientras que en el resto de los síntomas se obtuvieron valores de $p > 0,05$.

Síntoma	Media de PaFi en grupo con el síntoma (media $\pm$ DE)	Media de PaFi en grupo sin el síntoma (media $\pm$ DE)	Nivel de significación "p"
Presencia de síntomas persistentes	305,28 $\pm$ 140,86	348,80 $\pm$ 113,79	0,257
Disnea	307,34 $\pm$ 137,791	316,13 $\pm$ 137,79	0,740
Síntomas ORL	340,37 $\pm$ 132,77	296,08 $\pm$ 138,94	0,108
Problemas para deglución	336,11 $\pm$ 151,31	308,92 $\pm$ 137,25	0,573
Fatiga	317,99 $\pm$ 142,74	300,87 $\pm$ 131,248	0,522
Incontinencia	273,68 $\pm$ 130,682	318,75 $\pm$ 138,75	0,196
Dolor	295,60 $\pm$ 144,17	327,18 $\pm$ 130,43	0,227
Deterioro cognitivo	302,59 $\pm$ 144,045	324,77 $\pm$ 127,86	0,410
Ansiedad	300,28 $\pm$ 141,64	319,84 $\pm$ 135,316	0,458
Depresión	296,98 $\pm$ 139,28	319,59 $\pm$ 137,36	0,403
TEPT	287,02 $\pm$ 142,84	330,53 $\pm$ 131,72	0,097
Problemas comunicación	309,93 $\pm$ 140,45	311,92 $\pm$ 137,16	0,941
Problemas movilidad	294,35 $\pm$ 141,18	315,44 $\pm$ 137,51	0,516
Problemas cuidado personal	303,69 $\pm$ 154,13	312,34 $\pm$ 135,85	0,835
Problemas actividades de la vida diaria	299,88 $\pm$ 142,19	314,50 $\pm$ 137,24	0,638
Problemas rol social	297,20 $\pm$ 136,14	315,10 $\pm$ 138,913	0,570
Palpitaciones	302,73 $\pm$ 146,50	315,94 $\pm$ 133,49	0,627
Mareos/Caídas	351,29 $\pm$ 141,20	295,73 $\pm$ 134,314	0,056
Debilidad	311,03 $\pm$ 141,84	311,21 $\pm$ 133,94	0,995
Problemas para dormir	303,60 $\pm$ 144,09	318,89 $\pm$ 132,03	0,560
Fiebre	307,00 $\pm$ 158,52	311,22 $\pm$ 138,12	0,959
Erupción cutánea	285,95 $\pm$ 143,67	316,25 $\pm$ 136,91	0,385

Tabla 4. Descripción de las medias de las PaFi en el grupo de pacientes con síntomas al año del cuadro agudo y del grupo de pacientes sin dichos síntomas, así como el nivel de significación "p" que se obtuvo al comparar dichas medias.

Síntoma	Media de días en UCI en grupo con el síntoma	Media de días en UCI en grupo sin el síntoma	Nivel de significación "p"
Presencia de síntomas persistentes	4,50 ± 9,23	1,93 ± 5,38	0,297
Disnea	4,78 ± 9,56	3,30 ± 7,74	0,384
Síntomas ORL	4,92 ± 11,76	3,77 ± 6,98	0,521
Problemas para deglución	5,22 ± 9,62	4,06 ± 8,80	0,707
Fatiga	5,00 ± 10,05	2,91 ± 6,55	0,223
Incontinencia	6,89 ± 14,44	3,62 ± 7,27	0,152
Dolor	6,09 ± 10,27	2,11 ± 6,48	0,017
Deterioro cognitivo	5,06 ± 9,68	2,72 ± 7,15	0,175
Ansiedad	4,38 ± 7,53	3,97 ± 9,83	0,808
Depresión	4,60 ± 7,93	3,88 ± 9,38	0,683
TEPT	6,40 ± 10,95	2,31 ± 6,11	0,015
Problemas comunicación	4,04 ± 7,20	4,23 ± 9,88	0,913
Problemas movilidad	4,43 ± 6,80	4,08 ± 9,32	0,838
Problemas cuidado personal	4,50 ± 8,83	4,09 ± 8,87	0,866
Problemas actividades de la vida diaria	4,27 ± 6,89	4,12 ± 9,38	0,939
Problemas rol social	5,04 ± 7,44	3,90 ± 9,22	0,571
Palpitaciones	5,93 ± 10,85	3,11 ± 7,28	0,106
Mareos/Caídas	3,55 ± 7,48	4,39 ± 9,33	0,655
Debilidad	5,38 ± 10,63	2,49 ± 5,17	0,089
Problemas para dormir	4,23 ± 7,90	4,07 ± 9,76	0,925
Fiebre	8,00 ± 13,86	4,05 ± 8,73	0,447
Erupción cutánea	6,26 ± 9,48	3,72 ± 8,68	0,254

Tabla 5. Descripción de las medias de los días en la UCI en el grupo de pacientes con síntomas al año del cuadro agudo y del grupo de pacientes sin dichos síntomas, así como el nivel de significación "p" que se obtuvo al comparar dichas medias.

Análisis multivariante

Como última parte del análisis se estudió influencia conjunta de diferentes factores que los pacientes presentaban en el momento de dicho proceso infeccioso con la persistencia de síntomas al año de la infección. Inicialmente se realizó un análisis univariante, que no mostró significación en ninguna de las variables estudiadas en la asociación con la persistencia de síntomas.

Se realizó una regresión logística, pero no se objetivó ningún valor p que fuese significativo, por lo que en nuestra cohorte ningún factor de los recogidos tiene relación estadísticamente significativa con la persistencia de los síntomas al año (**Tabla 13**).

Factor	Odds Ratio	p
<i>Sexo</i>	2,56 (0,68-9,62)	0,164
<i>Edad</i>	0,98 (0,92-1,05)	0,664
<i>Patología Pre-COVID</i>	0,35 (0,05-2,26)	0,269
<i>HTA</i>	2,98 (0,74-12,04)	0,126
<i>Obesidad</i>	1,86 (0,19-18,51)	0,597
<i>Dislipemia</i>	1,28 (0,35-4,63)	0,722
<i>Diabetes Mellitus tipo II</i>	0,88 (0,14-5,61)	0,895
<i>SDRA</i>	1,81 (0,29-11,19)	0,525
	2,58 (0,29-22,73)	0,393

Tabla 6. Odds Ratio y valor "p" obtenidos en el modelo de regresión logística para estudiar los determinantes de la presencia de síntomas al año de la infección por SARS-CoV-2

Se realizó una regresión lineal múltiple, con un método stepwise tipo backward, analizando la influencia de dichas variables en la variación de salud que referían los pacientes tras un año. Se obtuvieron 7 modelos, siendo el óptimo el que incluía las variables Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto, Obesidad, Edad y Diabetes ($F=4,639$, $p=0,002$, $R^2=0,117$). En este modelo se obtuvo un coeficiente β para la constante de 3,092 y en la Tabla 7 se muestran los coeficientes de las variables incluidas, así como su valor de significación p .

VARIABLE	COEFICIENTE B	P
CONSTANTE	3,092	0,001
EDAD	-0,033	0,022
OBESIDAD	1,022	0,022
DIABETES	-0,822	0,031
SDRA	0,731	0,014

Tabla 7. Modelo 7 de regresión múltiple (variable dependiente: variación de salud)

6. DISCUSIÓN.

Nuestro resultado más relevante es que un elevado porcentaje de sujetos mayores de 50 años, previamente sanos en su mayoría, que han superado la COVID-19 moderada-grave, muestran clínica persistente, incluso pasado un año de la infección. Los estudios sobre la sintomatología de esta nueva entidad son cada vez más numerosos y sitúan a la clínica neurológica como una de las más prevalentes, junto con la pulmonar. Los síntomas de carácter neurológico fueron los más referidos por nuestros pacientes, destacando el deterioro cognitivo (61,6%), fatiga (59,8%), ansiedad (44,6%), depresión (37,5%), algún dolor nuevo (50,9%) problemas para dormir (50,9%), coincidiendo con lo que se describe en múltiples estudios publicados hasta la fecha^{24,25,34,50,51,54,60,61}. Mientras que la gran parte de los estudios que se han realizado se centran en la clínica que padecen los pacientes entre 4 y 6 meses tras la infección, nuestro estudio demuestra la persistencia tras un año de la infección.

Dentro del deterioro cognitivo se han englobado varios síntomas: problemas con la memoria, concentración y planificación, y, de esos tres, las alteraciones en la memoria son los que más frecuentemente reportaban los pacientes, convirtiendo este síntoma en el más prevalente de este estudio. Esta es una de las diferencias de nuestro trabajo con respecto a otros ya publicados, ya que, aunque el deterioro cognitivo es también uno de los síntomas más frecuentes, en la gran mayoría de ellos no aparece como la clínica más prevalente ni con un porcentaje tan elevado como el que hemos obtenido^{21,36,60,61}. En este sentido, nuestra población se ha seleccionado con el fin de estudiar la posible influencia de la infección por SARS-CoV2 sobre el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas, escogiendo una población con una especial susceptibilidad (una edad de entre 50 y 80 años) para el desarrollo de enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, por lo que quizás la repercusión cognitiva esté magnificada respecto a otros estudios que se han realizado en cohortes de afectados sin un criterio de edad. Sobre la hipótesis de que el SARS-CoV-2 puede estar relacionado con el desarrollo de un deterioro cognitivo, pudiendo acelerar la aparición de enfermedades neurodegenerativas, como la enfermedad de Alzheimer, nuestros hallazgos no pueden servir de apoyo a esta hipótesis aún, pero demuestran que las quejas cognitivas son, cuanto menos, un síntoma a vigilar y seguir de cerca.

Otros de los síntomas más prevalente son los neuropsiquiátricos: la ansiedad y la depresión. Más de un tercio de los pacientes referían sentirse más deprimidos y ansiosos respecto a antes de infectarse por el SARS-CoV-2. El grupo de pacientes que padecía síntomas tras un año de la infección adquirían una puntuación mucho más alta en la escala de depresión de Yesavage que los que no presentaban clínica, y mostrando una relación significativa. El diseño del estudio no nos permite discernir sobre la causa última de los síntomas depresivos. Aunque es uno de los síntomas que más se repite en nuestro trabajo, no podemos saber si dicha prevalencia se debe al trauma ocasionado por el

ingreso, a la situación sanitaria de los dos últimos años, a la persistencia de síntomas o a una combinación de éstos y otros factores.

Un aspecto que está en continuo estudio es si existe relación entre la gravedad de la enfermedad aguda con la persistencia de síntomas. Para medir dicha gravedad se usan criterios clínicos como la PaFi, el distrés respiratorio y si ha sido necesario el ingreso en la UCI. En nuestro caso, no hemos encontrado una relación significativa entre dichos parámetros y la persistencia de síntomas, aunque observábamos diferencias entre el grupo con síntomas persistentes y los que no. En todos los estudiados que se han consultado en la realización de este trabajo se encontraban relaciones significativas^{26,30,31,61}. Esto puede deberse a otra de las limitaciones de este estudio y es que, los estudios que hay publicados hasta la fecha cuentan con un tamaño muestral mayor al que se ha utilizado en el estudio presentado, al tratarse de encuestas a nivel poblacional o multicéntricas.

De igual forma ocurre a la hora de buscar si existen factores de riesgo, intrínsecos del paciente, para el desarrollo de COVID persistente. En el análisis univariante y multivariante no encontramos relaciones significativas para la persistencia de síntomas persistentes. Sin embargo, en el análisis de regresión lineal múltiple, el modelo obtenido con edad, obesidad, diabetes y presencia de SDR explicaba un 11,7% de la varianza en la variación subjetiva del estado de salud. En la bibliografía existente, factores como la edad, la diabetes tipo 2, la obesidad o la HTA son factores de riesgo para el desarrollo de síntomas persistentes. Estas diferencias, de nuevo, pueden deberse a una menor potencia estadística de nuestro estudio, debido al tamaño muestral.

Uno de los objetivos de este trabajo era conocer como la persistencia de síntomas afectaba a la calidad de vida de los pacientes, y para ello se usaron métodos validados, utilizando escalas de calidad da vida como el SF-36 y Yesavage, y otros subjetivos, preguntando de forma directa a los pacientes durante las llamadas, si creían que su salud había variado desde que se contagiaron por el SARS-CoV-2. En lo que respecta a las escalas objetivas y validadas, se vio una correlación significativa entre la presencia de síntomas al año con la escala de Yesavage y alteraciones en la mayoría de las dimensiones evaluadas en la prueba SF-36. Además, un gran porcentaje de pacientes refirieron una disminución subjetiva de su salud, mientras que ninguno expreso una mejoría de esta. Este enfoque difiere de otros estudios, pues en pocos de ellos se analiza de forma objetiva y subjetiva como el COVID-19 persistente puede alterar la calidad de vida del paciente que lo sufre y que es una de las grandes preocupaciones de los pacientes.

Según los testimonios de los pacientes, algo que les preocupaba y les causaba gran ansiedad era el hecho de que nadie sabía que diagnóstico aportarles, como llegar a dicho diagnostico o como tratarles. Durante la realización del trabajo se investigó en diversas bases de datos y solo se encontró una escala validada para el estudio de la clínica persistente, la escala "COVID-

19 Yorkshire Rehabilitation Scale (C19-YRS)⁵⁶, la cual se utilizó durante el estudio.

7. CONCLUSIÓN

La pandemia causada por el SARS-CoV-2 ha supuesto un problema de salud pública global, en gran parte por su rápida extensión y su letalidad en la fase aguda de la infección, y ahora, hay que sumarle la nueva identidad relacionada con el patógeno: el COVID persistente. Este síndrome se compone de la cronicidad de síntomas a nivel multisistémico, siendo el sistema nervioso uno de los objetivos.

El deterioro cognitivo, la fatiga, dolor, ansiedad, depresión, etc. Son algunos de los síntomas que más refieren los pacientes, que conllevan además un detrimento de la calidad de vida y que siguen afectando a la mayoría de los sujetos que han superado la infección con carácter moderado-grave.

Por lo tanto, es necesario seguir investigando sobre esta “segunda pandemia” que nos está acechando, para así poder abarcar dos frentes: por un lado, conocer cómo podría evitarse el desarrollo de COVID persistente y por otro, poder ofrecer a los pacientes afectos del mismo, una atención multidisciplinar, rehabilitadora e individual. En este sentido, es obligado que las autoridades inviertan en la investigación y recursos para este síndrome, para así lograr identificar y corregir los factores de riesgo, y poder ofrecer a aquellos que lo padecen la mejor atención posible.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. COVID-19 Weekly Epidemiological Update.
2. Beig Parikhani A, Bazaz M, Bamehr H, et al. The Inclusive Review on SARS-CoV-2 Biology, Epidemiology, Diagnosis, and Potential Management Options. *Current Microbiology*. 2021;78(4):1099-1114. doi:10.1007/s00284-021-02396-x
3. Emrani J, Ahmed M, Jeffers-Francis L, et al. SARS-COV-2, infection, transmission, transcription, translation, proteins, and treatment: A review. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2021;193:1249-1273. doi:10.1016/j.ijbiomac.2021.10.172
4. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in Immunology*. 2020;41(12):1100-1115. doi:10.1016/j.it.2020.10.004
5. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Published online 2020. doi:10.1016/j.jmii.2020.03.022

6. Yang H, Rao Z. Structural biology of SARS-CoV-2 and implications for therapeutic development. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(11):685-700. doi:10.1038/s41579-021-00630-8
7. Ahirwar R, Gandhi S, Komal K, et al. Biochemical composition, transmission and diagnosis of SARS-CoV-2. *Bioscience Reports*. 2021;41(8). doi:10.1042/BSR20211238
8. Tellier R. COVID-19: The case for aerosol transmission. *Interface Focus*. 2022;12(2). doi:10.1098/rsfs.2021.0072
9. Ehsanifar M. Airborne aerosols particles and COVID-19 transition. *Environmental Research*. 2021;200. doi:10.1016/j.envres.2021.111752
10. Forero Argüello H, Hernández Martínez A, Lobo Moncada D, García Bohórquez DF, Fajardo Rivera JE. Caracterización y fisiopatología del Sars-Cov-2, Revisión de la literatura actual. *Revista Médicas UIS*. 2021;34(2). doi:10.18273/revmed.v34n2-2021006
11. Salian VS, Wright JA, Vedell PT, et al. COVID-19 Transmission, Current Treatment, and Future Therapeutic Strategies. *Molecular Pharmaceutics*. 2021;18(3):754-771. doi:10.1021/acs.molpharmaceut.0c00608
12. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2022;13:204062232210768. doi:10.1177/20406223221076890
13. Nagu P, Parashar A, Behl T, Mehta V. CNS implications of COVID-19: A comprehensive review. *Reviews in the Neurosciences*. 2021;32(2):219-234. doi:10.1515/revneuro-2020-0070
14. Matricardi PM, Dal Negro RW, Nisini R. The first, holistic immunological model of COVID-19: Implications for prevention, diagnosis, and public health measures. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020;31(5):454-470. doi:10.1111/pai.13271
15. Mistry P, Barmania F, Mellet J, et al. SARS-CoV-2 Variants, Vaccines, and Host Immunity. *Frontiers in Immunology*. 2022;12. doi:10.3389/fimmu.2021.809244
16. Chams N, Chams S, Badran R, et al. COVID-19: A Multidisciplinary Review. *Frontiers in Public Health*. 2020;8. doi:10.3389/fpubh.2020.00383
17. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical–therapeutic staging proposal. *Journal of Heart and Lung Transplantation*. 2020;39(5):405-407. doi:10.1016/j.healun.2020.03.012
18. M^a Haro Pérez A, Benito López Vega E., Jiménez Rodríguez M, Ai-Ling García Yu I, Martín Monteagudo S. Impacto de la vacunación frente a la COVID-19 sobre la hospitalización en un hospital de tercer nivel. *Revista Española de Salud Pública*. 2022;96.

19. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J v. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet Infectious Diseases*. Published online December 2021. doi:10.1016/S1473-3099(21)00703-9
20. Sigal LH. What is causing the 'long-hauler' phenomenon after COVID-19? *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2021;88(5):273-278. doi:10.3949/ccjm.88a.21009
21. López-Sampalo A, Rosa Bernal-López M, Gómez-Huelgas R. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. *Revista Clínica Española*. Published online November 2021. doi:10.1016/j.rce.2021.10.003
22. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Guía Clínica para la atención al paciente long COVID / COVID persistente. Published online 2021.
23. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers." *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021;8(5):1073-1085. doi:10.1002/acn3.51350
24. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. doi:10.1016/j.eclinm.2021.101019
25. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in Adults at 6 Months after COVID-19 Infection. *JAMA Network Open*. 2021;4(2). doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0830
26. Raveendran A v., Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2021;15(3):869-875. doi:10.1016/j.dsx.2021.04.007
27. Mackay A. A Paradigm for Post-Covid-19 Fatigue Syndrome Analogous to ME/CFS. *Frontiers in Neurology*. 2021;12. doi:10.3389/fneur.2021.701419
28. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Published online 2021.
29. Centro de coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias, Ministerio Español de Sanidad. *Información Científica-Técnica. Enfermedad Por Coronavirus, COVID-19*. <https://www.aemps.gob.es/https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/vacunasCovid19.htm>
30. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Revista de Neurología*. 2021;72(11):384-396. doi:10.33588/RN.7211.2021230

31. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid - Mechanisms, risk factors, and management. *The BMJ*. 2021;374. doi:10.1136/bmj.n1648
32. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med*. 2021;114(9):428-442. doi:10.1177/01410768211032850
33. Díaz-Salazar S, Olmos JM, Hernández JL, Rodrigo EP. Héctor Basterrechea (1), Benedetta Petitta (1), Carlota Lamadrid (1), Lucía Pedraja (1). *Claudia Gándara-Samperio*. (1). doi:10.1101/2022.03.10.22272197
34. Rodríguez Ledo P, Armenteros del Olmo L, Rodríguez Rodríguez E, Gómez Acebo F. Descripción de los 201 síntomas de la afectación multiorgánica producida en los pacientes afectados por la COVID-19 persistente. *Medicina General y de Familia*. 2021;10(2):60-68. doi:10.24038/mgyf.2021.016
35. Bouza E, Moreno RC, Ramos PDL, et al. Post-covid syndrome: A reflection and opinion paper. *Revista Espanola de Quimioterapia*. 2021;34(4):269-279. doi:10.37201/req/023.2021
36. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2021;11(1). doi:10.1038/s41598-021-95565-8
37. del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term Health Consequences of COVID-19. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;324(17):1723-1724. doi:10.1001/jama.2020.19719
38. Leviner S. Recognizing the Clinical Sequelae of COVID-19 in Adults: COVID-19 Long-Haulers. *Journal for Nurse Practitioners*. 2021;17(8):946-949. doi:10.1016/j.nurpra.2021.05.003
39. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Medical Science Monitor*. 2020;26. doi:10.12659/MSM.928996
40. Ani Nalbandian, Kartik Sehgal, Aakriti Gupta, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*. Published online 2021.
41. Balcom EF, Nath A, Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. doi:10.1093/brain/awab302/6353020
42. Carod-Artal FJ, García-Moncó JC. Epidemiology, pathophysiology, and classification of the neurological symptoms of post-COVID-19 syndrome. *Neurology Perspectives*. 2021;1:S5-S15. doi:10.1016/j.neurop.2021.07.005
43. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on neurodegenerative and neuropsychiatric

- diseases: a delayed pandemic? *Neurologia*. 2020;35(4):245-251. doi:10.1016/j.nrl.2020.04.002
44. Yachou Y, el Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurological Sciences*. 2020;41(10):2657-2669. doi:10.1007/s10072-020-04575-3
 45. Misra S, Kolappa K, Prasad M, et al. Frequency of Neurologic Manifestations in COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Neurology*. Published online October 11, 2021;10.1212/WNL.0000000000012930. doi:10.1212/wnl.0000000000012930
 46. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. *New England Journal of Medicine*. 2020;383(23):2255-2273. doi:10.1056/nejmra2026131
 47. Shimabukuro-Vornhagen A, Gödel P, Subklewe M, et al. Cytokine release syndrome. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2018;6(1). doi:10.1186/s40425-018-0343-9
 48. Hamilton D. *Neuroinflammation: The Brain Is on Fire in a Cytokine Storm*.
 49. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimer's Research and Therapy*. 2020;12(1). doi:10.1186/s13195-020-00640-3
 50. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nature Immunology*. 2022;23(2):210-216. doi:10.1038/s41590-021-01113-x
 51. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, et al. Long COVID syndrome-associated brain fog. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(3):979-984. doi:10.1002/jmv.27404
 52. Poenaru S, Abdallah SJ, Corrales-Medina V, Cowan J. COVID-19 and post-infectious myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a narrative review. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*. 2021;8. doi:10.1177/204993612111009385
 53. Shimohata T. Neuro-COVID-19. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2022;13(1):17-23. doi:10.1111/cen3.12676
 54. Liu YH, Chen Y, Wang QH, et al. One-Year Trajectory of Cognitive Changes in Older Survivors of COVID-19 in Wuhan, China: A Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurol*. Published online March 8, 2022. doi:10.1001/jamaneurol.2022.0461

55. Caballero-Alvarado J, Camacho-Vargas E, Rojas-Sánchez P. Long-term effect of SARS-CoV-2 infection: Post-Covid-19 neurological syndrome. *Revista del Cuerpo Medico Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenjo*. 2021;14(3):404-409. doi:10.35434/RCMHNAAA.2021.143.1284
56. O'Connor RJ, Preston N, Parkin A, et al. The COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale (C19-YRS): Application and psychometric analysis in a post-COVID-19 syndrome cohort. *Journal of Medical Virology*. 2022;94(3):1027-1034. doi:10.1002/jmv.27415
57. Lins L, Carvalho FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Medicine*. 2016;4:205031211667172. doi:10.1177/2050312116671725
58. Sunderland A, Watts K, Baddeley AD, Harris JE. *Subjective Memory Assessment and Test Performance in Elderly Adults 1*. Vol 41.; 1986. <http://geronj.oxfordjournals.org/>
59. De JM, Iglesia LA, Vilches MCO, et al. *The Spanish Version of the Yesavage Abbreviated Questionnaire (GDS) to Screen Depressive Dysfunc-Tions in Patients Older than 65 Years*. Vol 12.; 2002.
60. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. 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). doi:10.1371/journal.pmed.1003773
61. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, et al. Characterising long COVID: A living systematic review. *BMJ Global Health*. 2021;6(9). doi:10.1136/bmjgh-2021-005427

9. ANEXOS

Síntoma	Funcionamiento físico SF-36 en el grupo con síntomas (media $\pm$ DE)	Funcionamiento físico SF-36 en grupo sin síntomas (media $\pm$ DE)	Nivel de significación "p"
Presencia de síntomas persistentes	74,38 $\pm$ 20,16	93 $\pm$ 5,28	0,001
Disnea	68,28 $\pm$ 20,97	88,33 $\pm$ 10,48	0,000
Síntomas ORL	71,18 $\pm$ 22,61	79,80 $\pm$ 17,80	0,029
Problemas para deglución	51,67 $\pm$ 25,98	79,08 $\pm$ 17,79	0,000
Fatiga	70,15 $\pm$ 20,83	86,89 $\pm$ 13,24	0,000
Incontinencia	80,38 $\pm$ 16,73	59,74 $\pm$ 25,19	0,000
Dolor	69,12 $\pm$ 22,20	84,91 $\pm$ 13,14	0,000
Deterioro cognitivo	70,94 $\pm$ 21,68	86,39 $\pm$ 11,56	0,000
Ansiedad	69,60 $\pm$ 22,52	82,74 $\pm$ 15,30	0,000
Depresión	66,31 $\pm$ 22,30	83,21 $\pm$ 15,23	0,000
TEPT	70,50 $\pm$ 22,84	82,02 $\pm$ 15,51	0,002
Problemas comunicación	67,71 $\pm$ 22,28	83,26 $\pm$ 15,50	0,000
Problemas movilidad	60,22 $\pm$ 20,31	81,18 $\pm$ 17,45	0,000
Problemas cuidado personal	48,13 $\pm$ 24,42	81,67 $\pm$ 14,34	0,000
Problemas actividades de la vida diaria	52,31 $\pm$ 20,94	84,30 $\pm$ 12,13	0,000
Problemas rol social	58,60 $\pm$ 21,43	82,13 $\pm$ 16,04	0,000
Palpitaciones	68,29 $\pm$ 21,49	81,83 $\pm$ 17,18	0,000
Mareos/Caídas	64,19 $\pm$ 21,99	81,73 $\pm$ 16,77	0,000
Debilidad	70,10 $\pm$ 21,78	85,94 $\pm$ 12,32	0,000
Problemas para dormir	72,02 $\pm$ 22,22	81,91 $\pm$ 15,83	0,008
Fiebre	40,00 $\pm$ 39,68	77,89 $\pm$ 18,40	0,001
Erupción cutánea	71,05 $\pm$ 21,38	78,06 $\pm$ 19,48	0,162

Tabla 8. Descripción de las medias de la puntuación en "Funcionamiento físico" de la prueba SF-36 en el grupo de pacientes con y sin síntomas al año de la infección, así como el valor "p" que se obtuvo al comparar dichas medias.

Síntoma	Limitación física SF-36 en grupo con síntomas (media ± DE)	Limitación física SF-36 en grupo sin síntomas (media ± DE)	Nivel de significación "p"
Presencia de síntomas persistentes	56,44 ± 38,24	96,67 ± 8,80	0,000
Disnea	46,48 ± 36,70	82,29 ± 30,05	0,000
Síntomas ORL	48,03 ± 38,72	68,92 ± 36,27	0,006
Problemas para deglución	11,11 ± 18,16	66,26 ± 36,33	0,000
Fatiga	44,78 ± 36,03	87,22 ± 25,35	0,000
Incontinencia	31,58 ± 39,83	68,01 ± 35,04	0,000
Dolor	42,98 ± 37,72	81,36 ± 27,73	0,000
Deterioro cognitivo	46,74 ± 38,08	86,05 ± 23,34	0,000
Ansiedad	40,50 ± 36,38	79,03 ± 30,43	0,000
Depresión	33,33 ± 33,89	78,93 ± 29,68	0,000
TEPT	44,50 ± 40,18	75,81 ± 30,36	0,000
Problemas comunicación	41,85 ± 21,12	75,76 ± 32,22	0,000
Problemas movilidad	29,35 ± 28,85	70,22 ± 35,93	0,000
Problemas cuidado personal	12,50 ± 27,39	70,05 ± 33,37	0,000
Problemas actividades de la vida diaria	14,42 ± 23,64	76,16 ± 19,18	0,000
Problemas rol social	22,00 ± 30,03	73,26 ± 32,30	0,000
Palpitaciones	37,80 ± 36,28	75,70 ± 32,17	0,000
Mareos/Caídas	36,29 ± 36,42	71,60 ± 34,04	0,000
Debilidad	45,31 ± 37,76	83,85 ± 20,04	0,000
Problemas para dormir	47,81 ± 40,44	76,36 ± 29,82	0,000
Fiebre	0,00 ± 0,00	63,53 ± 37,35	0,004
Erupción cutánea	38,16 ± 37,61	66,67 ± 36,74	0,003

Tabla 9. Descripción de las medias de la puntuación en "Limitación física" de la prueba SF-36 en el grupo de pacientes con y sin síntomas al año de la infección, así como el valor "p" que se obtuvo al comparar dichas medias.

Síntoma	Dolor Corporal SF-36 en grupo con síntomas (media ± DE)	Dolor Corporal SF-36 en grupo sin síntomas (media ± DE)	Nivel de significación "p"
Presencia de síntomas persistentes	69,72 ± 28,84	92,50 ± 14,42	0,003
Disnea	62,70 ± 28,95	86,20 ± 21,41	0,000
Síntomas ORL	64,87 ± 28,80	76,82 ± 27,50	0,034
Problemas para deglución	46,39 ± 16,61	75,07 ± 27,93	0,003
Fatiga	62,35 ± 29,09	88,28 ± 18,79	0,000
Incontinencia	52,11 ± 27,97	76,99 ± 26,71	0,000
Dolor	57,15 ± 26,21	88,95 ± 19,54	0,000
Deterioro cognitivo	64,17 ± 30,10	86,57 ± 18,74	0,000
Ansiedad	62,75 ± 27,20	80,84 ± 26,91	0,001
Depresión	57,20 ± 25,31	82,11 ± 26,08	0,000
TEPT	60,10 ± 29,43	83,02 ± 23,10	0,000
Problemas comunicación	61,30 ± 26,42	80,76 ± 27,12	0,000
Problemas movilidad	56,20 ± 29,08	77,05 ± 26,74	0,001
Problemas cuidado personal	39,84 ± 27,94	78,26 ± 24,61	0,000
Problemas actividades de la vida diaria	42,40 ± 22,52	81,95 ± 23,16	0,000
Problemas rol social	54,40 ± 28,11	78,05 ± 26,34	0,000
Palpitaciones	55,37 ± 26,67	82,82 ± 24,33	0,000
Mareos/Caídas	50,24 ± 25,66	81,39 ± 24,49	0,000
Debilidad	61,17 ± 28,04	88,23 ± 20,56	0,000
Problemas para dormir	64,52 ± 28,54	81,32 ± 25,81	0,001
Fiebre	37,51 ± 28,83	73,74 ± 27,89	0,029
Erupción cutánea	60,26 ± 31,27	75,32 ± 27,25	0,035

Tabla 10. Descripción de las medias de la puntuación en "Dolor Corporal" de la prueba SF-36 en el grupo de pacientes con y sin síntomas al año de la infección, así como el valor "p" que se obtuvo al comparar dichas medias.

Síntoma	Rol Social SF-36 en grupo con síntomas (media ± DE)	Rol Social SF-36 en grupo sin síntomas (media ± DE)	Nivel de significación "p"
Presencia de síntomas persistentes	74,87 ± 19,14	92,50 ± 11,38	0,001
Disnea	59,34 ± 18,49	87,76 ± 14,70	0,000
Síntomas ORL	72,37 ± 19,96	79,73 ± 18,47	0,055
Problemas para deglución	56,94 ± 18,87	79,00 ± 18,29	0,001
Fatiga	69,78 ± 18,61	88,33 ± 14,20	0,000
Incontinencia	67,76 ± 20,55	79,17 ± 18,46	0,018
Dolor	70,39 ± 19,85	84,32 ± 15,81	0,000
Deterioro cognitivo	70,11 ± 19,44	88,66 ± 12,14	0,000
Ansiedad	67,00 ± 18,52	85,48 ± 15,55	0,000
Depresión	62,80 ± 15,98	85,89 ± 15,48	0,000
TEPT	69,00 ± 20,08	83,87 ± 15,74	0,000
Problemas comunicación	67,12 ± 20,64	84,28 ± 14,60	0,000
Problemas movilidad	67,39 ± 20,90	79,78 ± 18,03	0,005
Problemas cuidado personal	60,94 ± 21,83	79,95 ± 17,44	0,000
Problemas actividades de la vida diaria	58,17 ± 18,35	82,99 ± 15,45	0,000
Problemas rol social	58,00 ± 18,00	82,76 ± 15,75	0,000
Palpitaciones	66,16 ± 19,61	83,63 ± 15,89	0,000
Mareos/Caídas	64,92 ± 20,26	81,94 ± 16,65	0,000
Debilidad	71,68 ± 19,95	84,64 ± 15,23	0,000
Problemas para dormir	71,71 ± 20,12	82,65 ± 16,56	0,002
Fiebre	45,83 ± 19,09	78,10 ± 18,57	0,096
Erupción cutánea	69,74 ± 21,37	78,76 ± 18,50	0,62

Tabla 11. Descripción de las medias de la puntuación en "Rol Social" de la prueba SF-36 en el grupo de pacientes con y sin síntomas al año de la infección, así como el valor "p" que se obtuvo al comparar dichas medias.

Síntoma	Salud Mental SF-36 en grupo con síntomas (media ± DE)	Salud Mental SF-36 en grupo sin síntomas (media ± DE)	Nivel de significación "p"
Presencia de síntomas persistentes	71,67 ± 20,47	84,80 ± 15,58	0,019
Disnea	70,31 ± 21,21	77,58 ± 18,50	0,061
Síntomas ORL	69,37 ± 22,69	75,51 ± 18,83	0,131
Problemas para deglución	52,44 ± 24,20	75,26 ± 19,02	0,001
Fatiga	68,90 ± 20,93	80,18 ± 17,54	0,004
Incontinencia	64,00 ± 26,93	75,35 ± 18,30	0,026
Dolor	68,77 ± 20,89	78,25 ± 18,73	0,013
Deterioro cognitivo	68,23 ± 21,08	81,77 ± 16,05	0,000
Ansiedad	61,92 ± 21,38	82,71 ± 13,74	0,000
Depresión	59,52 ± 20,28	81,77 ± 15,24	0,000
TEPT	65,92 ± 24,30	79,48 ± 13,94	0,000
Problemas comunicación	65,91 ± 21,79	78,67 ± 17,59	0,000
Problemas movilidad	69,39 ± 25,66	74,47 ± 18,75	0,287
Problemas cuidado personal	66,75 ± 24,47	74,54 ± 19,48	0,157
Problemas actividades de la vida diaria	58,15 ± 24,43	78,05 ± 16,47	0,000
Problemas rol social	58,08 ± 23,94	77,84 ± 16,89	0,000
Palpitaciones	65,27 ± 23,76	78,14 ± 16,48	0,001
Mareos/Caídas	65,94 ± 21,41	76,30 ± 19,27	0,015
Debilidad	71,06 ± 20,70	76,58 ± 19,60	0,156
Problemas para dormir	68,00 ± 21,41	79,05 ± 17,64	0,004
Fiebre	38,67 ± 16,17	74,39 ± 19,63	0,057
Erupción cutánea	70,95 ± 22,46	73,94 ± 19,96	0,562

Tabla 12. Descripción de las medias de la puntuación en "Salud Mental" de la prueba SF-36 en el grupo de pacientes con y sin síntomas al año de la infección, así como el valor "p" que se obtuvo al comparar dichas medias.

Síntoma	Emocional SF-36 en grupo con síntomas (media ± DE)	Limitación Emocional SF-36 en grupo sin síntomas (media ± DE)	Nivel de significación "p"
Presencia de síntomas persistentes	87,37 ± 39,52	97,78 ± 8,60	0,313
Disnea	87,71 ± 43,34	90,17 ± 26,85	0,729
Síntomas ORL	84,21 ± 31,71	91,10 ± 39,52	0,354
Problemas para deglución	59,26 ± 49,38	91,34 ± 34,92	0,012
Fatiga	86,76 ± 44,88	91,74 ± 20,65	0,488
Incontinencia	75,44 ± 41,34	91,48 ± 35,75	0,086
Dolor	85,03 ± 47,08	92,63 ± 22,21	0,279
Deterioro cognitivo	85,91 ± 44,50	93,33 ± 19,68	0,305
Ansiedad	79,49 ± 53,02	96,24 ± 10,62	0,017
Depresión	77,65 ± 55,98	95,43 ± 15,03	0,013
TEPT	84,16 ± 50,08	92,48 ± 21,27	0,239
Problemas comunicación	84,05 ± 51,48	92,04 ± 21,98	0,264
Problemas movilidad	84,07 ± 29,93	89,98 ± 38,74	0,498
Problemas cuidado personal	75,00 ± 41,28	91,06 ± 36,02	0,109
Problemas actividades de la vida diaria	66,67 ± 42,17	95,44 ± 32,79	0,000
Problemas rol social	70,67 ± 40,07	93,96 ± 34,67	0,000
Palpitaciones	84,87 ± 53,69	91,01 ± 22,71	0,001
Mareos/Caídas	81,71 ± 61,92	91,46 ± 20,98	0,214
Debilidad	85,10 ± 45,90	93,64 ± 19,39	0,229
Problemas para dormir	85,61 ± 47,10	92,03 ± 22,46	0,362
Fiebre	66,67 ± 57,74	89,37 ± 36,54	0,297
Erupción cutánea	68,15 ± 37,93	92,97 ± 35,62	0,007

Tabla 13. Descripción de las medias de la puntuación en "Limitación Emocional" de la prueba SF-36 en el grupo de pacientes con y sin síntomas al año de la infección, así como el valor "p" que se obtuvo al comparar dichas medias.

Síntoma	Vitalidad, Energía y Fatiga SF-36 en grupo con síntomas (media ± DE)	Vitalidad, Energía y Fatiga SF-36 en grupo sin síntomas (media ± DE)	Nivel de significación "p"
Presencia de síntomas persistentes	56,18 ± 21,99	79,33 ± 12,80	0,000
Disnea	50,61 ± 22,06	70,83 ± 17,15	0,000
Síntomas ORL	53,68 ± 24,51	62,15 ± 20,83	0,058
Problemas para deglución	26,11 ± 16,91	62,17 ± 20,45	0,000
Fatiga	53,21 ± 22,10	68,31 ± 19,84	0,000
Incontinencia	49,47 ± 25,16	61,28 ± 21,39	0,036
Dolor	50,44 ± 20,75	68,44 ± 20,42	0,000
Deterioro cognitivo	52,59 ± 22,50	70,00 ± 17,56	0,305
Ansiedad	46,60 ± 21,15	69,50 ± 17,77	0,000
Depresión	43,33 ± 19,08	68,84 ± 18,52	0,000
TEPT	51,00 ± 23,41	65,95 ± 19,27	0,000
Problemas comunicación	47,04 ± 21,40	67,80 ± 18,98	0,000
Problemas movilidad	50,22 ± 24,70	61,62 ± 21,29	0,029
Problemas cuidado personal	35,31 ± 24,93	63,27 ± 19,37	0,000
Problemas actividades de la vida diaria	36,73 ± 20,25	66,09 ± 18,23	0,000
Problemas rol social	39,36 ± 23,43	65,00 ± 18,60	0,000
Palpitaciones	50,37 ± 23,83	64,42 ± 19,94	0,001
Mareos/Caídas	43,23 ± 22,08	65,42 ± 19,37	0,000
Debilidad	51,88 ± 23,09	69,15 ± 17,22	0,000
Problemas para dormir	52,79 ± 22,81	66,00 ± 20,03	0,002
Fiebre	20,00 ± 13,23	60,36 ± 21,64	0,002
Erupción cutánea	50,00 ± 24,89	61,17 ± 21,51	0,047

Tabla 14. Descripción de las medias de la puntuación en "Vitalidad, energía y fatiga" de la prueba SF-36 en el grupo de pacientes con y sin síntomas al año de la infección, así como el valor "p" que se obtuvo al comparar dichas medias.

Síntoma	Percepción General de Salud SF-36 en grupo con síntomas (media ± DE)	Percepción General de Salud SF-36 en grupo sin síntomas (media ± DE)	Nivel de significación "p"
Presencia de síntomas persistentes	60,46 ± 22,78	82,00 ± 16,23	0,001
Disnea	56,72 ± 21,97	72,19 ± 21,90	0,000
Síntomas ORL	57,11 ± 23,87	66,55 ± 22,27	0,040
Problemas para deglución	31,67 ± 13,23	66,12 ± 21,76	0,000
Fatiga	56,27 ± 22,47	73,89 ± 20,14	0,000
Incontinencia	51,05 ± 23,84	65,86 ± 22,32	0,010
Dolor	56,14 ± 21,46	70,82 ± 22,64	0,001
Deterioro cognitivo	55,36 ± 23,50	76,16 ± 15,81	0,000
Ansiedad	50,30 ± 22,91	73,87 ± 17,38	0,000
Depresión	46,19 ± 20,48	73,65 ± 18,08	0,000
TEPT	54,70 ± 24,85	70,32 ± 19,20	0,000
Problemas comunicación	50,98 ± 23,18	71,97 ± 18,97	0,000
Problemas movilidad	51,74 ± 19,16	66,35 ± 23,24	0,006
Problemas cuidado personal	41,25 ± 17,84	67,03 ± 21,92	0,000
Problemas actividades de la vida diaria	41,92 ± 18,33	69,83 ± 20,46	0,000
Problemas rol social	41,40 ± 19,97	69,66 ± 20,01	0,000
Palpitaciones	53,17 ± 24,89	69,23 ± 20,01	0,000
Mareos/Caídas	49,68 ± 20,89	68,58 ± 21,91	0,000
Debilidad	55,78 ± 23,49	73,44 ± 18,57	0,000
Problemas para dormir	56,58 ± 22,38	70,36 ± 22,00	0,001
Fiebre	30,00 ± 8,66	64,27 ± 22,76	0,011
Erupción cutánea	56,84 ± 26,36	64,68 ± 22,37	0,180

Tabla 15. Descripción de las medias de la puntuación en "Percepción General de Salud" de la prueba SF-36 en el grupo de pacientes con y sin síntomas al año de la infección, así como el valor "p" que se obtuvo al comparar dichas medias