FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Incidencia y características de la COVID persistente en pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2

Incidence and characteristics of long COVID in SARS-CoV-2 hospitalized patients

Autora: Elena Mª Arroyo Iglesias

Directora: Mª Carmen Fariñas Álvarez

Codirector: Francisco Arnaiz de las Revillas Almajano

Santander, 31 de mayo de 2022

ÍNDICE

RESUMEN ***1***

ABSTRACT ***2***

I. INTRODUCCIÓN ***3***

1. La infección por COVID-19 ..... *4*

1.1. Afectación pulmonar 7

1.2. Alteraciones hematológicas 8

1.3. Afectación renal 10

1.4. Alteraciones cardíacas 10

1.5. Alteraciones en el sistema nervioso 10

1.6. Alteraciones digestivas 11

1.7. Afectación del sistema endocrino 11

1.8. Afectación musculoesquelética 11

1.9. Salud mental 11

2. Respuesta inmunológica en la infección por COVID-19 ..... *12*

3. Neumonía por COVID-19 ..... *13*

4. Síndrome post-COVID-19 ..... *18*

4.1. Definición del síndrome post-COVID-19 22

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS ***32***

1. Hipótesis *33*

2. Objetivos *33*

III. MATERIAL Y MÉTODOS ***34***

1. Diseño del estudio *35*

2. Ámbito de estudio *35*

3. Población de estudio *35*

3.1. Criterios de inclusión 35

3.2. Criterios de exclusión 35

4. Definiciones del estudio *35*

5. Variables del estudio *36*

6. Análisis estadístico de los datos *37*

7. Consideraciones éticas *37*

IV. RESULTADOS 38

1. Descripción de la población 39

1.1. Comorbilidades 39

1.2. Situación clínica en el momento del ingreso 40

1.3. Parámetros analíticos 40

1.4. PaO_2/FiO_2 y estancia en UCI 41

1.5. Evolución y estancia hospitalaria 42

1.6. Tratamiento farmacológico 42

2. Seguimiento y síntomas tras el alta hospitalaria 42

3. Pacientes con COVID persistente 44

3.1. Comorbilidades en los pacientes con COVID persistente 44

3.2. Situación clínica durante el ingreso hospitalario en los pacientes con COVID persistente 45

3.3. Parámetros analíticos en los pacientes con COVID persistente 45

3.4. PaO_2/FiO_2 en los pacientes con COVID persistente 46

3.5. Evolución y estancia hospitalaria 47

3.6. Tratamiento farmacológico 47

4. Características clínicas y analíticas durante el ingreso por COVID-19 en relación con la presencia de COVID persistente 48

V. DISCUSIÓN 49

VI. CONCLUSIONES 53

VII. AGRADECIMIENTOS 55

VIII. BIBLIOGRAFÍA 57

ANEXOS 61

Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos 62

Anexo 2. Comunicación aceptada para presentar como poster en el Congreso SEIMC 2022 (Granada 2-5 junio de 2022) 64

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la muestra estudiada 6

Tabla 2. Definición de Berlín del síndrome de distrés respiratorio agudo 7

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio en el seguimiento de los pacientes dados de alta..... 9

Tabla 4. Clasificación de los hallazgos de la COVID-19 en la radiografía de tórax 14

Tabla 5. Clasificación de los hallazgos de la COVID-19 en la TC de tórax..... 16

Tabla 6. Características demográficas y clínicas de los participantes en el estudio realizado en Ankara 20

Tabla 7. Características demográficas de los participantes del estudio Delphi 23

Tabla 8. Dominios de la encuesta en estudio para la definición de caso clínico post-COVID con el método Delphi 25

Tabla 9. Puntuación para cada dominio/valor en las rondas 1 y 2 del consenso Delphi para la definición de caso de síndrome post-COVID (I)..... 26

Tabla 10. Puntuación para cada dominio/valor en las rondas 1 y 2 del consenso Delphi para la definición de caso de síndrome post-COVID (II)..... 27

Tabla 11. Puntuación para cada dominio/valor en las rondas 1 y 2 del consenso Delphi para la definición de caso de síndrome post-COVID (III)..... 28

Tabla 12. Puntuación para cada dominio/valor en las rondas 1 y 2 del consenso Delphi para la definición de caso de síndrome post-COVID (IV) 29

Tabla 13. Puntuación para cada dominio/valor en las rondas 1 y 2 del consenso Delphi para la definición de caso de síndrome post-COVID (V) 30

Tabla 14. Características sociodemográficas y comorbilidades 39

Tabla 15. CURB65 y situación clínica en el momento del ingreso..... 40

Tabla 16. Parámetros analíticos 41

Tabla 17. PaFi (PaO_2/FiO_2) 41

Tabla 18. Días de estancia hospitalaria 42

Tabla 19.Tratamiento farmacológico recibido 42

Tabla 20. Seguimiento tras el alta hospitalaria 43

Tabla 21. Sintomatología persistente en el total de los pacientes 43

Tabla 22. Características sociodemográficas y comorbilidades en los pacientes con COVID persistente 44

Tabla 23. CURB65 y situación clínica en el momento del ingreso en los pacientes con COVID persistente 45

Tabla 24. Parámetros analíticos en los pacientes con COVID persistente 46

Tabla 25. PaFi (PaO_2/FiO_2) en los pacientes con COVID persistente 46

Tabla 26. Días de estancia hospitalaria en los pacientes con COVID persistente 47

Tabla 27. Tratamiento farmacológico recibido en los pacientes con COVID persistente 47

Tabla 28. Características clínicas y analíticas durante el ingreso por COVID-19 en relación con la presencia de COVID persistente 48

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Síntomas relacionados con la COVID-19 5

Figura 2. Respuesta inmunológica durante la infección por COVID-19 13

Figura 3. Hallazgos típicos en la neumonía por COVID-19 15

Figura 4. Hallazgos atípicos en neumonía por COVID-19 15

Figura 5. Hallazgos típicos en TC en neumonía por COVID-19 17

Figura 6. Porcentaje de síntomas persistentes en los supervivientes de COVID-19 del estudio realizado en Ankara 21

Figura 7. Distribución de los participantes del consenso Delphi 24

Figura 8. Proceso de estudio con el método Delphi para la definición de caso clínico post-COVID 24

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **HUMV:** Hospital Universitario Marqués de Valdecilla.
- **IOT:** Intubación orotraqueal.
- **IRA:** Insuficiencia Renal Aguda.
- **LDH:** Lactato deshidrogenasa.
- **MCP-1:** Proteína quimioatrayente de monocitos -1.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PFP:** Pruebas de función pulmonar.
- **PaO_2/FiO_2:** Presión arterial de oxígeno/ Fracción inspirada de oxígeno
- **PCR:** Reacción en cadena de la polimerasa.
- **React-2**: "Real-time Assessment of Community Transmission".
- **RM**: Resonancia Magnética.
- **SDRA**: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo.
- **SEIMC**: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.
- **SRIS**: Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica.
- **TC**: Tomografía Computarizada.
- **TGF-β:** Factor de Crecimiento Transformante Beta.
- **TNF-α**: Factor de Necrosis Tumoral α.
- **TSH**: Hormona estimulante del tiroides.
- **UCI**: Unidad de Cuidados Intensivos.
- **VHB**: Virus de la hepatitis B.

RESUMEN

Introducción y objetivos: El objetivo del estudio fue analizar la incidencia de la COVID persistente entre los 100 primeros pacientes ingresados en el hospital debido a la infección por SARS-CoV-2 así como su asociación con la gravedad del ingreso.

Material y Métodos: Estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron los primeros 100 pacientes que ingresaron en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por COVID-19 desde el 1 al 20 de marzo de 2020, y que se siguieron hasta el 31 de enero de 2022. Se analizaron las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de COVID persistente, así como su relación con distintas escalas de gravedad (CURB65) y parámetros analíticos durante su ingreso hospitalario.

Resultados: De los 100 pacientes incluidos, 20 fallecieron durante el ingreso y en 2 no fue posible el seguimiento, por lo que solo 78 pacientes fueron analizados. De los 78 pacientes, el 65,8% eran varones (52/78) y la media de la edad fue de 61,2 años ±14,9 años. Se siguió a todos los pacientes durante 22 meses. El 41% (32/78) de los pacientes incluidos presentaron sintomatología persistente. Los síntomas tuvieron una duración media de 11,6 meses ±7,9 meses desde el ingreso hospitalario. El 21,5% (17/78); de los pacientes presentó astenia persistente, el 16,5% (13/78) trastornos del ánimo; el 12,7% (10/78) dificultad para concentrarse; el 12,7% (10/78) dolor en el tórax o en el epigastrio; el 10,1% (8/78) cefalea, el 7,6% (6/78) palpitaciones, el 7,6% (6/78) insomnio, 4 pacientes presentaron diarrea, 2 tos persistente y 1 paciente presentó febrícula persistente. Los pacientes con COVID persistente presentaron una PO_2 (mmHg)/FiO_2 de 193,2±89,6 y los que no presentaron sintomatología persistente 296,1±142,24 (p=0,04).

Conclusiones: Más de una tercera parte de los pacientes ingresaron por una infección por SARS-CoV-2 presentaron sintomatología persistente. La sintomatología tuvo una duración media cercana a los 12 meses. La astenia persistente y los trastornos de ánimo fueron los síntomas más comunes. Los pacientes con COVID persistente presentaron una peor PO_2/FiO_2 (mmHg) durante el ingreso hospitalario.

Palabras clave: COVID-19, síntomas persistentes, COVID persistente, síndrome

ABSTRACT

Introduction and objectives: The aim of the study was to analyse the incidence of long COVID in the first 100 patients admitted due to SARS-CoV-2 infection, as well as its association with the severity of hospitalization.

Material and Methods: Prospective cohort study that included the first 100 patients admitted at the Infectious Disease Service of the Marqués de Valdecilla University Hospital due to COVID-19 since March 1st to 20th, 2020, with a follow-up until January 31st, 2022. The epidemiological and clinical characteristics of patients diagnosed with long COVID were analyzed, as well as the connection to the different severity scales (CURB65) and analytical parameters during their hospital stay.

Results: Of the 100 patients included, 20 died during hospitalization and a follow-up was not possible in 2 cases, so only 78 patients were analyzed. 65.8% of the patients included were male (52/78) and the mean age was 61.2 years ± 14.9 years. All patients were followed up for 22 months. 41% (32/78) of the included patients had persistent symptoms. Symptoms lasted an average of 11.6 months ±7.9 months from hospital admission. 21.5% (17/78); of the patients presented persistent asthenia, 16.5% (13/78) mood disorders; 12.7% (10/78) difficulty concentrating; 12.7% (10/78) chest pain or epigastrium pain; 10.1% (8/78) headache, 7.6% (6/78) palpitations, 7.6% (6/78) insomnia, 4 patients had diarrhea, 2 patients had persistent cough and 1 patient had persistent low-grade fever. Patients with long COVID presented a PO_2 (mmHg)/FiO_2 of 193.2±89.6 and those without persistent symptoms 296.1±142.24 (p=0.04).

Conclusions: More than a third of the patients hospitalized due to SARS-CoV-2 infection presented persistent symptoms. The symptomatology had an average duration close to 12 months. Persistent asthenia and mood disorders were the most common symptoms. Patients with long COVID had worse PO_2/FiO_2 (mmHg) during hospital stay.

Key words: COVID-19, persistent symptoms, long COVID, syndrome

I. INTRODUCCIÓN

1. La infección por COVID-19

En enero de 2020, tras una serie de casos de neumonía de etiología desconocida detectados en diciembre de 2019 en Wuhan, una nueva variante de coronavirus se aisló por primera vez en China. Este virus, denominado SARS-CoV-2, fue determinado responsable del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus. La Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró el 30 de enero que el brote aparecido en China era de importancia internacional, y que podría llegar a afectar a todos los países, principalmente a aquellos con sistemas sanitarios más vulnerables. El 11 de marzo de 2020, la OMS declaró oficialmente la pandemia. Actualmente, la enfermedad por coronavirus de 2019 se ha extendido por todo el mundo logrando golpear todos los rincones del planeta. Además, su capacidad de mutar, lo ha convertido en una amenaza aún mayor (1-3).

Desde el comienzo de la pandemia, el enfoque principal se ha centrado en el tratamiento agudo de los síntomas, con el objetivo de resolver precozmente la fase aguda de la infección, y de este modo, disminuir su mortalidad. Sin embargo, se ha observado la persistencia de sintomatología una vez resuelto el cuadro agudo, responsable de una alta morbimortalidad tras la resolución de la infección, de la que apenas existe información y que requiere cuidados posteriores (4).

El 21 de abril de 2020, coincidiendo con el descenso de los contagios y el control de la primera ola, el Hospital Universitario Agostino Gemelli IRCCS en Roma (Italia), estableció un servicio ambulatorio para los pacientes dados de alta que habían superado la infección aguda por COVID-19. Se siguieron aquellos pacientes que cumplían los criterios de la OMS para la interrupción de la cuarentena en aquel momento. Estos criterios eran: ausencia de fiebre durante 3 días consecutivos, mejoría de otros síntomas y 2 test RT-PCR con resultado negativo con 24 horas de diferencia (5).

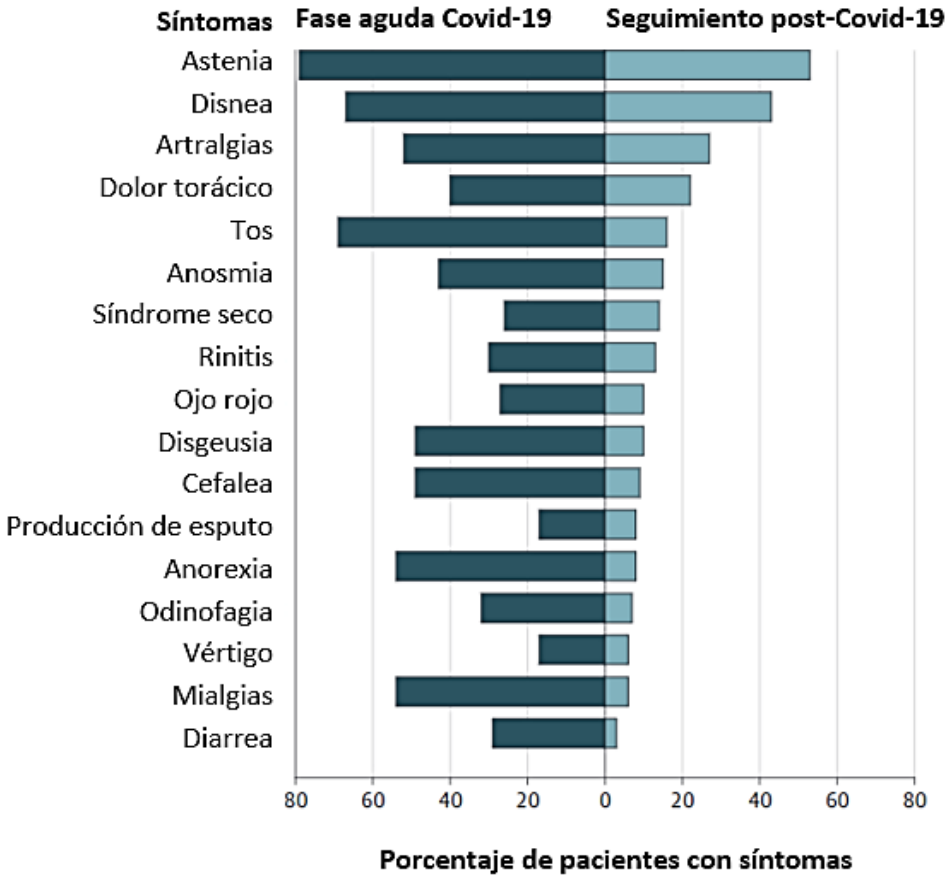
Se estudiaron las características clínicas de los pacientes y se les pidió que relataran retrospectivamente la presencia o ausencia de síntomas durante la fase aguda de la COVID-19 y si cada síntoma persistía en el momento de la visita. En la figura 1 se muestra que una alta proporción de personas refirieron astenia (53,1%), disnea (43,4%), artralgias (27,3%) y dolor torácico (21,7%) (5).

Desde el 21 de abril al 29 de mayo de 2020 el estudio incluyó un total de 143 pacientes. La media de la edad fue de 56,5 años (rango, 19-84 años) y 53 (37%) eran mujeres. La duración media de la estancia hospitalaria fue de 13,5 días y, durante la hospitalización, el 72,7% desarrollaron neumonía intersticial. Además, 21 pacientes (15%) recibieron ventilación no invasiva y 7 pacientes (5%) recibieron ventilación invasiva. Las características de la población de pacientes estudiada se encuentran resumidas en la tabla 1 (5).

Tras el alta hospitalaria, los pacientes fueron evaluados de manera ambulatoria una media de 60,3 ± 13,6 días después de la aparición del primer síntoma de COVID-19 (5).

En el momento de la primera visita ninguno de los pacientes presentaba síntomas de enfermedad aguda, pero solamente 18 (12,6%) estaban completamente libres de cualquier síntoma relacionado con la COVID-19. El 32% de los pacientes presentaban 1 o 2 síntomas y el 55% presentaba 3 o más. En conclusión, el 87,4% continuaban presentando al menos 1 síntoma relacionado con la COVID-19 (5).

Figura 1. Síntomas relacionados con la COVID-19



Fuente. Adaptación de: Carfi et al. (5)

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de la muestra estudiada

Características	Media (DE)
Edad	56,5 (14,6)
Índice de masa corporal [a]	26,3 (4,4)
Sexo	**n (%)**
Sexo femenino	53 (37,1%)
Vacunación	**n (%)**
Gripe estacional	32 (22,4%)
Neumococo	13 (9,1%)
Diagnósticos	**n (%)**
Cardiopatía crónica	7 (4,9%)
Fibrilación auricular	4 (2,8%)
Insuficiencia cardíaca	4 (2,8%)
Accidente cerebrovascular	2 (1,4%)
Hipertensión	50 (35%)
Diabetes	10 (7%)
Insuficiencia renal	3 (2,1%)
Enfermedad tiroidea	26 (18,2%)
EPOC	13 (9,1%)
Cáncer activo	5 (3,5%)
Trastornos inmunitarios	16 (11,2%)
Hábito tabáquico	**n (%)**
No	63 (44,1%)
Activo	15 (10,5%)
Exfumador	65 (45,4%)
Características de la fase aguda de COVID-19	**n (%)**
Diagnóstico de neumonía	104 (72,7%)
Ingreso en UCI	18 (12,6%)

Necesidad de soporte de oxígeno	n (%)
Oxigenoterapia	77 (53,8%)
Ventilación	
No invasiva	21 (14,7%)
Mecánica	7 (4,9%)
Tratamientos farmacológicos durante la fase aguda de COVID-19	**n (%)**
Antirretrovirales	102 (71,3%)
Hidroxicloroquina	104 (72,7%)
Azitromicina	59 (41,3%)
Anti-IL-6 (tocilizumab)	44 (30,8%)
Duración de la estancia hospitalaria	**Media (DE)**
Días de estancia	13,5 (9,7)
Seguimiento posterior tras infección aguda por COVID-19	**Media (DE)**
Días desde el inicio de los síntomas	60,3 (13,6)
Días desde el alta	36,1 (12,9)
Síntomas persistentes	**n (%)**
Ninguno	18 (12,6%)
1 o 2	46 (32,2%)
≥ 3	79 (55,2%)
Deterioro de la calidad de vida	**n (%) [b]**
Medido con escala EuroQol	63 (44,1%)

[a] Calculado como el peso en kilogramos dividido por la altura en metros al cuadrado.
[b] La calidad de vida se evaluó con la escala EuroQol.

Fuente. Adaptación de: Carfi et al. (5)

La infección por SARS-CoV-2 puede ocasionar una enfermedad leve, moderada o grave. En el caso del COVID grave, sus manifestaciones principales consisten en una neumonía vírica asociada a un síndrome de distrés respiratorio grave. Para realizar el diagnóstico de SDRA por COVID-19 es necesario que se confirme la infección aguda por el virus junto con el cumplimiento de los criterios diagnósticos de SDRA de la definición de Berlín (6). Por un lado, la infección aguda por COVID-19 se puede confirmar con la detección de RNA viral mediante RT- PCR en una muestra obtenida de la nasofaringe, y, por otro lado,

también puede confirmarse con una prueba de antígenos positiva junto con una historia epidemiológica y una historia de síntomas compatibles (6).

La definición de Berlín hace referencia a una insuficiencia respiratoria hipoxémica que comienza de forma aguda en los siguientes 7 días a la aparición de la clínica inicial, o, a una insuficiencia respiratoria hipoxémica que aparece en el contexto de un empeoramiento de los síntomas respiratorios preexistentes o en relación con la aparición de síntomas nuevos. Además, la definición indica que, a nivel pulmonar, debe observarse un infiltrado intersticial bilateral demostrado con técnica de imagen. Y finalmente, la insuficiencia respiratoria no debe de poder ser explicada por otras causas, como por ejemplo, por una sobrecarga de fluidos o como consecuencia de una insuficiencia cardíaca (7). En la tabla 2 se describen los criterios de Berlín.

Tabla 2. Definición de Berlín del síndrome de distrés respiratorio agudo

Síndrome de distrés respiratorio agudo	
Tiempo de evolución	Insuficiencia respiratoria hipoxémica que comienza: - 1 semana tras el comienzo de la clínica inicial. - Tras empeoramiento agudo de los síntomas preexistentes o aparición de síntomas nuevos que agravan la situación del paciente.
Técnica de imagen	Infiltrados bilaterales no explicados completamente por derrames, atelectasias o nódulos. Observado en radiografía de tórax o TC de tórax.
Origen del edema	Insuficiencia respiratoria no explicada completamente por insuficiencia cardíaca o por sobrecarga de fluidos. Precisa evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para descartar edema intersticial si no existen otros factores de riesgo.
Índice de Oxigenación	**Leve**: 200 mmHg < $PaO_2/FiO_2 \leq$ 300 mmHg, con PEEP/CPAP ≥ 5 cmH_2O **Moderado:** 100 mmHg < $PaO_2/FiO_2 \leq$ 200 mmHg, con PEEP ≥ 5 cmH_2O **Grave**: $PaO_2/FiO_2 \leq$ 100mmHg, con PEEP ≥ 5 cmH_2O

Fuente. Adaptación de: The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition (7)

1.1. Afectación pulmonar

Los pulmones son los órganos que con mayor probabilidad pueden sufrir lesiones graves debido a la COVID-19. De forma más específica, el SDRA por COVID-19, en su fase más aguda, se caracteriza por causar daño alveolar difuso al generar membranas hialinas alrededor de los alveolos. Posteriormente, da origen a un edema intersticial bilateral y, finalmente, induce la proliferación de fibroblastos, cuya consecuencia es la aparición de fibrosis pulmonar (8-9).

Se ha detectado afectación pulmonar en imágenes de tomografía computarizada (TC) y alteraciones persistentes en pruebas de función pulmonar (PFP) incluso en pacientes que superaron la enfermedad con síntomas leves (5,10-11). También, se ha identificado un empeoramiento de la función pulmonar (anomalías restrictivas, capacidad de difusión reducida, obstrucción de vías respiratorias) tanto de manera temprana como tardía (desde la semana 2 hasta la semana 12 tras el alta). Sin embargo, la complicación pulmonar más grave que ocasiona el COVID-19 sigue siendo la fibrosis pulmonar, que, además, puede aparecer independientemente de la gravedad de la enfermedad aguda (12).

En un estudio realizado con pacientes dados de alta en el Hospital Papa Giovanni XXIII, en Bérgamo (Italia), 228 pacientes (29,8%) seguían presentando disnea tras varias semanas del alta hospitalaria (52 disnea moderada-grave). Por otro lado, 334 pacientes (44,1%) indicaron astenia de inicio reciente (145 astenia moderada-grave). Y, en las pruebas de función pulmonar, fueron identificados 27 pacientes (3,7%) con patrón obstructivo, 85 (11,8%) con patrón restrictivo y 6 (0,9%) con patrón mixto. Además, la capacidad de difusión de los pulmones para el monóxido de carbono (DLCO) se redujo en el 19% de los pacientes (13).

1.2. Alteraciones hematológicas

Tras la infección aguda por COVID-19, a nivel hematológico se encuentran varios hallazgos: linfopenia persistente, elevación de marcadores de la inflamación y aparición de un estado de hipercoagulabilidad como consecuencia de la tormenta de citocinas. En definitiva, en el paciente tiene lugar un estado protrombótico, que se puede llegar a mantener hasta 4 meses después del alta, como se evidenció en un estudio realizado entre abril y junio de 2020 con pacientes dados de alta en el Hospital Danderyd de Estocolmo (Suecia). Tras el transcurso de 4 meses, se seguían encontrando niveles plasmáticos elevados del factor VIII en comparación con un grupo control sano (14).

La coagulopatía es frecuente en los casos graves de COVID-19, que se refleja con aumentos llamativos del dímero-D. Como consecuencia, el paciente grave puede desarrollar microangiopatía trombótica, siendo la coagulación intravascular diseminada (CID), una causa importante de muerte. Se han encontrado microtrombos pulmonares difusos en las autopsias de fallecidos por la COVID-19 que demuestran este suceso (15).

En el estudio de seguimiento a los pacientes dados de alta en el Hospital de Bérgamo (Italia), se observó que la proteína C reactiva, el dímero-D y la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) estaban por encima del límite superior de la normalidad en el 7%, 38% y 22% de los casos, respectivamente. Además, se descubrieron dos trombosis subsegmentarias pulmonares asintomáticas durante el seguimiento, mediante la investigación de una elevación llamativa del dímero-D (13).

En la tabla 3, se muestran las determinaciones analíticas obtenidas en el seguimiento de los pacientes dados de alta en el Hospital de Bérgamo, en la que se puede observar la elevación persistente de los 3 parámetros ya mencionados (proteína C reactiva, dímero-D y LDH).

Tabla 3.Hallazgos de laboratorio en el seguimiento de los pacientes dados de alta en el Hospital de Bérgamo

Hallazgos principales	Valores	Tamaño de la muestra
Dímero-D (ng/ml), media (D.E.)	700 (1021)	743
Dímero-D 500-999, n (%)	163 (22%)	743
Dímero-D 1000-1999, n (%)	88 (12%)	743
Dímero-D ≥ 2000, n (%)	39 (5%)	743
LDH (U/L), media (D.E.)	222 (42)	756
LDH > 256, n (%)	124 (16%)	756
Linfocitos (células/µL)		
Linfocitos <3400, n (%)	707 (93%)	761
Linfocitos <1000, n (%)	28 (4%)	761
Proteína C reactiva (mg/dL), media (D.E.)	0,36 (0,85)	
Proteína C reactiva > 1,0	52 (7%)	759
Creatinina (mg/dL)		
Creatinina > 1,1 (mujeres), n (%)	17 (7%)	249
Creatinina >1,3 (hombres), n (%)	37 (7%)	509
TSH (µU/mL)		
TSH > 5 o < 0,3, n (%)	24 (4%)	657
Ac antitiroideos (UL/Ml)		
Ac anti-tiroglobulina >60, n (%)	61 (9%)	656
Ac anti-peroxidasa >60, n (%)	115 (18%)	656

Fuente. Adaptación de: Venturelli et al. (13)

También, en la tabla 3, se puede observar la elevación de los anticuerpos anti-tiroglobulina y anti-peroxidasa tiroidea en una pequeña proporción de los pacientes. Asimismo, se advierte la linfopenia característica que produce la infección por COVID-19 (13). De hecho, hay estudios que han detectado que la linfopenia puede ser evidente incluso 6 semanas después del inicio de los síntomas, especialmente en pacientes con enfermedad aguda grave por COVID-19 (16).

1.3. Afectación renal

La respuesta inflamatoria sistémica, la coagulopatía y la microangiopatía que tiene lugar durante la infección por COVID-19, también, son causas precipitantes de insuficiencia renal aguda (IRA), así como causas de enfermedad renal crónica. Se ha detectado que el virus COVID-19 es capaz de producir efectos citopáticos tanto en las células tubulares del túbulo proximal como en los podocitos, especialmente en pacientes en los que se aisló al virus en muestras de sangre (17).

También, se ha evidenciado que la IRA es la complicación renal más frecuente en los pacientes con COVID grave, pudiendo persistir la disfunción renal tras el alta en parte de ellos. Asimismo, debido al aumento de la supervivencia de los pacientes con COVID grave, también está aumentando la enfermedad renal posterior asociada a esta (18).

1.4. Alteraciones cardíacas

En un estudio de cohortes prospectivo realizado en el Hospital Universitario de Frankfurt (Alemania) se seleccionaron y se siguieron a 100 pacientes recuperados recientemente de la COVID-19 entre abril y junio de 2020, con el objetivo de demostrar si la enfermedad producía alteraciones cardíacas persistentes tras la infección.

Se evidenció que, del total de 100 pacientes, 78 de ellos (78%), tuvieron alteraciones cardíacas detectadas por resonancia magnética (RM). Y se demostró, que estas alteraciones detectadas, no dependían de factores de riesgo o condiciones preexistentes de los pacientes. De la misma manera, los hallazgos eran independientes de la gravedad y el curso general de la enfermedad por COVID-19. La alteración más frecuente encontrada fue miocarditis (detectada en 60 de los 100 pacientes). Las siguientes anomalías más frecuentemente halladas fueron las cicatrices regionales y la presencia de realce pericárdico (19).

1.5. Alteraciones en el sistema nervioso

Un estudio reveló una posible alteración de la integridad cerebral microestructural y funcional en las etapas de recuperación de la COVID-19. Se reclutaron 60 pacientes que fueron diagnosticados de infección por COVID-19 y hospitalizados entre enero y febrero de 2021. Se estudiaron las posibles alteraciones a través de la realización de RM a cada uno de los pacientes en el mes de mayo (20).

Durante la infección por SARS-CoV-2, el 68,33% pacientes presentaron síntomas neurológicos que incluían cambios de humor (41,67%), astenia (26,67%), dolor de cabeza (25%), problemas de visión (21,67%), mialgias (15%), reducción de la movilidad (11,67%), pérdida de memoria (13,33%), ageusia (6,67%), entumecimiento de las extremidades (6,67%), temblor (6,67%), anosmia (3,33%) y pérdida de audición (1,67%). En la visita de seguimiento, en 33 de los 60 pacientes (55%), todavía persistían síntomas neurológicos (20).

1.6. Alteraciones digestivas

El SARS-CoV-2 puede persistir en el intestino durante semanas tras el diagnóstico inicial de la COVID-19, lo que podrían explicar síntomas persistentes en algunos pacientes como la dispepsia (21).

1.7. Afectación del sistema endocrino

Se han notificado casos de tiroiditis subaguda y aparición de trastornos autoinmunitarios, incluida la enfermedad de Graves y la tiroiditis de Hashimoto, en el contexto posterior a la COVID-19 (22-23).

1.8. Afectación musculoesquelética

Se ha descrito la miositis como una complicación tardía relacionada con la tormenta de citoquinas, pero también, se ha relacionado con la medicación empleada para el tratamiento del cuadro agudo. Un ejemplo de ello fue el uso prolongado de corticosteroides e hidroxicloroquina, fármacos muy utilizados durante los primeros meses de la pandemia. Asimismo, asociado al uso de corticoides y al estado inflamatorio sistémico de estos pacientes, es frecuente la alteración de la mineralización ósea con un mayor riesgo de osteoporosis (24-25).

1.9. Salud mental

En varios estudios de cohortes realizados en EE.UU. se observó que los supervivientes de la COVID-19 tenían una tasa significativamente más alta de trastornos psiquiátricos, principalmente ansiedad, demencia e insomnio (26).

2. *Respuesta inmunológica en la infección por COVID-19*

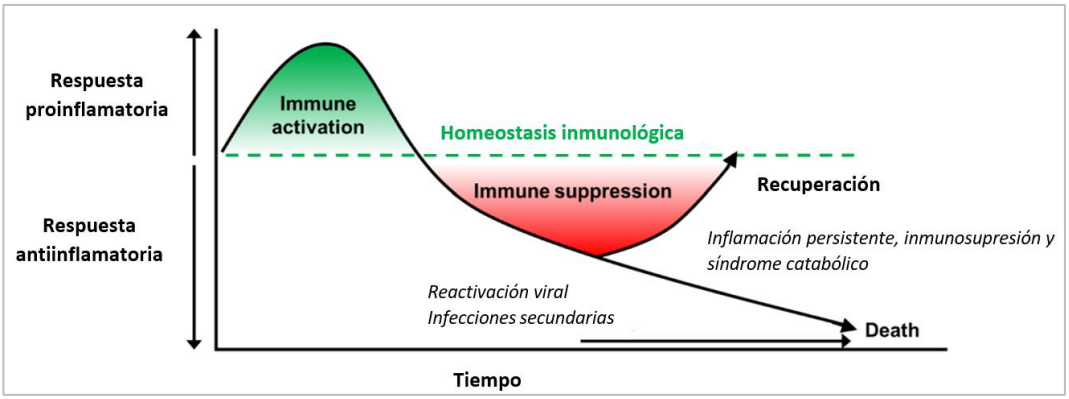
Tras un proceso infeccioso como la enfermedad por COVID-19, en la que tiene lugar un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), tiene lugar una respuesta compensadora antiinflamatoria de larga duración. El objetivo de esta respuesta es volver a la homeostasis inmunológica. La inclinación de la balanza hacia una u otra respuesta determinará la evolución del paciente (4).

Si existe un predominio de respuesta inflamatoria, se produce una liberación excesiva de citocinas inflamatorias tales como interleucinas 1, 6, 8, 17 y 1β, proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1) y factor de necrosis tumoral α (TNF-α). El resultado de la "tormenta de citocinas" es el desarrollo de lesión pulmonar aguda, síndrome de distrés respiratorio agudo, coagulopatía, hipotensión, hipoperfusión, y finalmente, síndrome de disfunción multiorgánica. Si, por otro lado, la respuesta inflamatoria es reprimida en exceso, el paciente puede entrar en una etapa de inmunosupresión prolongada. En apoyo de esta hipótesis, del mismo modo que los pacientes post-sépticos son propensos a la reactivación de ciertos virus, tras una respuesta antiinflamatoria compensatoria prolongada que provoque un estado persistente de inmunosupresión, se puede producir la reactivación de SARS-CoV-2 en pacientes recuperados de la infección (4).

De este proceso se deduce que las muertes que tienen lugar de manera temprana en el curso de una infección por COVID-19 pueden ser consecuencia de la tormenta de citoquinas, mientras que las que ocurren más tardíamente, durante la fase antiinflamatoria, son consecuencia de otras infecciones u procesos secundarios (4). En la figura 2 de la siguiente página se hace referencia a estos sucesos.

El factor de crecimiento transformante beta (TGF-β) tiene un papel importante en la respuesta inmune durante la infección por COVID-19. El TGF-β, es una citocina multifuncional profibrogénica, antiinflamatoria, y causante de inmunosupresión, que al igual que se mantiene elevada durante y tras un estado de sepsis, también lo hace durante y después de la respuesta inflamatoria provocada por la infección del virus la COVID-19. Los cambios histológicos de los pulmones de los pacientes con COVID-19 muestran una proliferación de fibroblastos y fibrosis intersticial, lo que sugiere la participación de TGF-β en el proceso. Por lo tanto, debido a sus funciones, se ha considerado como posible hipótesis que la sobreexpresión de TGF-β sea causante del estado prolongado de inmunosupresión y a su vez factor participante en la fibrosis pulmonar que tiene lugar tras la infección grave por COVID-19 (4).

Figura 2. Respuesta inmunológica durante la infección por COVID-19



Fuente. Adaptación de: Oronsky et al. (4)

3. ***Neumonía por COVID-19***

En caso de sospecha de neumonía por COVID-19, la Sociedad Española de Radiología recomienda la radiografía de tórax como apoyo a la toma de decisiones en las siguientes situaciones: enfermedad respiratoria aguda, deterioro agudo de una enfermedad cardíaca o pulmonar crónica previa, y en caso de duda en pacientes inmunodeprimidos. En todos los casos, con independencia de que el paciente presente o no fiebre. Sin embargo, la radiografía de tórax no está indicada para el seguimiento, con la excepción de se produzca una evolución clínica desfavorable (27).

La Sociedad Española de Radiología, indica también que, en el caso de que un paciente presente RT-PCR negativa, radiografía no concluyente, y criterios de ingreso, estará indicada la realización de una TC de tórax (27).

Los hallazgos en la radiografía de tórax en un paciente con enfermedad por COVID-19 son muy variables, y se pueden clasificar en: radiografía normal, radiografía con hallazgos típicos, radiografía con hallazgos atípicos, y radiografía con hallazgos indeterminados (1) (ver tabla 4).

Lo que se puede afirmar, es que la presencia de una consolidación u opacidad en vidrio deslustrado multifocal, parcheada y/o confluente en una distribución periférica, en ambos campos pulmonares y en la zona media a inferior del pulmón en una radiografía de tórax obtenida en el contexto de la pandemia por COVID-19 es muy sugestiva de infección por SARS-CoV-2 y debe usarse junto con el juicio clínico para hacer un diagnóstico, especialmente a la espera de resultados de RT-PCR o ante la falta de pruebas para la detección de SARS-CoV-2 seguras (28).

La TC es considerada la prueba de imagen más sensible para detectar la COVID-19. En un estudio realizado en el Taizhou Enze Medical Center Enze Hospital, en China, se evaluó la sensibilidad de la TC frente a la sensibilidad de la RT-PCR, determinándose un 98% y un 71% de sensibilidad, respectivamente (29). Sin embargo, es poco específica ya que puede detectar alteraciones provocadas por otras infecciones víricas no relacionadas con la COVID-19, dando lugar a falsos positivos, siendo una de las razones por las que no se recomienda como método diagnóstico (30). Los hallazgos en la TC también se clasifican en típicos, indeterminados, atípicos o ausencia de hallazgos (1) (ver tabla 5).

En la figura 3 se pueden observar los hallazgos típicos de la radiografía de tórax. En la figura 4, los hallazgos atípicos de la radiografía de tórax. Y en la figura 5, se pueden observar las imágenes típicas de neumonía por COVID-19 obtenidas mediante técnica de TC.

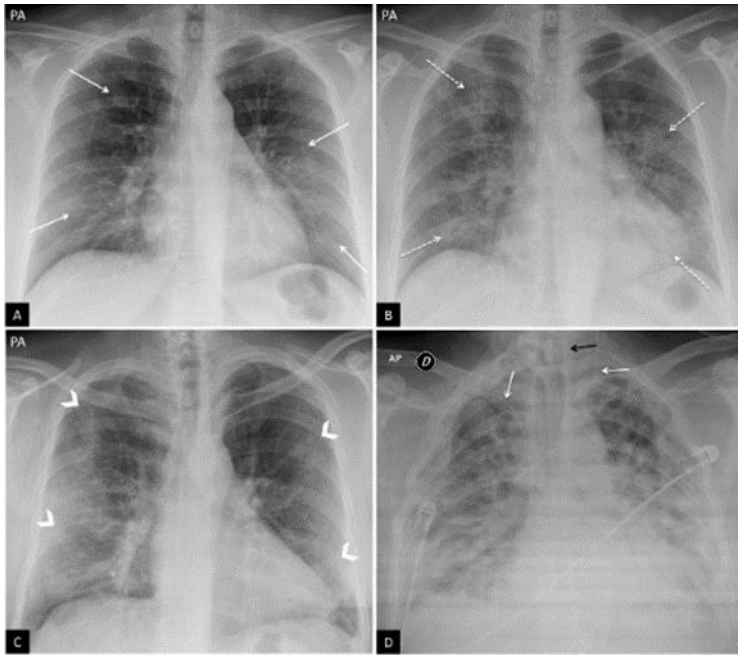
Tabla 4. Clasificación de los hallazgos de la COVID-19 en la radiografía de tórax

	Patrón principal	**Distribución morfológica**	**Localización**	**Diagnóstico diferencial**
Hallazgos típicos	▪ Patrón reticular ▪ Vidrio deslustrado ▪ Consolidación	▪ Bilateral ▪ Periférica ▪ Multifocal parcheada o confluyente ▪ Redondeada*	▪ Campos inferiores ▪ Difusa	▪ Neumonía organizada, reacción a drogas o medicamentos ▪ Enfermedad difusa: SDRA
Hallazgos indeterminados	▪ Vidrio deslustrado ▪ Consolidación	▪ Unilateral ▪ Central	▪ Campos medios y superiores	▪ Edema alveolar ▪ Otras infecciones: neumonía de la comunidad
Hallazgos atípicos	▪ Neumotórax ▪ Neumome-diastino ▪ Derrame pleural ▪ Consolidación lobar ▪ Nódulo/masa ▪ Patrón miliar ▪ Cavitación			▪ Yatrogenia ▪ Otras infecciones ▪ Insuficiencia cardíaca

*Redondeada en el caso de vidrio deslustrado o consolidaciones.

Fuente. Adaptación de: Martínez Chamorro et al. (1)

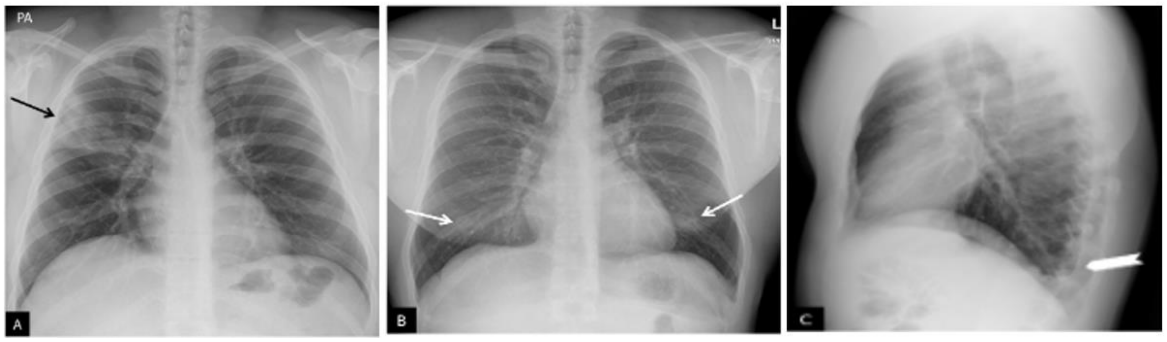
Figura 3. Hallazgos típicos en la neumonía por COVID-19



A) Patrón intersticial-reticular de predominio periférico (flechas). B) Opacidades alveolares redondeadas bilaterales y periféricas (flechas punteadas). C) Opacidades periféricas bilaterales en campos superiores, medios e inferiores (puntas de flecha). D) Áreas difusas de consolidación bilaterales.

Fuente. Martínez Chamorro et al. (1)

Figura 4. Hallazgos atípicos en neumonía por COVID-19



A) Neumonía lobar. B y C) Infiltrados bilaterales en campos inferiores (flechas). C) Derrame pleural en seno costodiafragmático posterior izquierdo (punta de flecha).

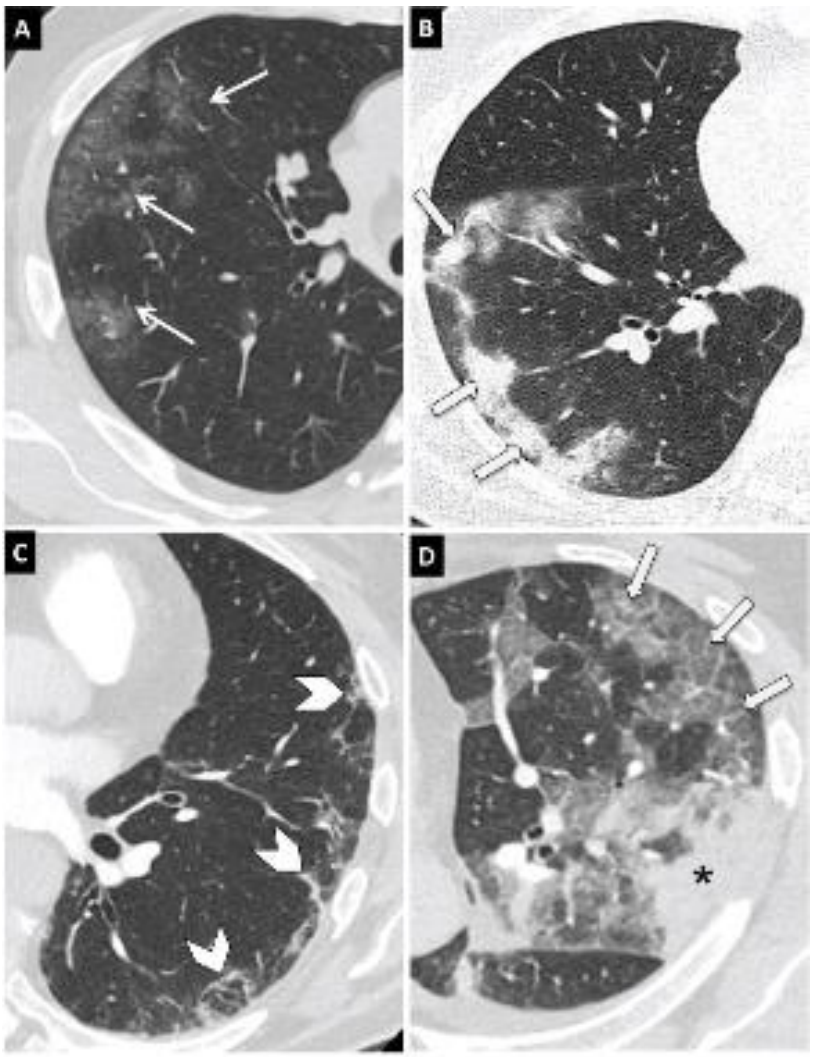
Fuente: Martínez Chamorro et al. (1)

Tabla 5. Clasificación de los hallazgos de la COVID-19 en la TC de tórax

	Hallazgos TC	Diagnóstico diferencial
Hallazgos típicos	▪ Opacidades en vidrio deslustrado con o sin consolidaciones o patrón en empedrado. ▪ Opacidades bilaterales, periféricas, multilobares ▪ Signo del halo invertido u otros hallazgos de neumonía organizada	Otras neumonías virales, neumonía organizativa, toxicidad y enfermedades del tejido conectivo.
Hallazgos indeterminados	*Ausencia de hallazgos típicos y presencia de:* ▪ Opacidades en vidrio deslustrado y consolidaciones no periféricas, no redondas. ▪ Afectación unilateral ▪ Escasas opacidades en vidrio deslustrado	Los hallazgos pueden observarse en neumonía por COVID-19, pero no son específicos y pueden ocurrir en otros procesos infecciosos o no infecciosos.
Hallazgos atípicos	*Ausencia de signos típicos o indeterminados y presencia de:* ▪ Consolidaciones segmentarias o lobares ▪ Nódulos centrolobulillares o distribución en árbol en brote ▪ Cavitación	*Hallazgos atípicos para neumonía COVID-19:* considerar diagnóstico alternativo

Fuente. Adaptación de: Martínez Chamorro et al. (1)

Figura 5. Hallazgos típicos en TC de neumonía por COVID-19



A) Opacidades en vidrio deslustrado de morfología redondeada y distribución subpleural y periférica (flechas). B) Consolidaciones de predominio subpleural y periférico (flechas). C) Reticulación de localización periférica y subpleural (puntas de flecha). D) Opacidades en vidrio deslustrado periféricas con engrosamiento de septos inter e intralobulillares en relación con patrón en empedrado (flecha). También se identifica una consolidación periférica (asterisco).

Fuente. Martínez Chamorro et al. (1)

4. Síndrome post-COVID-19

La evidencia reciente ha demostrado una gran variedad de síntomas persistentes que pueden permanecer durante mucho tiempo tras la infección aguda por SARS-CoV-2. Esto es lo que se ha denominado síndrome post-COVID-19, COVID persistente o COVID prolongado (4).

Diversos estudios han demostrado que el COVID persistente puede afectar tanto a personas que han sufrido infección aguda leve como infección aguda grave por COVID-19. Sin embargo, hay datos que reflejan mayor prevalencia de síndrome post-COVID-19 en pacientes graves hospitalizados, así como en pacientes que comparten una serie de factores de riesgo y antecedentes, tales como, edad avanzada, diabetes, tabaquismo, desnutrición u obesidad, inmunosupresión e hipertensión (4).

Si bien existen numerosos estudios y estrategias que se han desarrollado con el objetivo de optimizar el manejo del episodio agudo por la COVID-19, no se ha invertido la misma atención en la prevención de posibles secuelas por el síndrome post-COVID-19 a largo plazo. Quizás, por el intervalo de tiempo existente desde la infección aguda hasta la aparición de la sintomatología relacionada con este síndrome (4).

Del mismo modo que la infección aguda por SARS-CoV-2 puede involucrar a una gran variedad de órganos, también lo hace el síndrome post-COVID-19 (31) (32). En este síndrome, se afecta principalmente el sistema respiratorio, sistema cardiovascular, sistema nervioso, sistema hematopoyético y sistema inmune. Aunque también pueden verse afectados sistema renal, sistema endocrino y reproductivo y sistema musculoesquelético. Además, es causante de trastornos psiquiátricos, de dolor crónico y de síndrome de fatiga crónica. En conclusión, la COVID-19 tiene una variedad de efectos a largo plazo en casi todos los sistemas (4,32).

La patogenia de las secuelas tardías por el virus SARS-CoV-2 no está bien definida. Los pacientes con COVID persistente comprenden un grupo heterogéneo: en primer lugar, aquellos con fragilidad y daño orgánico tras su paso por la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI); en segundo lugar, aquellos con fase aguda moderada de COVID-19 pero daño persistente de órganos; y, en tercer lugar, pacientes con un espectro de dolencias crónicas persistentes, ocasionalmente remitentes o recurrentes, como fatiga, debilidad o dolor crónico, afectando significativamente a su calidad de vida después de la recuperación (32).

Un estudio prospectivo realizado en la ciudad Ankara con pacientes que sufrieron la enfermedad por coronavirus en el periodo comprendido desde el 1 de agosto de 2020 al 31 de octubre de 2020 tuvo el objetivo de averiguar cuáles eran los factores de riesgo asociados con los síntomas persistentes tras la COVID-19 (33).

En este estudio, se indagó sobre la presencia de síntomas persistentes más allá de 12 semanas desde el diagnóstico. Se evaluaron los datos demográficos, las comorbilidades de los pacientes y las características de la enfermedad aguda (33).

La recogida de datos se realizó a través de una encuesta en la que se preguntaba sobre el estado de salud actual de los pacientes y sobre cuáles eran los síntomas que todavía persistían. Las encuestas telefónicas se llevaron a cabo entre diciembre de 2020 y febrero de 2021 (al menos 3 meses después tras la superación del cuadro agudo). Por otro lado, también se realizaron cuestionaros en las clínicas ambulatorias seleccionadas para este fin (33).

Los datos demográficos y las características clínicas de la población de pacientes estudiada se pueden observar en la tabla 6.

Se realizó la encuesta a un total de 1007 pacientes. De ellos, 235 había visitado clínicas ambulatorias de la ciudad durante el periodo posterior a la enfermedad aguda, principalmente por síntomas respiratorios (10%), problemas cardiovasculares (3,8%) y quejas musculoesqueléticas (2,6%). De todos ellos, 17 precisaron ingreso hospitalario (33).

A pesar de que la mayoría de los participantes tuvieron un cuadro agudo de COVID-19 de leve a moderado, los resultados demostraron que aproximadamente la mitad de los participantes (47%) continuaban con síntomas, y que más de la mitad de ellos tenían 3 o más síntomas. La astenia, las mialgias y la pérdida de peso fueron los síntomas más frecuentes (29,3%), seguidos de los síntomas respiratorios (25,4%). Los síntomas relacionados con el espectro neuropsiquiátrico fueron los terceros más comunes (33).

En la figura 6 se reflejan los síntomas persistentes hallados en la población de pacientes estudiada.

En este estudio se concluye que la necesidad de ingreso hospitalario y la gravedad de la enfermedad aguda, son los principales predictores del síndrome post-COVID-19. Probablemente esto se deba a que el ingreso hospitalario debido a una enfermedad grave pueda ocasionar complicaciones y secuelas que luego pueden relacionarse con los síntomas persistentes (33).

Tabla 6. Características demográficas y clínicas de los participantes en el estudio realizado en Ankara

Edad	**n (%)**
18-34	333 (33,1%)
35-49	272 (27%)
≥ 50	402 (39,9%)

Género, sexo masculino	**n (%)**
Sexo masculino	584 (54,4%)

Índice de masa corporal	**Media ± D.E. (min-max) (para n=898)**
IMC (kg/m^2)	27,3 ± 4,7 (16,9-48,0)

Índice de masa corporal	**n (%) (para n=898)**
IMC (kg/m^2) ≤ 25	319 (31,7%)
IMC (kg/m^2) ≥ 26	579 (57,9%)

Comorbilidades	**n (%)**
Al menos una	390 (39%)
Hipertensión	204 (20,3%)
Diabetes	155 (15,4%)
Enfermedad cardiovascular	70 (7%)
Enfermedad tiroidea	21 (2,1%)
Enfermedad reumatológica	19 (1,9%)
Insuficiencia renal	10 (1%)
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	50 (5%)
Cáncer	8 (0,8%)
Otras	65 (6,5%)

Número de comorbilidades	**n (%)**
1	232 (23%)
2	104 (10,3%)
≥3	54 (5,4%)

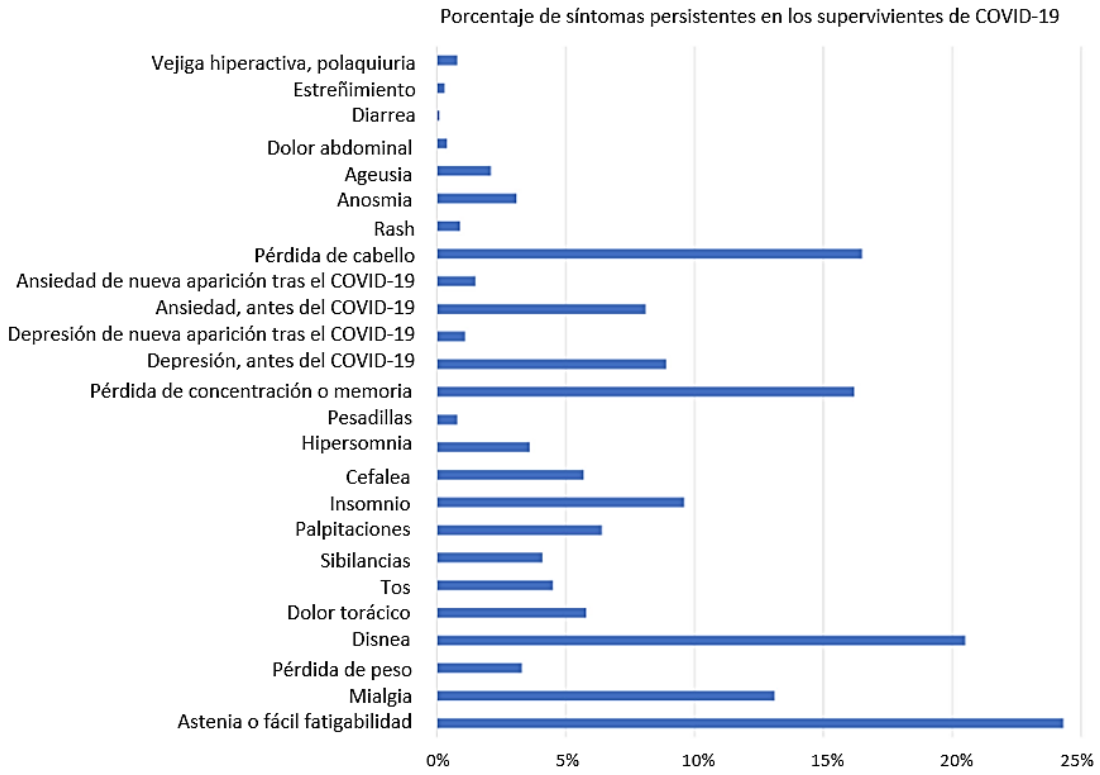
Características del COVID-19 agudo	**n (%)**
Gravedad	
Leve a moderada	723 (71,8%)
Grave	212 (21,1%)
Muy grave	72 (7,1%)

Seguimiento del paciente	**n (%)**
Fuera del hospital	591 (58,7%)
En el hospital	416 (41,3%)

Soporte respiratorio en pacientes hospitalizados	**n (%) (para n=416)**
Soporte de oxígeno	249 (59,6%)
Necesidad de cuidados Intensivos	58 (13,9%)
Necesidad de ventilación mecánica	3 (0,7%)

Fuente. Adaptación de: Kayaaslan et al. (33)

Figura 6. Porcentaje de síntomas persistentes en los supervivientes de COVID-19 del estudio realizado en Ankara



Fuente. Adaptación de: Kayaaslan et al. (33)

En otro estudio ya nombrado, el realizado con los pacientes dados de alta en el Hospital Papa Giovanni XXIII, en Bérgamo, los resultados mostraron que las mujeres fueron más sintomáticas que los hombres, registrando astenia con casi el doble de frecuencia (13).

En otro gran estudio, el estudio React-2 (Real-time Assessment of Community Transmission) del Imperial College London en Reino Unido, se ha encontrado que alrededor de un tercio de las personas en Inglaterra infectados por la COVID-19 pasó a experimentar síntomas clínicos persistentes tras la resolución del cuadro agudo (34). Este estudio, utilizó datos auto-informados de 508707 adultos de 18 años o más que participaron en tres rondas de encuestas que se realizaron entre septiembre 2020 y febrero 2021, en los que se les preguntó sobre 29 síntomas diferentes (35).

Los resultados del estudio React-2 mostraron que la persistencia de uno o más síntomas durante 12 semanas o más, fue mayor en las mujeres que en los hombres, y fue mayor según aumentó la edad. Con el ajuste por sexo y edad, los síntomas persistentes se asociaron con sobrepeso, obesidad y tabaquismo. También, estaba aumentada la incidencia en trabajadores en el ámbito sanitario y domiciliario, así como en personas que habían precisado hospitalización durante la enfermedad. Además, se observó que

la etnia asiática se asoció con un menor riesgo de síntomas persistentes en comparación con personas de etnia blanca. Por otro lado, hubo un mayor porcentaje de personas con síntomas persistentes entre las personas con ingresos bajos (51%), en comparación con el grupo de personas con ingresos altos (28,7%), y entre las personas que viven en las zonas más desfavorecidas (42,6%) en comparación con las zonas más prósperas (34,7%) (35).

El estudio React-2 determinó que la prevalencia de síntomas persistentes a las 12 semanas o más fue de alrededor del 50% o más entre las personas que informaron de comorbilidades, variando hasta el 67,9% cuando presentaban alguna patología pulmonar previa. Finalmente, además de los 29 síntomas consultados en el cuestionario, 8.370 encuestados proporcionaron descripciones de otros síntomas. Entre estos síntomas se incluyen confusión mental, pérdida de cabello, presión arterial, palpitaciones cardíacas y dolor articular intenso (35).

4.1. Definición del síndrome post-COVID-19

Hasta hace unos pocos meses, el síndrome post-COVID-19 no tenía una definición clara. Se describía como un síndrome caracterizado por un conjunto de síntomas clínicos que persistían en un subconjunto de pacientes que se habían recuperado de la fase aguda de la enfermedad por COVID-19 (4)(32). Este término, presenta similitudes con otros dos conceptos, que son el síndrome post-sepsis y el síndrome post-UCI, entidades que se caracterizan por un deterioro clínicamente significativo de la calidad de vida y un mayor riesgo de muerte asociado a síntomas y trastornos presentes tras la resolución de un cuadro agudo (4).

Existe una falta de comprensión de este síndrome, en parte, debido a la ausencia de una definición estandarizada. Esto, ha hecho complicado definir a los pacientes que presentan esta patología, dificultado asimismo el desarrollo de tratamientos y soluciones para los síntomas. La comprensión del espectro del síndrome post-COVID-19 se hace necesaria para el manejo adecuado de sus efectos y sus consecuencias a largo plazo, así como para avanzar en la investigación epidemiológica.

Recientemente, en un proceso dirigido por la OMS, se ha realizado un estudio con el objetivo de otorgarle una definición a este síndrome. Para ello, se ha utilizado el método Delphi. Un diverso grupo de personas fueron los participantes, entre ellos: pacientes, familiares y cuidadores, médicos, investigadores, grupos de defensa, responsables políticos, proveedores de seguros de salud y trabajadores de medios de comunicación. Además, se consiguió la representación de todas las regiones de la OMS y de múltiples regiones según su clasificación por nivel de ingresos del Banco Mundial (36).

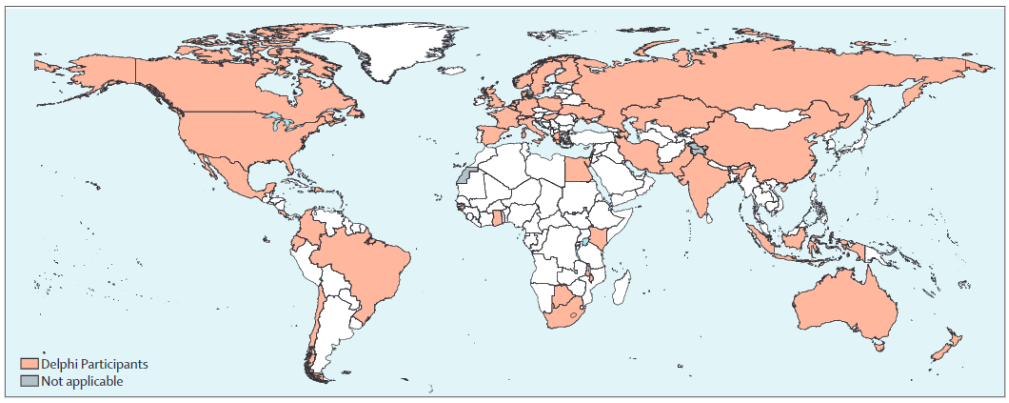
En la tabla 7 se reflejan las características de los participantes, y en la figura 7 aparece la distribución demográfica de los participantes a nivel mundial.

Tabla 8. Características demográficas de los participantes del estudio Delphi

	Primera ronda (N=265)	Segunda ronda (N=195)
Grupo		
Paciente	61 (23%)	47 (24%)
Paciente investigador	18 (7%)	13 (7%)
Expertos externos	138 (52%)	103 (53%)
Personal de la OMS	33 (12%)	22 (11%)
Otros*	15 (6%)	10 (5%)
Género		
Femenino	115 (43%)	86 (44%)
Masculino	147 (55%)	107 (55%)
No binario	1 (<1%)	0
Prefiere no decirlo	2 (1%)	2 (1%)
Edad		
20-29	16 (6%)	11 (6%)
30-39	53 (20%)	42 (22%)
40-49	86 (32%)	63 (32%)
50-59	73 (28%)	52 (27%)
60-69	32 (12%)	22 (11%)
70-79	4 (2%)	4 (2%)
90 o más	1 (<1%)	1 (1%)
Región de la OMS		
África	9 (3%)	8 (4%)
América	53 (20%)	36 (18%)
Mediterráneo oriental	7 (3%)	4 (2%)
Europa	94 (35%)	70 (36%)
Sureste de Asia	10 (4%)	8 (4%)
Oeste del Pacífico	19 (7%)	18 (9%)
Países sin especificar	73 (28%)	51 (26%)
Nivel de ingresos según el Banco Mundial		
Ingresos alto	140 (53%)	110 (56%)
Ingresos mediano-alto	37 (14%)	22 (11%)
Ingresos mediano-bajo	13 (5%)	10 (5%)
Ingresos bajos	2 (1%)	2 (1%)
País sin especificar	73 (28%)	51 (26%)

Fuente. Adaptación de: Soriano et al. (36)

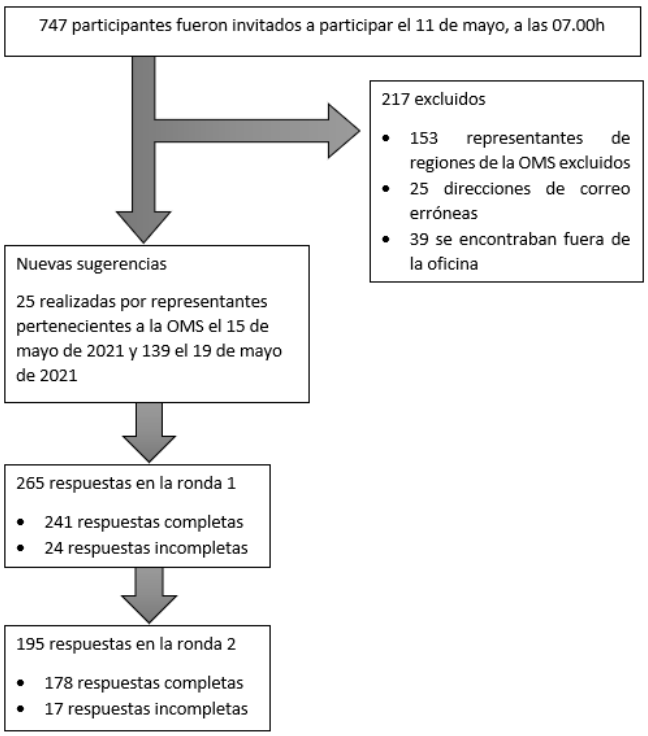
Figura 7. Distribución de los participantes del consenso Delphi



Fuente. Soriano et al. (36)

El 11 de mayo de 2021 se enviaron las invitaciones a participar por correo electrónico. Se enviaron 747 invitaciones. Del total, 217 individuos fueron excluidos del estudio, de tal forma que fueron 265 participantes los que respondieron en la ronda 1 (241 fueron respuestas completas y 24 de incompletas). Y el 24 de mayo, en la ronda 2, respondieron 195 participantes (178 fueron respuestas completas y 17 incompletas) (36). En la figura 8 está representado el proceso del estudio.

Figura 8. Proceso de estudio con el método Delphi para la definición de caso clínico post-COVID



Fuente: Soriano et al. (36)

Los datos de la primera ronda sirvieron para elaborar un nuevo cuestionario en la segunda ronda y para aclarar términos e incertidumbres en la redacción. Tras la primera ronda se eliminaron 3 dominios que recibieron puntuaciones bajas y se añadió un nuevo dominio sugerido por los participantes. Hubo un total de 12 dominios en la ronda 2 (36).

En la segunda ronda se indicó a los participantes de la primera ronda el porcentaje de encuestados que eligieron la respuesta y un recordatorio de la respuesta que ellos mismos habían elegido en la primera ronda. Hubo un lapso de 5 semanas entre la primera y la segunda ronda de encuestas (36).

En la tabla 8 se encuentran los dominios por los que fueron preguntados los participantes. Y en las tablas 9-13 se puede ver el grado de acuerdo obtenido para cada variable dentro de cada dominio en las 2 rondas.

Tabla 8. Dominios de la encuesta para la definición de caso clínico post-COVID-19 con el método Delphi

Dominio	Nombre del dominio
1	**Historia de infección por SARS-CoV-2**
2	Confirmación de SARS-CoV-2 en prueba de laboratorio
3	Período de tiempo mínimo desde el inicio de los síntomas (o desde la fecha de prueba positiva para asintomáticos) **3 meses** (consenso logrado después de la discusión del grupo del panel Delphi)
4	**Duración mínima de los síntomas de 2 meses**
5	Síntomas o déficits que **incluyan déficit cognitivo, astenia, disnea u otros**
6	Mínimo número de síntomas
7	**Conjunto de síntomas**
8	Evolución temporal de los síntomas (**fluctuantes**, crecientes, **de nueva aparición, recidivantes**, **persistentes**)
9	Secuelas de complicaciones bien definidas de COVID-19 (ej. Accidente cerebrovascular)
10	**Los síntomas no pueden explicarse mediante un diagnóstico alternativo**
11	Aplicación de la definición a diferentes poblaciones, incluye una **definición separada para niños** y otras poblaciones o subgrupos (personas de edad avanzada o embarazadas)
12	**Impacto en el funcionamiento diario**

- **En verde:** consenso alcanzado en la ronda 1
- **En rojo:** consenso alcanzado en la ronda 2
- **En azul:** Consenso alcanzado después de la discusión del panel de expertos del grupo Delphi

Fuente. Adaptación de: Soriano et al. (36)

Tabla 9. Puntuación para cada dominio/ valor en las rondas 1 y 2 del consenso Delphi para la definición de caso de síndrome post-COVID (I)

Domain	Round	Text	n	Sum 1 to 3 (%)	Sum 7 to 9 (%)
1	1	How important is "**having a history of SARS-CoV-2 infection**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?	252	4%	79%
	2	*Not asked in Round 2*		-	-
2	1	How important is "**having a laboratory-confirmed previous history of SARS-CoV-2 infection**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?	253	14%	51%
	2	How important is "**having a laboratory-confirmed previous history of SARS-CoV-2 infection when there is access to laboratory testing**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?	194	10%	52%
3	1	How important is "**the inclusion of the following proposed minimum time period (in weeks) between the onset of symptoms of acute COVID-19 (or for asymptomatic cases from date of positive test)**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?			
		4 weeks	253	29%	44%
		8 weeks	233	18%	46%
		12 weeks	230	16%	60%
		16 weeks or more	228	29%	47%
	2	How important is "**the inclusion of a minimum time period (in months) from the onset of COVID-19 to the presence of symptoms**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?			
		1 month	194	13%	46%
		2 months	192	14%	43%
		3 months	189	14%	59%
		4 months	187	27%	40%
		6 months or more	184	34%	37%
		No time period	178	29%	38%

Fuente. Adaptación de: Soriano et al. (36)

Tabla 10. Puntuación para cada dominio/ valor en las rondas 1 y 2 del consenso Delphi para la definición de caso de síndrome post-COVID (II)

Domain	Round	Text	N	Sum 1 to 3 (%)	Sum 7 to 9 (%)
4	1	How important is "**the inclusion of the following minimum duration of the symptoms**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?			
		At least 2 weeks	243	44%	31%
		At least 4 weeks	239	21%	41%
		At least 6 weeks	235	23%	47%
		At least 8 weeks	235	23%	52%
	2	How important is "**the inclusion of any of the following minimum duration of symptoms**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?			
		At least 0.5 months (2 weeks)	184	38%	28%
		At least 1 months (4 weeks)	184	17%	42%
		At least 1.5 months (6 weeks)	183	20%	42%
		At least 2 months (8 weeks)	183	17%	47%
		At least 3 months	178	23%	40%
		At least 6 months	177	37%	32%
		No minimum time duration	171	47%	27%
5	1	How important is "**each of the following symptoms**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?			
		Abdominal pain	221	27%	27%
		Altered menstruation	210	32%	24%
		Altered smell/taste	232	9%	57%
		Anxiety	230	16%	49%
		Blurred vision	225	17%	38%
		Chest pain	230	7%	55%
		Cognitive dysfunction	234	3%	74%
		Cough	232	8%	63%
		Depression	232	13%	50%
		Dizziness	230	8%	47%
		Fatigue	234	2%	78%
		Fever	229	14%	46%

Fuente. Adaptación de: Soriano et al. (36)

Tabla 11. Puntuación para cada dominio/ valor en las rondas 1 y 2 del consenso Delphi para la definición de caso de síndrome post-COVID (III)

Domain	Round	Text	n	Sum 1 to 3 (%)	Sum 7 to 9 (%)
	1	Headache	226	8%	56%
		Impaired memory	230	6%	65%
		Joint pain	231	8%	52%
		Muscle spasms	231	5%	64%
		Neuralgia	225	9%	49%
		New onset allergies	222	32%	27%
		Pins and needle sensations	227	15%	39%
		Post-exertional malaise	231	2%	67%
		Shortness of breath	232	3%	78%
		Sleep disorders	231	6%	62%
		Tachycardia	230	8%	60%
		Tinnitus	226	13%	45%
5	2	How important is “to include, in addition to FATIGUE, SHORTNESS OF BREATH AND COGNITIVE DYSFUNCTION, any of the following symptoms” to the clinical case definition of Post COVID-19 condition?			
		Abdominal pain	178	29%	24%
		Altered menstruation	172	34%	22%
		Altered smell/taste	180	6%	61%
		Anxiety	183	15%	49%
		Blurred vision	117	20%	30%
		Chest pain	182	7%	56%
		Cough	181	8%	58%
		Depression	180	18%	46%
		Dizziness	181	10%	39%
		Fever	178	17%	40%
		Headache	181	8%	54%
		Impaired memory	180	4%	69%
		Joint pain	181	7%	53%
		Muscle spasms	180	4%	63%
		Neuralgia	177	11%	45%
		New onset allergies	172	36%	20%
		Pins and needle sensations	177	14%	29%
		Post-exertional malaise	180	2%	67%
		Sleep disorders	179	6%	65%
		Tachycardia	180	6%	59%
		Tinnitus	177	12%	38%

Fuente. Adaptación de: Soriano et al. (36)

Tabla 12. Puntuación para cada dominio/ valor en las rondas 1 y 2 del consenso Delphi para la definición de caso de síndrome post-COVID (IV)

Domain	Round	Text	n	Sum 1 to 3 (%)	Sum 7 to 9 (%)
6	1	How important is "**having a minimum number of symptoms**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?	239	25%	38%
	2	*Not asked in Round 2*		-	-
7	1	How important is "**the inclusion of clusters of symptoms**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?	237	8%	55%
	2	How important is "**the inclusion of clusters of symptoms**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?	179	4%	68%
8	1	How important is "**to include each of the following descriptors on the nature of symptoms**" in the clinical case definition of post COVID-19 condition?			
		Fluctuating	231	17%	52%
		Increasing	231	17%	49%
		New onset	233	7%	69%
		Persistent	237	5%	78%
		Relapsing	230	9%	62%
	2	How important is "**to include, in addition to PERSISTENT, other descriptors of the nature of symptoms**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?			
		Fluctuating	184	10%	55%
		Increasing	182	22%	36%
		New onset	183	5%	69%
		Relapsing	183	6%	65%

Fuente. Adaptación de: Soriano et al. (36)

Tabla 13. Puntuación para cada dominio/ valor en las rondas 1 y 2 del consenso Delphi para la definición de caso de síndrome post-COVID (V)

Domain	Round	Text	n	Sum 1 to 3 (%)	Sum 7 to 9 (%)
9	1	How important is "**to include only symptoms separate from those that are thought to be a sequela of well-described acute complications of COVID-19 (i.e. stroke, acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury, myocarditis, thrombosis, post intensive care syndrome [PICS])**" in the clinical case definition of post COVID-19 condition?	230	18%	60%
	2	How important is "**to exclude symptoms which are directly related to acute complications of COVID-19 (such as stroke, acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury, myocarditis, thrombosis, post-intensive care syndrome)**" in the clinical case definition of post COVID-19 condition?	180	14%	63%
10	1	How important is "**that post COVID-19 condition be considered a diagnosis of exclusion determined by a health provider when symptoms cannot be explained by an alternative diagnosis**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?	231	5%	71%
	2	*Not asked in Round 2*		-	-
11	1	How important is "**that the post COVID-19 condition definition can be applied to all populations, including women who are pregnant or post-partum; young children; neonates; people with chronic disease; people living with HIV; older people; or individuals who are immunocompromised because of other conditions**" to the clinical case definition of post COVID-19 condition?	230	7%	69%
	2	How important is "**to include a separate clinical case definition for post COVID-19 condition to apply for children**"?	173	2%	79%
12	1	*Not asked in Round 1*			
	2	How important is "**that the symptoms experienced have an impact on everyday functioning**" in the clinical case definition of post COVID-19 condition?	178	2%	77%

Fuente. Adaptación de: Soriano et al. (36)

Las preguntas realizadas fueron valoradas a través de una escala Likert de nueve puntos. Esta escala permite valorar el nivel de acuerdo o desacuerdo con las afirmaciones, siendo 1 (totalmente desacuerdo) y 9 (totalmente de acuerdo). Además, los participantes podían completar la encuesta añadiendo comentarios en cada uno de los ítems e incluso añadiendo nuevas variables (36).
Se determinó que había consenso en las preguntas cuando el 70% o más de las respuestas de una pregunta tenían una puntuación de entre 7-9 en la escala de Likert. Y, por otro lado, se consideró desacuerdo si el 35% o más de las respuestas se encontraban dentro de los dos rangos extremos de la escala (1-3 y 7-9). Las demás combinaciones del panel se consideraron como acuerdo parcial (36).

Los resultados concluyeron que: se define el síndrome post-COVID-19 como una entidad que ocurre en individuos con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 probable o confirmada, generalmente 3 meses después del inicio, con síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden explicarse con un diagnóstico alternativo. Estos síntomas pueden ser nuevos tras la recuperación de la infección aguda, o, por el contrario, pueden persistir desde la enfermedad inicial. Los síntomas más comunes son astenia, disnea, y disfunción cognitiva. Estos síntomas, pueden fluctuar, aparecer y desaparecer en el tiempo, y tienen un impacto en el funcionamiento diario de la persona. Además, no hay un número mínimo de síntomas que se requieran para realizar el diagnóstico (36).

Queda patente el gran impacto a nivel internacional que ha provocado la enfermedad de la COVID-19 desde su inicio, así como la presencia de este síndrome persistente posterior a la infección, causante de una alta morbilidad. Por ello, en este estudio de cohortes prospectivo se han estudiado a los primeros pacientes ingresados durante la primera ola de la pandemia en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla y se han analizado la presencia y las características clínicas del síndrome post-COVID-19 dentro de la cohorte.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. Hipótesis

Los pacientes ingresados con una infección grave por SARS-CoV-2 en el Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) durante la primera ola de la infección por COVID-19 tendrán más posibilidades de desarrollar un síndrome post-COVID-19.

2. Objetivos

Objetivo general:

Estudiar los pacientes que desarrollaron COVID persistente y que fueron ingresados en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del HUMV desde el 1 al 20 de marzo de 2020, durante la primera ola de SARS-CoV-2.

Objetivos específicos:

1. Analizar cuántos de los primeros 100 de pacientes con COVID hospitalizados en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del HUMV durante la primera ola de SARS-CoV-2 desarrollaron un COVID persistente.
2. Determinar la duración de la sintomatología del síndrome post-COVID-19 en la cohorte de pacientes hospitalizados en el HUMV durante la primera ola de SARS-CoV-2.
3. Estudiar las características clínicas y analíticas de los pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2 durante la primera ola y su relación con el COVID persistente.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio

Estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron los 100 primeros pacientes ingresados en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por COVID-19.

Se incluyeron a pacientes ingresados desde el 1 al 20 de marzo de 2020, realizando un seguimiento tras el alta hasta el 31 de enero de 2022.

De los 100 primeros pacientes que ingresaron en el HUMV, 20 fallecieron y en 2 no fue posible el seguimiento. Debido a ello, los pacientes analizados fueron un total de 78.

2. Ámbito de estudio

El estudio se realizó en la planta de Hospitalización del Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla de Santander, hospital de tercer nivel en la Comunidad Autónoma de Cantabria.

3. Población de estudio

3.1. Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2 en el HUMV en planta de hospitalización o UCI, desde el 1 al 20 de marzo de 2020.

3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con infección por SARS-CoV-2 que no precisaron ingreso.
- Pacientes en los que no se pudo evaluar la persistencia de sintomatología por fallecimiento durante el ingreso hospitalario o por pérdida de seguimiento.

4. Definiciones del estudio

El diagnóstico de infección por el virus COVID-19 fue realizado a través de la técnica de laboratorio RT- PCR (reacción en cadena de la polimerasa con retrotransquiptasa) en muestras de exudado nasofaríngeo.

Para la realización de las pruebas y posterior ingreso hospitalario se siguieron los criterios clínicos y epidemiológicos vigentes durante la primera ola de la pandemia.

Se consideraron casos sospechosos:

- Los pacientes con una infección respiratoria aguda grave que precisaban hospitalización, y en los que, además, no hubiera otra etiología posible que explicara completamente el cuadro clínico.

- Los pacientes que hubiesen estado en China los 14 días anteriores al inicio de los síntomas.
- Los pacientes con enfermedad respiratoria que hubieran estado en contacto con un caso confirmado o probable de infección por COVID-19 o, que trabajasen en un centro sociosanitario que tratara a pacientes con la COVID-19.

Se consideraban casos confirmados aquellos con una prueba PCR-RT para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo positiva.

5. Variables del estudio

Para la recogida de información se diseñó un cuaderno de recogida de datos, incluido en el Anexo 1, en el que se recogieron las siguientes variables:

- Características sociodemográficas: edad y sexo.
- Datos del ingreso: fecha de ingreso hospitalario, fecha de alta hospitalaria, días de ingreso, estancia en UCI (Sí/No).
- Comorbilidades (Sí/No): número de comorbilidades, EPOC (Sí/No), HTA (Sí/No), diabetes mellitus (Sí/No), antecedentes de enfermedad coronaria (Sí/No), insuficiencia renal crónica (Sí/No), neoplasia (Sí/No), antecedentes de enfermedad cerebrovascular (Sí/No), infección por virus de la hepatitis B (Sí/No), inmunosupresión (Sí/No).
- Variables clínicas: puntuación en la escala CURB65, disnea (Sí/No), alteración del nivel de conciencia (Sí/No), dolor torácico (Sí/No), radiografía de tórax con alteraciones (Sí/No), valor de PaFi (PaO_2/FiO_2).
- Variables analíticas: dímero-D (ng/ml), LDH (U/L), recuento de linfocitos (células/µL), proteína C reactiva (mg/dL), procalcitonina (ng/mL), ferritina (ng/mL) e IL-6 (pg/mL).
- Variables de tratamiento: hidroxicloroquina (Sí/No), lopinavir/ritonavir (Sí/No), anti-IL-6 (Sí/No), interferón (Sí/No), corticoides (Sí/No) y anti-IL-1 (Sí/No).
- Síntomas persistentes tras la infección por COVID-19: astenia (Sí/No), disnea (Sí/No), cambios en el estado de ánimo (Sí/No), problemas de memoria/concentración (Sí/No), dolor torácico (Sí/No), cefalea (Sí/No), palpitaciones (Sí/No), insomnio (Sí/No), artralgias/mialgias (Sí/No), diarrea (Sí/No), pérdida de cabello (Sí/No), parestesias (Sí/No), malestar general tras esfuerzos (Sí/No), sarpullido (Sí/No), tos (Sí/No), vértigo (Sí/No), y fiebre (Sí/No).

6. Análisis estadístico de los datos

Los datos se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, media y su desviación estándar (DE). Para detectar las diferencias entre dos variables cuantitativas se utilizó la t de Student, el test de ANOVA o el test de Mann-Whitney y para hacerlo entre dos variables cualitativas la chi cuadrado y el test de Fisher. Todos los análisis fueron realizados con el paquete estadístico SPSS 21.0 (Stadistical Package for Social Sciences, Chicago, IL, USA).

7. Consideraciones éticas

El desarrollo del estudio se realiza conforme a los principios éticos recogidos en la versión actualizada de la Declaración de Helsinki (Fortaleza, octubre 2013) y a las Normas armonizadas tripartitas ICH para las Buenas Prácticas Clínicas 1996 y la orden SAS/3470/2009, del 16 de diciembre.

Los datos fueron anonimizados y tratados de un modo confidencial con arreglo a la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Se mantuvo la confidencialidad de la información con arreglo a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre y la Ley de Cantabria 7/2002, 10 de diciembre, de Ordenación Sanitaria de Cantabria.

IV. RESULTADOS

1. Descripción de la población

La población estudiada fue de 100 pacientes, los cuales en 78 se pudo hacer el seguimiento. De los 78 un 66,7% eran varones (52/78) y un 33,3% eran mujeres (26/78). La media de edad fue de 61,2 ± 14,9 años.

1.1. Comorbilidades

En el momento del ingreso, el 15,4% (12/78) de los pacientes presentaban EPOC como antecedente, el 38,5% (30/78) hipertensión arterial, el 23,1% (18/78) diabetes mellitus, el 12,8% (10/78) antecedentes de enfermedad coronaria, el 5,1% (4/78) enfermedad renal crónica, el 19,2% (15/78) neoplasia, el 5,1% (4/78) había sufrido algún accidente cerebrovascular en el pasado, el 1,3% (4/78) presentaban infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB) y el 10,3% (8/78) se trataban de pacientes inmunodeprimidos.

Del total de los 78 pacientes, el 19,2% (15/78) padecía al menos una comorbilidad, el 24% (19/78) presentaba al menos dos, el 9% (7/78) al menos tres y el 7,7% (6/78) presentaba más de 3 comorbilidades. La media de comorbilidades fue de 1,3 ± 1,4.

Tabla 14. Características sociodemográficas y comorbilidades

Características de los pacientes	**Valores**
Edad, media (DE)	61,2 (14,9)
Sexo masculino n (%)	52 (66,7%)
Sexo femenino, n (%)	26 (33,3%)
Comorbilidades, n (%)	
EPOC	12 (15,4%)
Hipertensión arterial	30 (38,5%)
Diabetes mellitus	18 (23,1%)
Enfermedad coronaria	10 (12,8%)
Enfermedad renal crónica	4 (5,1%)
Neoplasia	15 (19,2%)
Accidente cerebrovascular	4 (1,3%)
VHB	4 (1,3%)
Inmunosupresión	15 (10,3%)
Número de comorbilidades, n (%)	
Al menos una	47 (59,9%)
Una	15 (19,2%)
Dos	19 (24%)
Tres	7 (9%)
Más de tres	6 (7,7%)
Total, pacientes	78

1.2. Situación clínica en el momento del ingreso

Todos los pacientes fueron evaluados con la escala CURB65. El 34,6% (27/78) obtuvo 1 punto, el 14,1% (11/78) obtuvo 2 puntos, el 5,1% (4/78) alcanzó los 3 puntos, y el 2,6% (2/78) 4 puntos. En resumen, al 56,4% de los pacientes se les adjudicó 1 punto o más de la escala CURB65.

En el momento del ingreso, el 33,3% (26/78) de los pacientes referían disnea, el 16,7% (13/78) dolor torácico, y el 9% (7/78) presentaban alteración del nivel de conciencia. Además, en el 53,8% (42/78) de los pacientes se objetivaban alteraciones en la radiografía de tórax compatibles con neumonía.

Tabla 15. CURB65 y situación clínica en el momento del ingreso

Situación en el momento de ingreso	Valores, n (%)
CURB65	
1 punto	27 (34,6%)
2 puntos	11 (14,1%)
3 puntos	3 (5,1%)
4 puntos	2 (2,6%)
Disnea	26 (33,3%)
Alteración del nivel de conciencia	7 (9%)
Dolor torácico	13 (16,7%)
Alteración en radiografía de tórax	42 (53,8%)

1.3. Parámetros analíticos

En los datos analíticos al ingreso se observó que un 28,2% (22/78) de los pacientes presentaban valores de dímero-D entre 500-990 ng/mL, un 17,9% (14/78) un dímero-D entre 1.000-2.000 ng/mL, y un 26% (20/78) un dímero-D superior a 2.000ng/mL. Del mismo modo, se hallaron valores elevados de LDH. El 35,1% (27/78) de los pacientes tuvieron niveles de LDH de entre 100-299 U/L, y el 13% (10/78) de los pacientes, valores superiores a 300 ng/mL.

En el 75,2% (58/78) de los pacientes se observó un aumento superior a 1mg/dL en la proteína C reactiva. En el 97,4% (76/78) de los pacientes se encontró una procalcitonina inferior a 0,5 ng/mL. Dos pacientes obtuvieron valores de procalcitonina entre 0,5-2,0 ng/mL y no hubo ningún paciente con niveles superiores a 2,0 ng/mL. La ferritina se encontró elevada en más de la mitad de los pacientes, concretamente, en un 55,1% (43/78) se observaron valores por encima de 300 ng/mL.

El 98,7% (77/78) de los pacientes presentaron linfopenia y, un 51,3% (40/78) tuvieron un recuento inferior a 1.000 células/µL.

Tabla 16. Parámetros analíticos

Hallazgos principales	Valores, n (%)
Dímero-D (ng/ml)	
Dímero-D 500-999	22 (22,8%)
Dímero-D 1.000-1.999	14 (17,9%)
Dímero-D ≥ 2.000	20 (26%)
LDH (U/L)	
LDH 100-299	27 (35,1%)
LDH ≥ 300	10 (13%)
Linfocitos (células/µL)	
Linfocitos < 3.000	77 (98,7%)
Linfocitos < 1.000	40 (51,3%)
Proteína C reactiva (mg/dL)	
Proteína C reactiva > 1,0	58 (75,2%)
Procalcitonina (ng/mL)	
Procalcitonina 0,0 – 0,5	76 (97,4%)
Procalcitonina 0,5 – 2,0	2 (2,6%)
Ferritina (ng/mL)	
Ferritina > 300	43 (55,1%)
IL-6 (pg/mL)	
IL-6 20 - 99.9	20 (25,6%)
IL-6 > 100	9 (11,5%)

Hallazgos principales	Media ± DE
Dímero-D (ng/ml)	3.900,7 ± 10.919,8
LDH (U/L)	119,7 ± 138,8
Linfocitos (células/µL)	1.050 ± 551
Proteína C reactiva (mg/dL)	5,2 ± 5,5
Procalcitonina (ng/mL)	0,1 ± 0,25
Ferritina (ng/mL)	750,5 ± 979,6
IL-6 (pg/mL)	39,9 ± 85,6

1.4. PaO_2/FiO_2 y estancia en UCI

Se evaluó la PaO_2/FiO_2 (mmHg) en 25 pacientes, lo que supone el 32,1% del total de los pacientes estudiados. De ellos, el 19,5% (15/25) obtuvieron una PaO_2/FiO_2 superior a 200, el 9,1% (7/25) una PaO_2/FiO_2 entre 100-199 y un 3,9% (3/25) una PaO_2/FiO_2 inferior a 100.

Tabla 17. PaFi (PaO_2/FiO_2)

PaO_2/FiO_2	Valores, n (%)
>200	15 (19,5%)
100 – 199	7 (9,1%)
≤ 100	3 (7,9%)
No evaluado	53
Total	78

1.5. Evolución y estancia hospitalaria

La estancia media de los pacientes fue de 14,5 ± 9,9 días. Siendo la estancia mínima de 1 día y la estancia máxima de 51 días. De los 78 pacientes, 7 tuvieron que ser ingresados en UCI, con una estancia media en UCI de 19,6± 7,9 días. De estos 7, el 100% precisó intubación orotraqueal.

Tabla 18. Días de estancia hospitalaria

	Mínimo	Máximo	Media	D.E.
Días estancia	1	57	14,5	9,9

1.6. Tratamiento farmacológico

Los tratamientos vigentes en la primera ola fueron: hidroxicloroquina, anti-IL6 (tocilizumab), antirretrovirales (lopinavir/ritonavir), corticoides, interferón y anti-IL-1 (anakinra).

El 91% (71/78) de los pacientes recibió hidroxicloroquina como tratamiento, el 85,9% (67/78) recibió lopinavir/ritonavir, el 15,4% (12/78) fue tratado con anti-IL-6 (tocilizumab), el 39,5% (28/78) fue tratado con interferón y en el 6,4% (5/78) se usaron corticoides. Ningún paciente recibió tratamiento con anti-IL-1 (anakinra).

Tabla 19. Tratamiento farmacológico recibido

Tratamiento recibido	Valores, n (%)
Hidroxicloroquina	71 (85%)
Lopinavir/ritonavir	67 (85,9%)
Anti-IL-6	12 (15,4%)
Interferón	28 (39,5%)
Corticoides	5 (6,4%)
Anti-IL-1	0

2. Seguimiento y síntomas tras el alta hospitalaria

De la cohorte de 100 pacientes, hubo un total de 20 pérdidas debido a exitus. Por otro lado, no se pudo realizar seguimiento a dos pacientes de los que no se disponían datos posteriores al alta hospitalaria debido a que procedían de otros países.

De los 78 pacientes que recibieron seguimiento, el 41% (32/78) cumplían criterios para diagnóstico de síndrome de COVID persistente, e incluso, algunos pacientes lo seguían sufriendo en el momento del estudio. Se siguió a todos los pacientes durante 22 meses.

La duración media de la sintomatología tras el ingreso hospitalario fue de 11,6 ± 7,9 meses.

Tabla 20. Seguimiento tras el alta hospitalaria

	Pacientes dados de alta, n (%)
Sí seguimiento	78 (97,5%)
No seguimiento	2 (2,5%)
Total	80

El síntoma persistente más frecuentemente encontrado fue la astenia, referida por el 21,8% (17/78) de los pacientes, seguido de la disnea o sensación de falta de aire en el 16,7% (13/78), se detectaron cambios en el estado de ánimo en el 16,7% (13/78), problemas de memoria y/o concentración en el 12,8% (10/78), dolor torácico en otro 12,8% (10/78) y cefalea en el 10,3% (8/78).

Menos frecuentemente, se hallaron otros síntomas como palpitaciones en el 7,7% (6/78) de los pacientes, insomnio en el 7,7% (6/78), artralgias o mialgias en el 6,5% (5/78), diarrea en el 5,1% (4/78), pérdida de cabello en otro 5,1% (4/78), parestesias en el 3,8% (3/78), malestar general tras esfuerzos en otro 3,8% (3/78), sarpullido en un 2,6% (2/78), tos en otro 2,6% (2/78), vértigo en un 1,3% (1/78) y fiebre persistente en otro único paciente (1/78).

No se encontraron pacientes que presentaran anosmia o ageusia, ni cambios en el ciclo menstrual.

Tabla 21. Sintomatología persistente en el total de los pacientes

Síntomas persistentes	Valores, n (%)
Astenia	17 (21,8%)
Disnea	13 (16,7%)
Cambios en el estado de ánimo	13 (16,7%)
Problemas de memoria/concentración	10 (12,8%)
Dolor torácico	10 (12,8%)
Cefalea	8 (10,3%)
Palpitaciones	6 (7,7%)
Insomnio	6 (7,7%)
Artralgias/mialgias	5 (6,5%)
Diarrea	4 (5,1%)
Pérdida de cabello	4 (5,1%)
Parestesias	3 (3,8%)
Malestar general tras esfuerzos	3 (3,8%)
Sarpullido	2 (2,6%)
Tos	2 (2,6%)
Vértigo	1 (1,3%)
Fiebre	1 (1,3%)
Total, pacientes	78

3. Pacientes con COVID persistente

El número de pacientes con COVID persistente de la cohorte fue de 32. La edad media de los pacientes con síndrome post-COVID-19 fue de 56,9 ± 12,7 años. De ellos, el 53,1% (17/32) eran mujeres, frente a un 46,9% (15/32) de hombres.

3.1. Comorbilidades en los pacientes con COVID persistente

Al menos el 56,3% (18/32) de los pacientes presentaban una comorbilidad antes de la enfermedad por COVID-19. La comorbilidad más prevalente fue la hipertensión arterial, padecida por el 40,6% (13/32) de los pacientes con síndrome persistente. Un 25% (8/32) presentaban diabetes mellitus, el 18,8% (6/32) EPOC, otro 18,8% (6/32) neoplasia un 12,5%% (4/32) antecedentes de enfermedad coronaria y un 9,4% (3/32) inmunosupresión. En general, la media de comorbilidades fue de 1,4 ± 1,5.

Tabla 22. Características sociodemográficas y comorbilidades presentes en los pacientes con COVID persistente

Características de los pacientes	**Valores**
Edad, media (DE)	56,9 (12,7)
Sexo masculino n (%)	15 (46,9%)
Sexo femenino, n (%)	17 (53,1%)
Comorbilidades, n (%)	
EPOC	6 (18,8%)
Hipertensión arterial	13 (40,6%)
Diabetes mellitus	8 (25%)
Enfermedad coronaria	4 (12,5%)
Enfermedad renal crónica	2 (6,3%)
Neoplasia	6 (18,8%)
Accidente cerebrovascular	1 (3,1%)
VHB	1 (3,1%)
Inmunosupresión	3 (9,4%)
Número de comorbilidades, n (%)	
Al menos una	18 (56,3%)
Una	4 (12,5%)
Dos	6 (18,8%)
Tres	5 (15,6%)
Más de tres	3 (3,1%)
Total, pacientes	32

3.2. Situación clínica durante el ingreso hospitalario en los pacientes con COVID persistente

El 40,6% (13/32) obtuvo 1 punto en la escala CURB65, un 12,5% (4/32) obtuvo 2 puntos, y otro 12,5% (4/32) obtuvo 3 puntos. Ningún paciente obtuvo una puntuación superior a 3 puntos.

En el momento del ingreso, el 28,1% (9/32) de los pacientes que después desarrollaron COVID persistente presentaron disnea, el 9,4% (3/32) mostraron alteración del nivel de conciencia, y un 15,6% (5/31) dolor torácico. Además, en la mitad de ellos, (16/32) se objetivaron alteraciones de la radiografía de tórax.

Tabla 23. CURB65 y situación clínica en el momento del ingreso en los pacientes con COVID persistente

Situación en el momento de ingreso	Valores, n (%)
CURB65	
1 punto	13 (40,6%)
2 puntos	4 (12,5%)
3 puntos	4 (12,5%)
4 puntos	0
Disnea	9 (28,1%)
Alteración del nivel de conciencia	3 (9,4%)
Dolor torácico	5 (15,6%)
Alteración en radiografía de tórax	16 (50%)

3.3. Parámetros analíticos en los pacientes con COVID persistente

Se constató que un 21,7% (7/32) de los pacientes tenían un dímero-D entre 500-990 ng/mL, otro 21,7% (7/32) un dímero-D entre 1.000-2.000 ng/mL y, un 28,8% (3/32) un dímero D superior a 2.000 ng/mL. Asimismo, el 40,3% (13/32) tuvo niveles de LDH entre 100-299 u/L, y el 12,4% (4/32) de los pacientes valores superiores a 300 ng/mL.

Un 71,4% (23/32) de los pacientes obtuvo un aumento superior a 1 mg/dL en la proteína C reactiva. En el 96,9% (31/32) de los pacientes se observó una procalcitonina menor a 0,5 ng/mL. Se encontró una ferritina superior a 300 ng/mL en el 52,8% (17/32) de los pacientes.

En lo que se refiere a la cifra de linfocitos, un 97% (31/32) presentaba linfopenia y, concretamente, un 37,6% (12/32) un recuento inferior a 1.000 células/ µL.

Tabla 24. Parámetros analíticos en los pacientes con COVID persistente

Hallazgos principales	Valores, n (%)
Dímero-D (ng/ml)	
Dímero-D 500-999	7 (21,7%)
Dímero-D 1.000-1.999	7 (21,7%)
Dímero-D ≥2.000	3 (24,8%)
LDH (U/L)	
LDH 100-299	13 (40,3%)
LDH ≥ 300	4 (12,4%)
Linfocitos (células/µL)	
Linfocitos <3.000	31 (97%)
Linfocitos <1.000	12 (37,6%)
Proteína C reactiva (mg/dL)	
Proteína C reactiva > 1,0	23 (71,4%)
Procalcitonina (ng/mL)	
Procalcitonina 0,0 – 0,5	31 (96,9%)
Procalcitonina 0,5 – 2,0	1 (3,1%)
Ferritina (ng/mL)	
Ferritina > 300	17 (52,8%)
IL-6 (pg/mL)	
IL-6 20 – 99,9	5 (15,5%)
IL-6 >100	5 (15,5%)

Hallazgos principales	Media ± DE
Dímero-D (ng/ml)	3.409,8 ± 7.121,4
LDH (U/L)	132,1 ± 133,9
Linfocitos (células/µL)	1.203,1 ± 688,8
Proteína C reactiva (mg/dL)	5,9 ± 6,0
Procalcitonina (ng/mL)	0,0813 ± 0,3
Ferritina (ng/mL)	800,6 ± 1140,6
IL-6 (pg/mL)	35,6 ± 72,6

3.4. PaO_2/FiO_2 en los pacientes con COVID persistente

Se calculó la PaO_2/FiO_2 (mmHg) en de 8 pacientes de este grupo. Se encontraron tres pacientes con una ratio PaO_2/FiO_2 superior a 200, cuatro pacientes con valores comprendidos entre 100 y 199, y un paciente con una ratio PaO_2/FiO_2 inferior a 100.

Tabla 25. PaFi (PaO_2/FiO_2) en los pacientes con COVID persistente

PaO_2/FiO_2	Valores, n (%)
>200	3 (9,3%)
100 – 199	4 (12,4%)
≤ 100	1 (3,1%)
No evaluado	24
Total	8

3.5. Evolución y estancia hospitalaria

La estancia media en el hospital medida en días de ingreso en los pacientes con síndrome post-COVID-19 fue de 14,4 ± 9,3 días. La mínima estancia fue de 2 días y la máxima de 45 días. Por el otro lado, tres pacientes que posteriormente presentaron síndrome post-COVID-19 tuvieron que ingresar en UCI, lo que corresponde al 9,4% del total de los pacientes con COVID persistente. Estuvieron ingresados en esta unidad 14,4 ± 9,3 días y los tres precisaron intubación orotraqueal.

Tabla 26. Días de estancia hospitalaria en los pacientes con COVID persistente

	Mínimo	Máximo	Media	D.E.
Días estancia	2	45	14,4	9,3

3.6. Tratamiento farmacológico

El 90,6% (29/32) de los pacientes recibió hidroxicloroquina como tratamiento, el 87,5% (28/32) fueron tratados con lopinavir/ritonavir, el 12,5% (4/32) recibió tratamiento con anti-IL-6 (tocilizumab), el 43,8% (14/32) recibió tratamiento con interferón, el 6,3% (2/32) con corticoides, y ningún paciente fue tratado con anti-IL-1 (anakinra).

Tabla 27. Tratamiento farmacológico recibido en los pacientes con COVID persistente

Tratamiento recibido	Valores, n (%)
Hidroxicloroquina	29 (90,6%)
Lopinavir/ritonavir	28 (87,5%)
Anti-IL-6	4 (12,5%)
Interferon	14 (43,8%)
Corticoides	2 (6,3%)
Anti- IL-1	0

4. Características clínicas y analíticas durante el ingreso por COVID-19 en relación con la presencia de COVID persistente

Las características clínicas y analíticas de los pacientes durante el ingreso hospitalario en relación con el desarrollo posterior del síndrome persistente se encuentran reflejadas en la tabla 31. Como se puede observar, los pacientes con COVID persistente presentaron una peor PaO_2/FiO_2 (mmHg) durante el ingreso hospitalario.

Tabla 28. Características clínicas y analíticas durante el ingreso por COVID-19 en relación con la presencia de COVID persistente

	COVID-Persistente	No COVID Persistente	Valor *p*
Número de comorbilidades	1,38 ± 1,49	1,26 ± 1,37	0,73
Estancia (días)	14,44 ± 9,34	14,48 ± 10,33	0,98
CURB65	1,03 ± 0,99	0,78 ± 1,01	0,25
PaO2/FiO2 (mmHg)	193,2 ± 89,6	296,1 ± 142,24	0,04
PCR (mg/dL)	10,56 ± 8,33	8,79 ± 7,01	0,4
Ferritina (ng/mL)	800,56 ± 1140,65	715,63 ± 861,79	0,72
Dímero D (ng/mL)	3409,82 ± 7121,43	4242,11 ± 12992,59	0,71
Tratamiento con corticoides	6,3% (2/32)	6,5% (3/46)	0,96
Tratamiento con tocilizumab	12,5% (4/32)	17,3% (8/46)	0,55
Ingreso en UCI	9,4% (3/32)	8,7% (4/46)	0,91
Estancia en UCI (días)	20,33 ± 6,81	19,00 ± 9,76	0,84
Pacientes	**N=32**	**N=48**	-

V. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

La enfermedad por el SARS-CoV-2 o la COVID-19, responsable del síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus, ha provocado desde su inicio un gran impacto a nivel internacional. En estos dos últimos años la mayoría de los esfuerzos se han centrado en el tratamiento de la fase aguda, sin embargo, se ha observado la presencia de un espectro variable de síntomas tras la recuperación de la enfermedad. Esta sintomatología puede ser persistente desde el inicio o aparecer tras la resolución de la infección, y es lo que se denomina síndrome de COVID persistente o síndrome post-COVID-19. En este estudio prospectivo se ha seleccionado a los primeros pacientes ingresados en el Servicio de Enfermedades Infecciosas durante la primera ola de la pandemia en el HUMV y se ha investigado la presencia y las características del síndrome de COVID persistente en esta cohorte.

En el presente trabajo de investigación observamos que hay una mayor proporción de mujeres que presentan síntomas persistentes, concretamente el 53,1% (17/32). Por otro lado, la proporción de hombres con síndrome persistente fue del 46,9% (15/32). Similares resultados se hallaron también en el estudio realizado por Whitaker et al. (35), en el que la persistencia de los síntomas fue más frecuente en mujeres que en hombres. Del mismo modo, Venturelli et al. (13) determinaron que las mujeres tuvieron en mayor proporción síntomas persistentes, mostrando astenia con el doble de frecuencia que los varones.

Además, Whitaker et al. (35) encontraron que había mayor proporción de síntomas persistentes según avanzaba la edad. En nuestro estudio la media de la edad de los pacientes con síndrome de COVID persistente fue de 56,9 ± 12,7 años.

Whitaker et al. (35) determinó que aproximadamente el 50% de las personas que presentaban una o más comorbilidades refirieron posteriormente síntomas persistentes, variando hasta casi el 70% de los pacientes cuando la comorbilidad consistía en alguna patología pulmonar previa. En nuestro estudio, al menos el 56,3% (18/32) de los pacientes presentaban una comorbilidad con anterioridad a la COVID-19. La más frecuentemente padecida por los pacientes del HUMV fue la hipertensión arterial, presente en el 40,6% (13/32) de los pacientes con síndrome post-COVID-19.

Carfi et al. (5) observaron que el 32% de los pacientes presentaban uno o dos síntomas persistentes en el momento de la primera visita tras el alta hospitalaria, y que el 55% presentaba tres síntomas o más. Es decir, un 87,4% de los pacientes presentaban síntomas persistentes. La primera visita tuvo lugar una media de 60,3 ± 13,6 días tras el alta. Whitaker et al. (35), que incluyeron datos autoinformados de 508.707 adultos de 18 o más años, encontraron que aproximadamente en un tercio de las personas que experimentaron la COVID-19 aparecieron síntomas persistentes tras la resolución de la enfermedad.

Entre Carfi et al. (5) y Whitaker et al. (35) se aprecia una diferencia notable en lo referente a la proporción de pacientes que presentaron sintomatología persistente tras la resolución de la enfermedad aguda. Esta disparidad tiene relación con que Carfi et al. (5) abordaron únicamente los pacientes que necesitaron estar hospitalizados y habían sido dados de alta, mientras que Whitaker et al. (35) incluyeron tanto pacientes que habían precisado ingreso hospitalario como pacientes que habían superado la enfermedad en su domicilio. Esto puede provocar que los pacientes incluidos en el estudio elaborado por Carfi et al. (5) padecieran una enfermedad más grave que los pacientes incluidos en la investigación de Whitaker et al. (35). En general, los pacientes que precisan cuidados a nivel hospitalario presentan habitualmente un cuadro clínico más grave.

Por otro lado, se debe tener presente que los datos obtenidos por Whitaker et al. (35) eran autoinformados. Es decir, la información se obtuvo de las percepciones de cada paciente en relación con síntomas persistentes que creían presentar o no, a través de un cuestionario. No hubo un seguimiento clínico telefónico o en consulta, y esto podría haber hecho que hubiera determinados síntomas que pasaran desapercibidos. Es posible que este hecho, sumado a que Carfi et al. (5) solo incluyeran pacientes que hubiesen estado hospitalizados, incremente aún más las diferencias de porcentaje de pacientes con COVID persistente que se han encontrado en cada estudio. Un tercio de los pacientes padecieron síndrome persistente en Whitaker et al. (35) frente a los más de tres tercios de Carfi et al (5).

Carfi et al. (5) determinaron que el síntoma persistente más prevalente fue la astenia en aproximadamente un 53,1% de los pacientes con síndrome post-COVID-19. El siguiente síntoma más frecuentemente encontrado fue la disnea con un 43,4% de afectados. Le siguieron las artralgias con un 27,3% y el dolor torácico con un 21,7%. De la misma manera, Kavaaslan et al. (33) observaron que el síntoma persistente presentado con mayor frecuencia fue la astenia, casi el 25% de los pacientes. Tras la astenia, el siguiente síntoma más común también fue la disnea, con un 20% de afectados. Además, Kavaaslan et al. (33) detectaron que más del 15% de los pacientes con el síndrome post-COVID-19 presentaban pérdida de concentración o memoria. En la misma línea, Venturelli et al. (13) determinaron que el 44,1% de los pacientes que habían superado la enfermedad refirieron astenia persistente de inicio reciente, y, un 29,8%, disnea.

En nuestro estudio se puede determinar que el síntoma más frecuente del conjunto de los síntomas presentes en los pacientes con el síndrome de COVID persistente fue la astenia, padecida por la mitad de los pacientes (16/32). Los siguientes síntomas más comunes fueron la disnea, los cambios en el estado de ánimo y los problemas de memoria o concentración, en una proporción del 40,6% (13/32), 40,6% (13/32) y 31,3% (10/32) respectivamente. Se aprecian resultados semejantes a los otros estudios mencionados. En definitiva, en los pacientes con COVID persistente predominan la astenia y la disnea, aunque también aparecen otros síntomas de forma frecuente como la falta de concentración o de memoria y los cambios en el estado de ánimo.

En lo que se refiere a determinaciones analíticas, Von Meijenfeldt et al. (14) observaron linfopenia persistente, elevación de marcadores de la inflamación y elevación de factores protrombóticos varias semanas después del alta hospitalaria. Estos mismos hallazgos fueron observados por Venturelli et al. (13). En nuestro estudio, no se incluyen determinaciones analíticas tras el alta. Sin embargo, sí hemos observado que al ingreso se encuentran alterados los mismos parámetros de inflamación y factores protrombóticos que se ha visto que persisten alterados semanas después de la infección en estudios como el de Von Meijenfeldt et al. (14). Concretamente, en la cohorte del HUMV, el 98,7% (77/78) de los pacientes presentaban linfopenia en el momento del ingreso y en el 75,2% (58/78) de ellos se observó la proteína C reactiva elevada. También, se encontraron niveles elevados de ferritina en más de la mitad de los pacientes, exactamente, un 55,1% presentaron valores por encima de 300 ng/mL.

Kavaaslan et al. (33) concluyeron que la necesidad de ingreso hospitalario y la gravedad de la enfermedad aguda son los principales predictores del síndrome post-COVID-19. En nuestro estudio, al seleccionar únicamente pacientes ingresados no se puede comparar este aspecto. Para poder llevar a cabo esta comparación, también habría sido necesario incluir a pacientes que hubieran superado la enfermedad en su domicilio. No obstante, nuestro estudio determina que presentar COVID persistente se asocia con valores bajos en la relación PaO_2/FiO_2 con una $p < 0,05$.

Como se sabe, la PaO_2/FiO_2 (mmHg) es un parámetro útil para valorar la insuficiencia respiratoria en los pacientes con distrés respiratorio, y se encuentra relacionada con la gravedad de la enfermedad pulmonar. Por ello, una ratio PaO_2/FiO_2 baja se puede relacionar con una mayor gravedad de la enfermedad respiratoria. Según los resultados del estudio de Kavaaslan et al. (33), la gravedad de la enfermedad tendría relación con el desarrollo del síndrome de COVID persistente.

La principal limitación de nuestro estudio es el pequeño tamaño muestral, ya que solo se incluyeron los 100 primeros pacientes de la primera ola de la pandemia que ingresaron en la planta de hospitalización del Servicio de Enfermedades Infecciosas del HUMV. No se pueden extraer conclusiones definitivas. No obstante, este estudio puede ser una muestra de las características que presentan los pacientes ingresados en nuestro hospital, que podrían ser diferentes a las de otras áreas geográficas. Esto puede ayudarnos a seleccionar a los pacientes ingresados en nuestro hospital que van a tener más posibilidades de desarrollar un síndrome post-COVID-19 tras la infección.

En resumen, un porcentaje elevado de los pacientes que ingresaron con COVID-19 en la primera ola de la pandemia en nuestro hospital desarrollaron COVID persistente. Estos pacientes presentaron frecuentemente más astenia y una peor PaO_2/FiO_2 que los pacientes que no desarrollaron dicho síndrome. Sin embargo, estos resultados deberán tomarse con precaución debido al número de pacientes incluidos en el estudio.

VI. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Una tercera parte de los pacientes que ingresaron por COVID-19 en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del HUMV entre el 1 y el 20 de marzo de 2020 durante la primera ola desarrollaron COVID persistente.

2. La duración media de la sintomatología de los pacientes que desarrollaron COVID persistente fue de 12 meses después del diagnóstico de la infección.

3. Los pacientes con síndrome post-COVID-19 presentaron astenia como síntoma predominante y una peor PaO_2/FiO_2 durante el ingreso hospitalario en comparación con los pacientes que no desarrollaron síndrome persistente.

VII. AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría comenzar dedicando este espacio a quienes han hecho posible la realización de este Trabajo de Fin de Grado, para mí, símbolo del final de una etapa de mi vida muy importante. Y posteriormente, dar las gracias a todos los que me han ayudado y acompañado durante estos años.

Especial agradecimiento a la doctora Mª Carmen Fariñas Álvarez, por hacer que me fascinaran las Enfermedades Infecciosas desde la primera clase a la que asistí. Gracias por la ilusión transmitida desde el inicio, por el continuo seguimiento, y por la orientación durante todo el trabajo. Y, sobre todo, gracias por despertar en mí la curiosidad en la investigación.

Especial agradecimiento al doctor Francisco Arnaiz de las Revillas, por ser guía fundamental durante todo el trabajo. Gracias por todo el tiempo invertido en enseñarme, por la total disponibilidad e implicación y por el conocimiento compartido.

Agradecer al resto de profesores y a la Facultad de Medicina todos estos años que me han brindado, y que me han permitido crecer mucho tanto a nivel académico como personal. En especial, al doctor José Manuel López Vega, por su gran labor docente durante mi primer rotatorio de clínica médica, que me ha enseñado a pensar en la Medicina y en otros aspectos de la vida desde el razonamiento y desde una visión crítica. Y en especial, al doctor José Antonio García del Río, por su gran implicación en la que ha sido mi última rotación como estudiante, en la que he aprendido valores como el compromiso con el paciente y con la profesión, así como la importancia de una buena comunicación y del trabajo en equipo.

Agradecer a mis amigas todo el apoyo recibido durante estos años. A mis amigas de la Facultad, que comparten mi día a día, por hacerme sentir comprendida en todo momento. También, a mis amigas de toda la vida, que siempre me ven capaz de todo. Y por supuesto, a mis amigas enfermeras, que tantas dudas me resuelven y que aun así confían en mis diagnósticos.

Y finalmente, el mayor agradecimiento se lo doy a mi familia, por sus continuos ánimos y su paciencia durante todos estos años. A mis padres, por enseñarme que trabajar y esforzarse en lo que uno hace siempre merece la pena. Y a mi hermana Irene, mi ejemplo a seguir desde pequeña.

Muchas gracias a todos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Martínez Chamorro E, Díez Tascón A, Ibánez Sanz L, Ossaba Vélez S, Borruel Nacenta S. Diagnóstico radiológico del paciente con COVID-19. 2021;63:56-73.

2. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. BMJ. 2020; 1091.

3. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). Int J Surg. 2020;76:71-6.

4. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). Clin Rev Allergy Immunol. 2021.

5. Carfì A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. JAMA. 2020; 324:603.

6. Gibson PG, Qin L, Puah SH. COVID -19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre- COVID -19 ARDS. Med J Aust. 2020;213 :54.

7. The ARDS Definition Task Force*. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. JAMA. 20 de junio de 2012;307: 2526-33.

8. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. Lancet Respir Med. 2020; 8: 420-2.

9. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J, Liao M, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. Mod Pathol. 2020;33: 1007-14.

10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, Mcginn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. JAMA. 2020; 323:2052.

11. Zhao Y-M, Shang Y-M, Song W-B, Li Q-Q, Xie H, Xu Q-F, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. EClinicalMedicine. 2020;25:100463.

12. Huang W, Wu Q, Chen Z, Xiong Z, Wang K, Tian J, et al. The potential indicators for pulmonary fibrosis in survivors of severe COVID-19. J Infect. 2021;82:e5-7.

13. Venturelli S, Benatti SV, Casati M, Binda F, Zuglian G, Imeri G, et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. Epidemiol Infect. 2021;149:1-25.

14. Von Meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, Lundström A, Magnusson M, Mackman N, et al. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. Blood Adv. 2021; 5:756-9.

15. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, Mcintyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. J Thromb Haemost. 2020; 18:1752-5.

16. Deng Z, Zhang M, Zhu T, Zhili N, Liu Z, Xiang R, et al. Dynamic changes in peripheral blood lymphocyte subsets in adult patients with COVID-19. Int J Infect Dis. 2020;98:353-8.

17. Pan X-W, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang L-H, Cui X-G. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. Intensive Care Med. 2020;46: 1114-6.

18. Hansrivijit P, Gadhiya KP, Gangireddy M, Goldman JD. Risk Factors, Clinical Characteristics, and Prognosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized COVID-19 Patients: A Retrospective Cohort Study. Medicines. 2021;8: 4.

19. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). JAMA Cardiol. 2020;5: 1265.

20. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu P-Y, Huang C-C, et al. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients – An MRI-based 3-month Follow-up Study. EClinicalMedicine. 2020;25:100484.

21. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X, et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5:434-5.

22. Brancatella A, Ricci D, Viola N, Sgrò D, Santini F, Latrofa F. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105: 2367-70.

23. Mateu-Salat M, Urgell E, Chico A. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves' disease after COVID-19. J Endocrinol Invest. 2020;43(10):1527-8.

24. Chan KH, Slim J. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. Emerg Infect Dis J. 2020;26: 2535.

25. Pamphlett R, Wang M, Chan RC. Challenges in diagnosing hydroxychloroquine myopathy during the COVID -19 pandemic. Intern Med J. 2020;50: 1559-62.

26. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. Lancet Psychiatry. 2021;8: 130-40.

27. Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM). La radiología desde la aparición de la infección COVID-19. Análisis y recomendaciones. 2020.

28. Smith DL, Grenier J-P, Batte C, Spieler B. A Characteristic Chest Radiographic Pattern in the Setting of the COVID-19 Pandemic. Radiol Cardiothorac Imaging. 2020.

29. Fang Y, Zhang H, Xie J, Lin M, Ying L, Pang P, et al. Sensitivity of Chest CT for COVID-19: Comparison to RT-PCR. Radiology. 2020;296.

30. Li Y, Xia L. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Role of Chest CT in Diagnosis and Management. Am J Roentgenol. 2020;214: 1280-6.

31. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid, mechanisms, risk factors, and management. BMJ. 2021.

32. Korompoki E, Gavriatopoulou M, Hicklen RS, Ntanasis-Stathopoulos I, Kastritis E, Fotiou D, et al. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: A narrative review. J Infect. 2021;83: 1-16.

33. Kayaaslan B, Eser F, Kalem AK, Kaya G, Kaplan B, Kacar D, et al. Post-COVID syndrome: A single-center questionnaire study on 1007 participants recovered from COVID-19. J Med Virol. 2021;93: 6566-74.

34. O'Dowd A. Covid-19: Third of people infected have long term symptoms. BMJ. 2021.

35. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. 2021.

36. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Diseases. 2021.

ANEXOS

Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos

Nº de Historia Clínica: _____

Datos sociodemográficos:

- Edad: ____
- Sexo: ☐ 1-Masculino ☐ 2-Femenino

Datos del ingreso:

- Fecha de ingreso hospitalario: _____ Fecha de alta hospitalaria: _____
- Total, días de estancia: _____
- Estancia en UCI: ☐ 1-Sí ☐ 2-No

Comorbilidades:

- ☐ 1-Sí ☐ 2-No Número de comorbilidades: ____
- EPOC: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- HTA: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Diabetes mellitus: ☐ 1- Sí ☐ 2-No
- Enfermedad coronaria: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Insuficiencia renal crónica: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Neoplasia: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Enfermedad cerebrovascular: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- VHB: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Inmunosupresión: ☐ 1-Sí ☐ 2-No

Situación clínica en el momento del ingreso:

- Puntuación CURB65: ____
- Disnea: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Alteración del nivel de conciencia: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Dolor torácico: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Radiografía de tórax alterada: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- PaO_2/FiO_2 (mmHg): _____ ☐ *No evaluada*

Parámetros analíticos:

- Dímero-D (ng/ml): ____
- LDH (U/L): ____
- Linfocitos (células/µL): ____
- Proteína C reactiva (mg/dL): ____
- Procalcitonina (ng/mL): ____
- Ferritina (ng/mL): ____
- IL-6 (pg/mL): ____

Tratamiento recibido:

- Hidroxicloroquina: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Lopinavir/ritonavir: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Anti-IL-6: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Interferon: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Corticoides: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Anakinra: ☐ 1-Sí ☐ 2-No

Síntomas persistentes tras la infección por COVID-19:

- Astenia: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Disnea: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Cambios en el estado de ánimo: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Problemas de memoria o concentración: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Dolor torácico: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Cefalea: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Palpitaciones: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Insomnio: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Artralgias/mialgias: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Diarrea: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Pérdida de cabello: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Parestesias: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Malestar general tras esfuerzos: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Sarpullido: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Tos: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Vértigo: ☐ 1-Sí ☐ 2-No
- Fiebre: ☐ 1-Sí ☐ 2-No

Anexo 2. Comunicación aceptada para presentar como poster en el Congreso SEIMC 2022 (Granada 2-5 junio de 2022)

Título: Incidencia y características de la COVID persistente entre pacientes ingresados por infección SARS-CoV-2.

Introducción y objetivos: El objetivo del estudio fue analizar la incidencia de la COVID persistente entre los pacientes que han precisado ingreso hospitalario debido a la infección por SARS-CoV-2 así como su asociación con la gravedad del ingreso.

Material y Métodos: Estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron los primeros 78 pacientes que ingresaron en el Servicio de Enfermedades Infecciosas del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla por COVID-19, realizando un seguimiento hasta el 31 de enero de 2022. Se analizaron las características epidemiológicas y clínicas de los pacientes con diagnóstico de COVID persistente, así como su relación con las distintas escalas de gravedad (CURB65) y parámetros analíticos durante su ingreso hospitalario.

Resultados: De los pacientes incluidos el 65,8% eran varones (52/78) y la media de la edad fue de 61,2 años ± 14,9 años. Se siguió a todos los pacientes durante 22 meses. El 41% (32/78) de los pacientes incluidos presentaron sintomatología persistente. Los síntomas tuvieron una duración media de 11,6 meses±7,9 meses desde el ingreso hospitalario. El 21,5% (17/78); de los pacientes presentó astenia persistente, el 16,5% (13/78) trastornos del ánimo; el 12,7% (10/78) dificultad para concentrarse; el 12,7% (10/78) dolor en el tórax o en el epigastrio; el 10,1% (8/78) cefalea, el 7,6% (6/78) palpitaciones, el 7,6% (6/78) insomnio, 4 pacientes presentaron diarrea, 2 tos persistente y 1 paciente presentó febrícula persistente. Las características epidemiológicas clínicas y analíticas de los pacientes que ingresaron por infección por SARS-CoV-2 en relación con el diagnóstico de COVID persistente se reflejan en la tabla 1.

Tabla 1. Características clínicas y analíticas durante el ingreso por COVID-19 en relación con la presencia de COVID persistente

	COVID Persistente (32)	No COVID Persistente (46)	Valor p
Número de comorbilidades	1,38 ± 1,49	1,26 ± 1,37	0,73
Estancia (días)	14,44 ± 9,34	14,48 ± 10,33	0,98
CURB65	1,03 ± 0,99	0,78 ± 1,01	0,25
PaO2/FiO2 (mmHg)	193,2 ± 89,6	296,1 ± 142,24	0,04
PCR (mg/dL)	10,56 ± 8,33	8,79 ± 7,01	0,4
Ferritina (ng/mL)	800,56 ± 1140,65	715,63 ± 861,79	0,72
Dímero D (ng/mL)	3409,82 ± 7121,43	4242,11 ± 12992,59	0,71
Tratamiento con corticoides	6,3% (2/32)	6,5% (3/46)	0,96
Tratamiento con tocilizumab	12,5% (4/32)	17,3% (8/46)	0,55
Ingreso en UCI	9,4% (3/32)	8,7% (4/46)	0,91
Estancia en UCI (días)	20,33 ± 6,81	19,00 ± 9,76	0,84

Conclusiones: Más de una tercera parte de los pacientes ingresaron por una infección por SARS-CoV-2 presentaron sintomatología persistente. La sintomatología tuvo una duración media cercana a los 12 meses. La astenia persistente y los trastornos de ánimo fueron los síntomas más comunes. Los pacientes con COVID persistente presentaron una peor PO_2/FiO_2 (mmHg) durante el ingreso hospitalario.