



**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
**ESCUELA INTERNACIONAL DE**  
**DOCTORADO**

**TESIS DOCTORAL**

**EVALUACIÓN CLÍNICA Y CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES  
CON SINTOMATOLOGÍA PERSISTENTE TRAS LA  
INFECCIÓN POR SARS-CoV-2.**

**Dña. Sonia Marín Real**

**2024**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**  
ESCUELA INTERNACIONAL DE  
DOCTORADO

TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN CLÍNICA Y CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES  
CON SINTOMATOLOGÍA PERSISTENTE TRAS LA  
INFECCIÓN POR SARS-CoV-2.

Autora: Dña. Sonia Marín Real

Directoras: Dña. ENCARNACIÓN MORAL ESCUDERO y  
Dña. ALICIA HERNÁNDEZ TORRES.





**DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD  
DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR**

*Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19-10-2022*

D./Dña. Sonia Marín Real

doctorando del Programa de Doctorado en

Ciencias de la Salud (Medicina)

de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad Murcia, como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor y titulada:

**EVALUACIÓN CLÍNICA Y CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON SINTOMATOLOGÍA PERSISTENTE TRAS LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2**

y dirigida por.

D./Dña. Alicia Hernández Torres

D./Dña. Encarnación Moral Escudero

D./Dña. Elisa García Vázquez (Tutora)

**DECLARO QUE:**

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

*Si la tesis hubiera sido autorizada como tesis por conjunción de publicaciones o incluye 1 o 2 publicaciones (como prevé el artículo 29.3 del reglamento), declarar que cuenta con:*

- La aceptación por escrito de los coautores de las publicaciones de que el doctorando las presente como parte de la tesis.
- En su caso, la renuncia por escrito de los coautores no doctores de dichos trabajos a presentarlos como parte de otras tesis doctorales en la Universidad de Murcia o en cualquier otra universidad.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

En Murcia, a 20 de Marzo de 2024

Fdo.: Sonia Marín Real

*Una vez realizada la declaración de autoría y originalidad de la tesis, presentada ante la persona física de este centro, quedará abierta y accesible en el Registro de Tesis Doctorales de la Universidad de Murcia.*

Información sobre la protección de sus datos personales aportados

|                |   |
|----------------|---|
| Responsable:   | Universidad de Murcia.<br>Avenida s/niente Homages, 5. Edificio de la Convivencia s/n. 30003 Murcia.<br>Delegado de Protección de Datos: dr-g@um.es   |
| Legitimación:  | La Universidad de Murcia se encuentra obligada por el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento, art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos   |
| Finalidad:     | Comunicar su declaración de autoría y originalidad  |
| Destinatarios: | No se prevén comunicaciones de datos  |
| Derechos:      | Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, o eliminación y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia |



---

# AGRADECIMIENTOS

---

Quiero aprovechar este espacio para expresar mi más profundo agradecimiento a todas las personas que han sido fundamentales en el desarrollo y culminación de mi tesis doctoral. En primer lugar, quiero agradecer a mis padres por su constante apoyo, amor incondicional y comprensión a lo largo de todos estos años, por sus enseñanzas “Con esfuerzo, todo se puede lograr”.

También quiero dar las gracias a mi pareja, Germán, quien ha sido mi roca y mi mayor motivación durante este arduo proceso. Su paciencia, comprensión y aliento me han impulsado a seguir adelante y dar lo mejor de mí. Gracias a mi familia y a mi familia política por el apoyo.

Además, quiero expresar mi gratitud hacia mis directoras, Alicia y Encarnación, por su respaldo continuo y sus valiosas sugerencias. Por estar conmigo en cada etapa, por todas las horas que me han dedicado y su invaluable asesoramiento. Gracias a su ayuda y dedicación, hemos podido alcanzar esta meta.

No puedo dejar de mencionar a mi tutora de tesis, Elisa, por su guía durante el proceso y por motivarme a llevar a cabo este proyecto. Su conocimiento y experiencia han sido fundamentales para el éxito de mi trabajo y me siento afortunada de haber contado con su orientación.

Finalmente, quiero agradecer a todo mi equipo médico, quienes han sido una parte integral de mi viaje. A Aychel, excelente profesional y mejor persona, porque más que una compañera, ha sido una amiga a la que tengo un gran aprecio. Gracias a José Antonio y a todo el equipo de infecciosas del HCUVA que han sido fundamentales para mi crecimiento personal y académico.

En resumen, este logro no habría sido posible sin el amor, el apoyo y la orientación de estas personas maravillosas. Esta tesis es un triunfo compartido, porque sin vuestro respaldo, este logro habría sido inalcanzable.

---

# ÍNDICE

---

# Índice de contenido

|  |    |
|--|----|
| ÍNDICE DE FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICAS .....                     | 8  |
| ABREVIATURAS.....  | 11 |
| RESUMEN .....  | 15 |
| SUMMARY .....  | 17 |
| 1. INTRODUCCIÓN .....  | 20 |
| 1.1 Pandemia y situación actual.....                           | 20 |
| 1.2 SARS-CoV-2.....  | 22 |
| 1.2.1 Estructura, Taxonomía, Filogenia y características ..... | 23 |
| 1.2.2 Variantes, entrada y transmisión .....                   | 25 |
| 1.2.3 Sistema inmunológico y SARS-CoV-2 .....                  | 28 |
| 1.2.4 Características fisiopatológicas del SARS-CoV-2 .....    | 30 |
| 1.2.5 Fases de la infección.....                               | 32 |
| 1.3 Definición de PASC. ....                                   | 32 |
| 1.3.1 Inicio del PASC.....                                     | 35 |
| 1.3.2 Etiología.....   | 36 |
| 1.3.3 Fenotipos de PASC .....                                  | 41 |
| 1.3.4 Manifestaciones clínicas .....                           | 41 |
| 1.4 Abordaje.....  | 47 |
| 1.4.1. Soporte en las redes.....                               | 49 |
| 2. JUSTIFICACIÓN.....  | 51 |
| 3. OBJETIVOS .....   | 53 |
| 3.1 Objetivo principal. ....                                   | 53 |
| 3.2 Objetivos secundarios. ....                                | 53 |
| 4. MATERIAL Y MÉTODOS .....                                    | 55 |
| 4.1 Ámbito de estudio.....                                     | 55 |
| 4. 2 Diseño del estudio .....                                  | 56 |
| 4.2.1 Población a estudio .....                                | 56 |
| 4.3 Estudio del paciente .....                                 | 57 |
| 4.3.1 Variables Demográficas.....                              | 58 |
| 4.3.2 Variables clínicas .....                                 | 58 |
| 4.3.3 Variables en el cuestionario de PASC (>12 meses) .....   | 58 |
| 4.4 Análisis estadístico .....                                 | 59 |
| 4.5 Aspectos éticos y legales.....                             | 60 |

|  |     |
|--|-----|
| 5. RESULTADOS .....  | 65  |
| 5.1 LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA COHORTE .....   | 63  |
| 5.2 Descripción de la muestra .....  | 64  |
| 5.3 Evaluación temporal de la clínica .....  | 66  |
| 5.4 Factores asociados a PASC .....  | 69  |
| 5.5 ANÁLISIS DE SUBGRUPO DE PASC .....   | 72  |
| 5.5.1 Factores de riesgo cardiovascular (FRCV) .....   | 74  |
| 5.5.2 Sintomatología persistente .....   | 74  |
| 5.5.3 Calidad de vida de los pacientes con PASC .....  | 75  |
| mMRC .....   | 75  |
| Euroqol .....  | 76  |
| Escala PCFS .....  | 77  |
| 5.5.4 Valoración de la salud mental .....  | 78  |
| 5.5.6 Valoración cognitiva .....   | 79  |
| ISP .....  | 80  |
| MoCA .....   | 81  |
| Relación entre la puntuación en ISP y Test de MoCA .....   | 84  |
| 6. DISCUSIÓN .....   | 87  |
| 6.1 OBJETIVO PRIMARIO: Describir los síntomas clínicos persistentes y su frecuencia en los<br>pacientes con PASC. .... | 88  |
| a) Prevalencia de PASC .....   | 88  |
| 6.2 Objetivos secundarios. ....  | 91  |
| a) Definir las características demográficas y comorbilidades de los pacientes con PASC. .                              | 91  |
| b) Síntomas persistentes .....   | 91  |
| Astenia .....  | 93  |
| Secuelas neurológicas .....  | 94  |
| Secuelas cardiológicas .....   | 97  |
| Secuelas reumatológicas .....  | 98  |
| Secuelas respiratorias: Disnea y tos .....   | 99  |
| Secuelas dermatológicas .....  | 100 |
| Alopecia .....   | 101 |
| Secuelas psiquiátricas: Estrés y ansiedad .....  | 101 |
| Secuelas gastrointestinales .....  | 103 |
| Fiebre .....   | 103 |

|  |     |
|--|-----|
| c) Determinar qué factores dependientes del paciente se asocian a la presencia de PASC: edad, sexo, FRCV y comorbilidades..... | 103 |
| d) Detallar qué factores dependientes de la infección se asocian a PASC.....   | 105 |
| En los pacientes con PASC con más de 12 meses, realizaremos una encuesta y valoración presencial para determinar:.....         | 106 |
| e) Clasificar el estado funcional y calidad de vida de los pacientes.....  | 106 |
| 1. Escala mMRC.....  | 107 |
| 2. Euroqol.....  | 107 |
| 3. Escala PCFS.....  | 108 |
| f) Evaluar la afectación a nivel psicológico (ansiedad y depresión) en los pacientes con síntomas persistentes. ....           | 109 |
| g) Realizar una evaluación de las secuelas cognitivas.....   | 110 |
| 7.LIMITACIONES Y FORTALEZAS.....   | 113 |
| 8.CONCLUSIONES.....  | 116 |
| COLORARIOS.....  | 118 |
| ANEXO 1. ENCUESTA.....   | 134 |
| ANEXO 1.1. INVENTARIO ISP DE LA ENCUESTA <sup>96</sup> .....   | 138 |
| ANEXO 1.2. INVENTARIO MOCA DE LA ENCUESTA <sup>97</sup> .....  | 140 |
| ANEXO 2. ÍNDICE DE CHARLSON.....   | 141 |
| ANEXO 3. ESCALA OMS.....   | 142 |
| ANEXO 4. ESCALA RADIOLÓGICA BRIXIA.....  | 142 |
| ANEXO 5. mMRC.....   | 143 |
| ANEXO 6. EUROQOL.....  | 143 |
| ANEXO 7. PHQ-9.....  | 144 |
| ANEXO 8. GAD-7.....  | 144 |
| ANEXO 9. PCFS.....   | 145 |
| ANEXO 10. COMITÉ ÉTICO HCUVA.....  | 146 |

---

# FIGURAS, TABLAS Y GRÁFICAS

---

## ÍNDICES

### Índice de figuras

|  |    |
|--|----|
| <i>Figura 1. Propagación de casos de SARS-CoV-2 a nivel mundial. Se señalan los datos de España</i> <sup>5</sup> .                                 | 21 |
| <i>Figura 2. Representación de casos de infección por SARS-CoV-2 por regiones de la OMS</i> <sup>5</sup> .   | 21 |
| <i>Figura 3. Ilustración de los casos nuevos de covid-19 en España, Worldometer</i> <sup>6</sup> .   | 22 |
| <i>Figura 4. Estructura del SARS-CoV-2</i> <sup>3</sup> .  | 23 |
| <i>Figura 5. Representación de los vectores de HCoV</i> <sup>3</sup> .   | 24 |
| <i>Figura 6. Árbol filogenético de Variantes</i> <sup>15</sup> .   | 25 |
| <i>Figura 7. Evolución de las nuevas variantes</i> <sup>17</sup> .   | 26 |
| <i>Figura 8. Modelo propuesto para la vía de entrada alterada de Ómicron</i> <sup>22</sup> .   | 27 |
| <i>Figura 9. Esquema resumen de los componentes del sistema inmunitario en la evolución de la infección por el SARS-CoV-2</i> <sup>27</sup> .      | 29 |
| <i>Figura 10. El SARS-CoV-2 es una enfermedad endotelial</i> <sup>29</sup> .   | 31 |
| <i>Figura 11. Las fases de la enfermedad de los pacientes con SARS-CoV-2 según Ayres</i> <sup>35</sup> .   | 32 |
| <i>Figura 12. Definición de PASC por la OMS (Método Delphi).</i>   | 34 |
| <i>Figura 13. Predictores y mecanismos fisiopatológicos propuestos del PASC</i> <sup>54</sup> .  | 37 |
| <i>Figura 14. PASC y microbioma</i> <sup>61</sup> .  | 41 |
| <i>Figura 15. Efectos a largo plazo de la enfermedad por coronavirus 2019.</i> <sup>64</sup> .   | 42 |
| <i>Figura 16. Condicionantes de la afectación musculoesquelética en el PASC</i> <sup>65</sup> .  | 43 |
| <i>Figura 17. Los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la sarcopenia posterior al covid-19</i> <sup>66</sup> . | 44 |
| <i>Figura 18. Mecanismos fisiopatológicos de los síntomas persistentes neurológicos.</i> <sup>67</sup>   | 44 |
| <i>Figura 19. Mecanismos fisiopatológicos de los síntomas persistentes cardiopulmonares</i> <sup>67</sup> .  | 46 |
| <i>Figura 20. Factores que afectan a la prevalencia de PASC</i> <sup>55</sup> .  | 90 |

### Índice de tablas

|   |    |
|---|----|
| <i>Tabla 1. Excluidos</i>   | 64 |
| <i>Tabla 2. Características de Base de la población incluida (General).</i> | 65 |
| <i>Tabla 3. Evaluación de los síntomas a lo largo del tiempo</i>            | 67 |
| <i>Tabla 4. Número de pacientes con síntomas en el periodo de tiempo.</i>   | 68 |
| <i>Tabla 5. Predictores de la presencia o no de PASC</i>                    | 70 |
| <i>Tabla 6. Odds Ratio. Factores asociados a PASC</i>                       | 71 |
| <i>Tabla 7. T de Student. Factores asociados a PASC.</i>                    | 71 |
| <i>Tabla 8. Características de Base de la población de estudio.</i>         | 72 |
| <i>Tabla 9. Síntomas persistentes</i>                                       | 75 |
| <i>Tabla 10. Escala disnea de Modified Medical Research Council (mMRC).</i> | 76 |
| <i>Tabla 11. Calidad de vida cuestionario Euroqol.</i>                      | 76 |
| <i>Tabla 12 y gráfica 5. Evaluación de la escala PCFS</i>                   | 78 |
| <i>Tabla 13. Valoración psicológica.</i>                                    | 79 |
| <i>Tabla 14. Puntuación en el ISP.</i>                                      | 80 |
| <i>Tabla 15. ISP y síntomas cognitivos</i>                                  | 81 |

|  |    |
|--|----|
| <i>Tabla 16. Escala MoCA</i>   | 82 |
| <i>Tabla 17. Test de MoCA categorizado por sexo, nivel de estudios y sintomatología.</i> | 83 |
| <i>Tabla 18. Test de MoCA categorizado por nivel de estudios</i>                         | 84 |

#### Índice de gráficas

|  |    |
|--|----|
| <i>Gráfica 1. Evolución de los síntomas positivos en los distintos periodos</i>            | 69 |
| <i>Gráfica 2. Demografía.</i>  | 73 |
| <i>Gráfica 3. FRCV.</i>  | 74 |
| <i>Gráfica 4. Termómetro del Euroqol.</i>  | 77 |
| <i>Tabla 12 y gráfica 5. Evaluación de la escala PCFS</i>                                  | 78 |
| <i>Gráfica 6. Valoración psicológica</i>   | 79 |
| <i>Gráfica 7. Representación de las distintas esferas de ISP agrupado por sexo y edad.</i> | 81 |
| <i>Gráfica 8. Histograma de la puntuación total en MoCA</i>                                | 83 |
| <i>Gráfica 9. Correlación test de MoCA e ISP.</i>  | 85 |

---

# ABREVIATURAS

---

## **ABREVIATURAS**

**HCoV:** Coronavirus Humano.

**CDC:** Centros para el Control de Enfermedades

**CoV:** Coronavirus.

**Covid-19:** Enfermedad por coronavirus 2019.

**SARS-CoV:** Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus o “severe acute respiratory syndrome”.

**SARS-CoV-2:** Síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus tipo 2.

**MERS-CoV:** Síndrome respiratorio de Oriente Medio por Coronavirus.

**ETEV:** Enfermedad tromboembólica venoso.

**ECA2:** Enzima convertidora de Angiotensina tipo II.

**SRAA:** Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona

**TMPRSS2:** Serina proteasa transmembrana 2.

**PASC:** “Post-acute sequelae of SARS-CoV-2” o Secuelas post-agudas de la infección por SARS-CoV-2.

**HA:** Hemaglutinina.

**ANG II:** Angiotensina II.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**ROS:** Especies reactivas del oxígeno o “reactive oxygen species”.

**NRF2:** Factor nuclear eritroide tipo 2.

**Inflamosoma NLRP3:** Dominio de pirina de la familia NLR (receptor tipo NOD) 3.

**Células NK:** Natural Killer.

**TNF- $\alpha$ :** Factor de necrosis tumoral alfa.

**IL:** Interleucina o inteleukina.

**Th y CTL:** Células T colaboradoras o helpers y las células T citotóxicas.

**SDRA:** Síndrome de distrés respiratorio agudo.

**MODS:** Síndrome de la disfunción multiorgánica.

**CID:** Coagulación intravascular diseminada.

**PAMP:** patrones moleculares asociados a patógenos

**DAMP:** patrones moleculares asociados al daño

**SNC y SNP:** Sistema nervioso central y del sistema nervioso periférico.

**NICE:** National Institute for Health and Care Excellence.

**$\alpha$ 2A:**  $\alpha$ -(2)-antiplasmina.

**EM/SFC:** Encefalomielitis miálgica o el síndrome de fatiga crónica

**POTS:** Síndrome de taquicardia postural ortostática.

**SGB:** Síndrome de Guillain-Barré.

**NOD:** Diabetes de inicio reciente.

**RNM:** Resonancia magnética.

**SARS:** “Systemic autoimmune rheumatic diseases” o enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas.

**AR:** artritis reumatoide.

**SFC:** Síndrome de fatiga crónica.

**MIS-C:** “Multisystem inflammatory syndrome in children” o síndrome inflamatorio multisistémico en niños.

**EK:** Enfermedad de Kawasaki.

**TEPT:** Trastorno de estrés postraumático.

**HRA:** Receptores de histamina.

**NIH:** National Institutes of Health.

**FRCV:** FRCV.

**TEP/ETEV:** Tromboembolismo pulmonar. Enfermedad Tromboémbolica Venosa.

**mMRC:** Escala de disnea modificada del Medical Research Council.

**EuroQol-5D:** Escala de la calidad de vida relacionada con la salud

**PHQ-9:** Patient health questionnaire-9. (Cuestionario de depresión)

**GAD-7:** General Anxiety Disorder-7. (Cuestionario de ansiedad)

**ISP:** Inventario de síntomas prefrontales

**MoCA:** Evaluación cognitiva de Montreal

**PCFS:** Escala funcional de SARS-CoV-2 o “The Post-SARS-CoV-2 Functional Status scale”.

**AHA:** American Heart Association

**ONS:** Oficina de Estadísticas Nacionales

**EEUU:** Estados Unidos.

---

# RESUMEN

---

## **RESUMEN**

### **Antecedentes**

El SARS-COV-2 es un virus de ARN monocatenario que conduce a una tormenta de citocinas e inflamación sistémica con afectación multiorgánica. Los síntomas posteriores tras la infección aguda de duración mayor a igual a 3 meses se denominan colectivamente "secuelas post-agudas de la infección por SARS-CoV-2" (PASC). Presenta una amplia variedad de alteraciones tanto física como mentales que pueden ser incapacitantes.

### **Material y métodos**

Con el objetivo de determinar la prevalencia de PASC tras la infección por SARS-CoV-2, evaluar la clínica persistente y los factores predisponentes, se ha diseñado un estudio observacional en el que se han incluido a los pacientes valorados en las consultas de septiembre de 2020 hasta marzo de 2022 en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) de Murcia tras hospitalización aguda en o remitidos a las mismas desde Atención Primaria por persistencia de sintomatología. Posteriormente, se ha realizado un cuestionario integral a aquellos pacientes que cumplen criterios de PASC con más de 12 meses de evolución para evaluar la calidad de vida y la valoración neuropsicológica.

### **Hallazgos**

De los 404 pacientes incluidos, se ha estimado una prevalencia de PASC del 26% (105 pacientes). Los síntomas más frecuentes fueron astenia, disnea, mialgias, alteración cognitiva, artralgia, cefalea, tos y clínica psicológica, anosmia/ageusia, dolor torácico, rinorrea, molestias gastrointestinales, afonía, pérdida de pelo, fiebre, sudoración excesiva, mareo, alteración oftalmológica, alteración cutánea y palpitaciones. Se ha encontrado asociación con la presencia de PASC y la edad, el sexo, la ausencia de HTA, el índice de Charlson, el estado de vacunación frente al SARS-CoV-2, el nivel asistencial

(ambulatorio, ingreso o UCI) y las escalas Brixia y OMS, de manera estadísticamente significativos.

### **Conclusiones**

La prevalencia de PASC en la literatura es inferior a la nuestra y presenta resultados heterogéneos, probablemente por las disparidades en la vacunación, las variantes, las comorbilidades y las características de la muestra.

Los síntomas de nuestros pacientes, en general, son similares a los revisados en la bibliografía actual. En nuestro estudio, se encontró asociación del PASC con factores demográficos, con una puntuación más favorable en las escalas Brixia, Charlson y OMS, el ingreso hospitalario y la ausencia de vacunación.

La salud mental y física de un individuo con PASC puede verse gravemente afectada a largo plazo, tal y como queda reflejado en las escalas funcionales, en el predominio de ansiedad y depresión leves y las alteraciones cognitivas evaluada en el cuestionario.

## **SUMMARY**

### **Background**

SARS-COV-2 is a single-stranded RNA virus that leads to a cytokine storm and systemic inflammation with multi-organ involvement. Subsequent symptoms after acute infection of duration greater than equal to 3 months are collectively called "post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection" (PASC). It presents a wide variety of physical and mental disorders that can be disabling.

### **Materials and methods**

With the aim of determining the prevalence of PASC after SARS-CoV-2 infection, evaluating the persistent symptoms and predisposing factors, an observational study was designed in which the patients evaluated in the consultations in September 2020 until March 2022 at the Virgen de la Arrixaca University Clinical Hospital (HCUVA) in Murcia after acute hospitalization in or referred to them from Primary Care due to persistence of symptoms. Subsequently, a comprehensive questionnaire was administered to those patients who met PASC criteria with more than 12 months of evolution to evaluate quality of life and neuropsychological assessment.

### **Findings**

Of the 404 patients included, a prevalence of PASC has been estimated at 26% (105 patients). The most frequent symptoms were asthenia, dyspnea, myalgia, cognitive alterations, arthralgia, headache, cough and psychological symptoms, anosmia/ageusia, chest pain, rhinorrhea, gastrointestinal discomfort, aphonia, hair loss, fever, excessive sweating, dizziness, ophthalmological alterations, skin changes and palpitations. An association has been found with the presence of PASC and age, sex, the absence of HTN, the Charlson index, the vaccination status against SARS-CoV-2, the level of care (outpatient, admission or ICU) and the Brixia and WHO scales, statistically significant.

## **Conclusions**

The prevalence of PASC in the literature is lower than ours and presents heterogeneous results, probably due to disparities in vaccination, variants, comorbidities, and sample characteristics.

Our patients' symptoms, in general, are similar to those reviewed in the current literature. In our study, an association of PASC with demographic factors was found, with a more favorable score on the Brixia, Charlson and WHO scales, hospital admission and the absence of vaccination.

The mental and physical health of an individual with PASC can be seriously affected in the long term, as reflected in the functional scales, in the predominance of anxiety and depression levels and the cognitive alterations evaluated in the questionnaire.

---

# 1. INTRODUCCIÓN

---

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Pandemia y situación actual

El primer brote de coronavirus (CoV) conocido como SARS-CoV por sus siglas ("severe acute respiratory syndrome") se inició en noviembre de 2002 en Foshan, China y fue pandemia en 2003 con una tasa de letalidad del 10% <sup>1</sup>. Posteriormente, tuvo lugar la segunda pandemia, el síndrome respiratorio de Oriente Medio por CoV (MERS-CoV), que se originó en junio de 2012 en Jeddah, Arabia Saudí, con una tasa de mortalidad global del 35%<sup>2</sup>. El tercer brote de coronavirus humano (HCoV), ocurrió en diciembre de 2019 en la provincia de Wuhan de China, clasificado como SARS-CoV-2, también conocido como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Estos brotes de HCoV se consideran una amenaza continua para los seres humanos y la economía mundial debido a su aparición impredecible, rápida y a su fácil propagación <sup>3</sup>.

El SARS-CoV-2 puede causar gran variedad de complicaciones entre las que se incluyen fibrosis pulmonar, enfermedad tromboembólica venosa (ETE), trombosis arterial, trombosis e inflamación cardíaca, accidente cerebrovascular, "niebla mental", complicaciones dermatológicas, lesiones cardiovasculares, neurológicas, psicológicas, hematológicas, pulmonares, entre otras <sup>4</sup>.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), ha registrado 774.395.593 casos mundiales confirmados de infección por SARS-CoV-2, con 7.026.465 muertes a fecha de 21 de enero de 2024 <sup>5</sup>, y 278.797.786 casos confirmados en Europa, de los cuales 13.980.340 corresponden a España <sup>5</sup> (**Figuras 1 y 2**). Estos datos coinciden con Worldometer <sup>6</sup>, una web dirigida por un equipo internacional de investigadores y voluntarios con el objetivo de hacer que las estadísticas mundiales (**Figura 3**). La web de la Universidad Johns Hopkins <sup>7</sup> ha registrado 676.609.955 casos de infección y 6.881.955 pacientes fallecidos por SARS-CoV-2 a fecha 10 de marzo de 2023 (fecha en la finalizaron la recogida de datos).

Ante la situación de pandemia, se crearon distintas webs con la finalidad de recopilar información y mantener estadísticas, entre ellas Royleab Stats <sup>8</sup>, que incluye el

recurso de un contador en vivo a tiempo real y mapa mundial a través de un canal en Youtube, que actualmente todavía se puede visualizar.

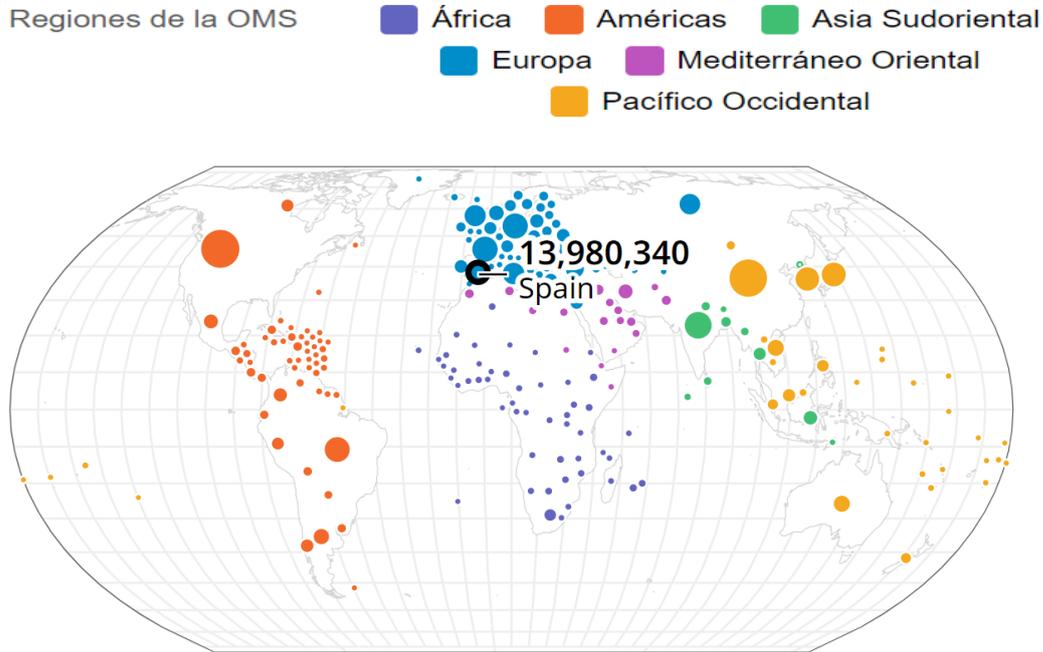


Figura 1. Propagación de casos de SARS-CoV-2 a nivel mundial. Se señalan los datos de España<sup>5</sup>.

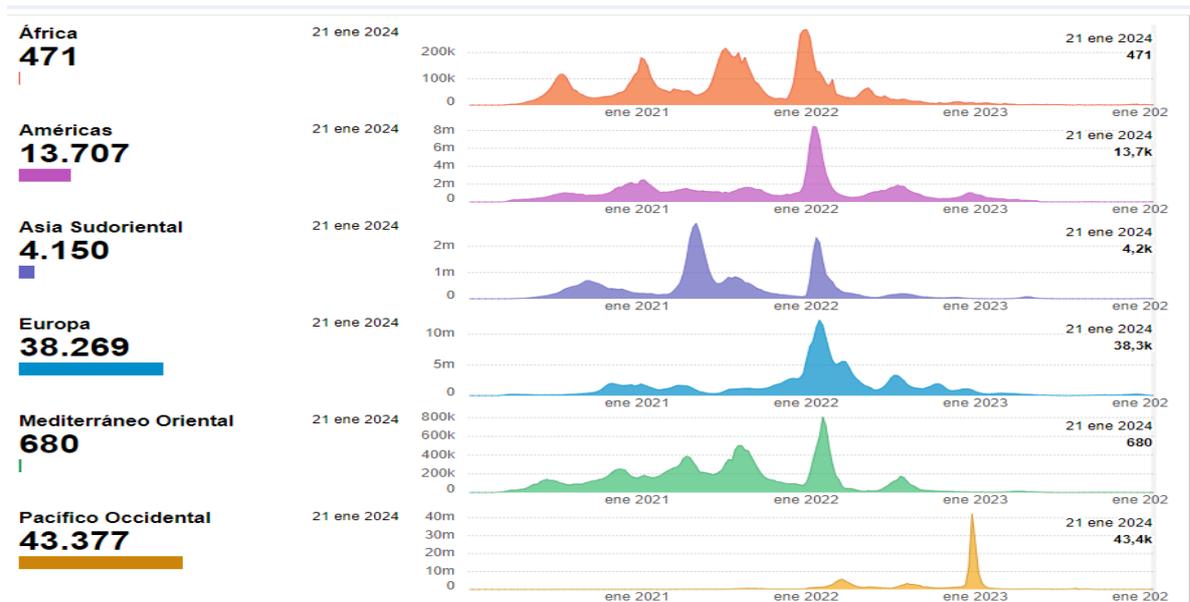
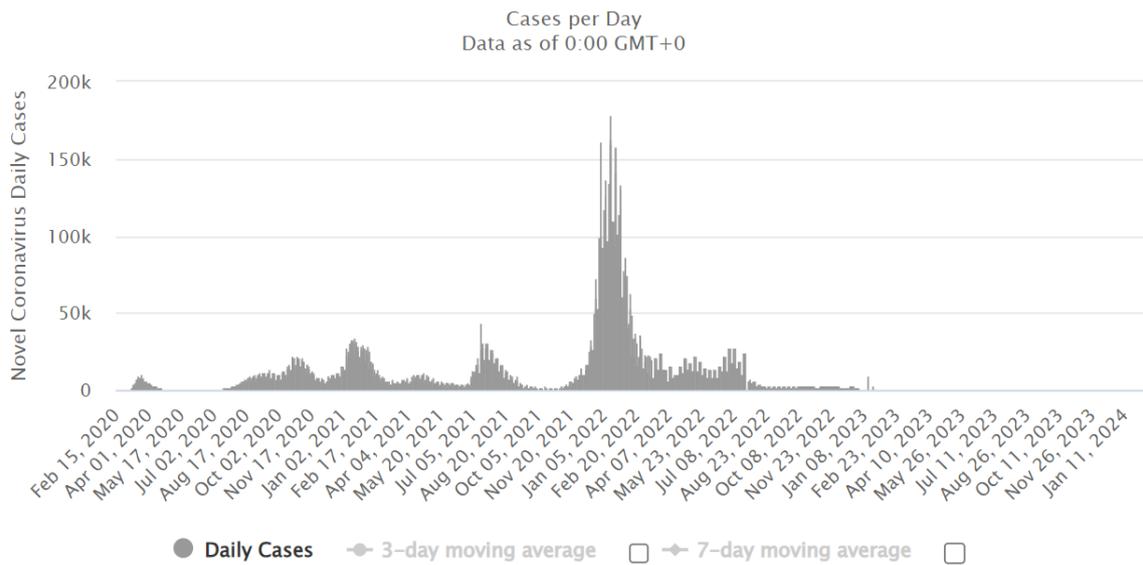


Figura 2. Representación de casos de infección por SARS-CoV-2 por regiones de la OMS<sup>5</sup>.



**Figura 3. Ilustración de los casos nuevos de covid-19 en España, Worldometer.** Se observa el punto álgido de la pandemia a principios de 2022, con la mayor incidencia de casos<sup>6</sup>.

## 1.2 SARS-CoV-2

Los CoV son virus de ARN monocatenario cuya cubierta está compuesta por glicoproteínas que parecen una corona (*coronam* en latín)<sup>9</sup>. Los HCoV son responsables de múltiples enfermedades respiratorias de diversa gravedad, como resfriado común, bronquiolitis y neumonía. Los HCoV han aparecido periódicamente en diferentes lugares del mundo y se han relacionado con brotes importantes de neumonía mortal en humanos desde principios del siglo XXI. La evidencia ahora ha demostrado que los coronavirus experimentan una rápida recombinación para generar nuevas cepas virulentas, además de escapar del sistema inmunológico del huésped<sup>3</sup>.

## 1.2.1 Estructura, Taxonomía, Filogenia y características

### Estructura

Los HCoV contienen una proteína nucleocápsida fosforilada con ARN genómico en sentido positivo monocatenario como núcleo envuelto por bicapas de fosfolípidos para formar partículas esféricas o pleomórficas de 80-120 nm de tamaño y caracterizadas por

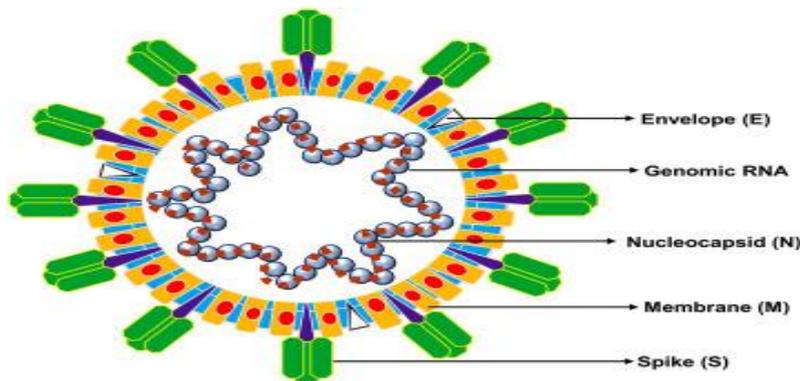


Figura 4. Estructura del SARS-CoV-2 <sup>3</sup>

proteínas spike proyectadas en la superficie exterior. Generalmente, los HCoV están compuestos de proteínas: Pico o spike, membrana, envoltura, proteínas de la nucleocápside y hemaglutinina. Las proteínas de la nucleocápside protegen el genoma del ARN viral ubicado como núcleo de virus, mientras que el resto de proteínas están incrustadas en la envoltura viral <sup>3,10</sup> (Figura 4).

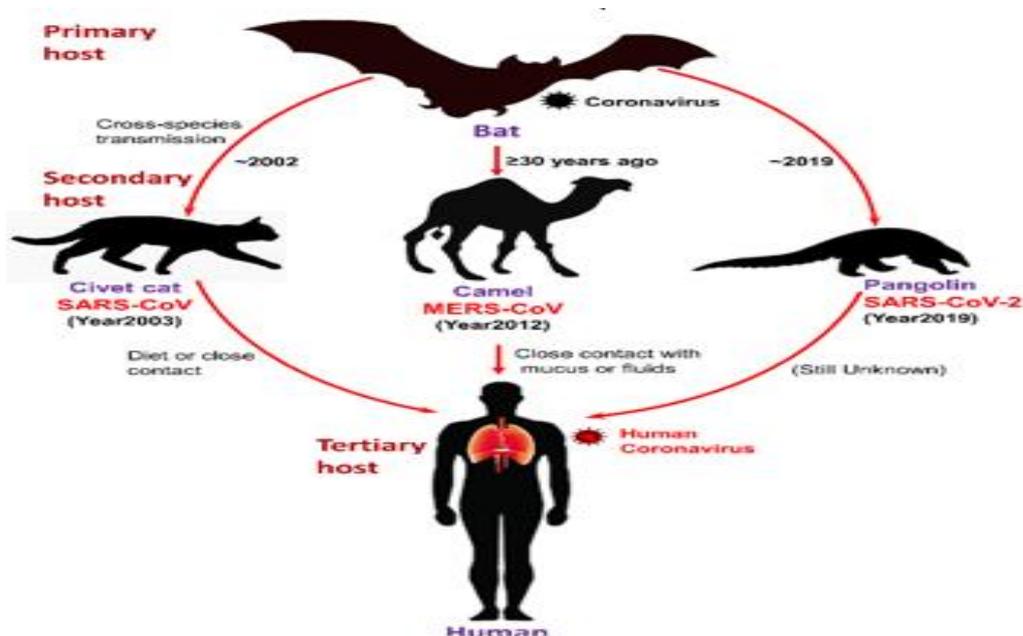
### Taxonomía y filogenia

La clasificación actual incluye 39 especies de CoV en 27 subgéneros, 5 géneros y 2 subfamilias que se clasificaron en la familia *Coronaviridae*, suborden *Cornidovirineae*, orden *Nidovirales* y reino *Riboviria*. Además, genótipica y serológicamente, se clasifican en cuatro géneros principales; AlphaCoV, BetaCoV, GammaCoV y DeltaCoV, por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus <sup>3</sup>. Hasta el momento se han descrito siete serotipos de coronavirus asociados a enfermedades en humanos: HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-HKU1, SARSCoV, SARS-CoV-2 y MERS-CoV <sup>11</sup>.

El SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 infectan clásicamente al tracto respiratorio inferior y son bien conocidos como HCoV pandémicos <sup>3,10</sup> y se clasifican como BetaCoV <sup>3</sup>.

## Virus zoonótico

Durante la pandemia de 2002, se encontraron CoV genéticamente diferenciados vinculados al SARS-CoV en murciélagos rinolofidos chinos (*Rhinolophus* spp.), catalogándolos como reservorios <sup>3</sup>. En 2012, se detectaron dromedarios con ARN de MERS-CoV. En 2019, un mercado de alimentos que vendía animales vivos en Wuhan, China, se vinculó con el brote de SARS-CoV-2. A través del análisis genético, se sugirió nuevamente a los murciélagos como hospedadores nativos del SARS-CoV-2, ya que compartían el 96% del genoma. Sin embargo, el huésped intermedio y la ruta aún no se comprenden completamente. Inicialmente, se consideró a las serpientes como huésped intermedio, más tarde, se sugirió a los pangolines (*Manis spp.*)<sup>3</sup> (**Figura 5**). Por lo tanto, se desconoce el reservorio animal a pesar de los informes previos que lo relacionaban con *Rhinolophus affinis* y pangolines. El SARS-CoV-2 tiene un genoma en mosaico, al que contribuyen diferentes progenitores <sup>12</sup>.

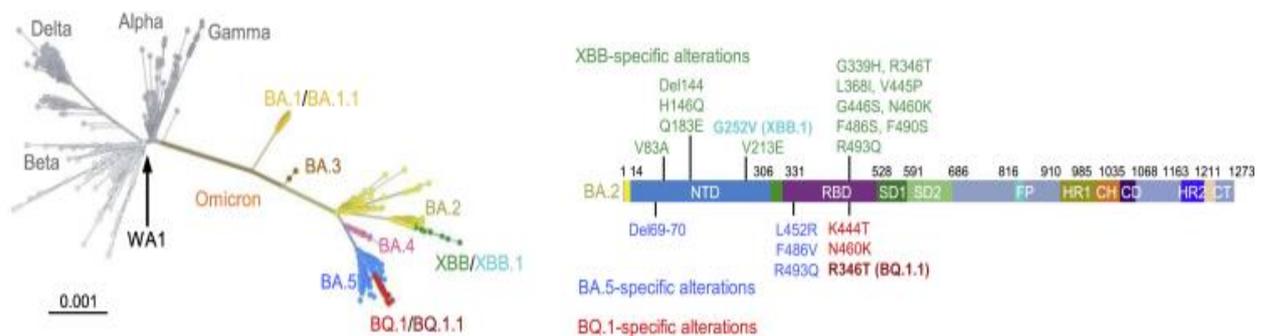


**Figura 5. Representación de los vectores de HCoV.** En 2002, la primera indicación de la fuente de la cepa viral SARS-CoV se detectó en civetas de palma común (*Paguma larvata*) y perros mapaches (*Nyctereutes procyonoides*) y posteriormente en hurones chinos (*Melogale moschata*). En 2012 en Arabia Saudita, se detectaron dromedarios con ARN de MERS-CoV. En 2019 en Wuhan, China, se vinculó con el brote de SARS-CoV-2 <sup>3</sup>.

## 1.2.2 Variantes, entrada y transmisión

### Variantes

Como ocurre con todos los virus, pueden producirse mutaciones que conduzcan al desarrollo de nuevas cepas. Hasta la fecha cinco de las nuevas cepas del virus SARS-CoV-2 son motivo de preocupación y se han denominado variantes alfa, beta, gamma, delta y ómicron. La variante delta parece estar asociada con una enfermedad más grave. La variante ómicron se informó por primera vez en el Reino Unido en noviembre de 2021 y debido a numerosas mutaciones que involucran la proteína spike, ha desarrollado una mayor transmisibilidad<sup>13</sup>. Es la variante dominante en España en el momento actual. Comprende cinco linajes (BA.1, BA.2, BA.3, BA.4 y BA.5) y los sublinajes derivados de éstos. A fecha de julio de 2022, los linajes BA.4 y BA.5 se detectaron en porcentajes que oscilan en las diferentes comunidades autónomas entre el 59,8% y el 91,3%, superando a la BA.2<sup>14</sup>. Las subvariantes de ómicron de BQ y XBB (BQ.1, BQ.1.1, XBB y XBB.1) se expandieron posiblemente debido a las propiedades de evasión de anticuerpos derivadas de sus mutaciones de spike adicionales<sup>15</sup>. Actualmente los sublinajes XBB.1.5 y XBB.1.16 mejoran su transmisibilidad y su capacidad para evadir anticuerpos y son las dominantes en la mayoría de países<sup>16</sup> (**Figura 6**).



**Figura 6. Árbol filogenético de Variantes.** A la izquierda objetivamos el árbol filogenético desarraigado de las subvariantes de Ómicron junto con otras variantes principales del SARS-CoV-2. La barra de la derecha de escala indica la distancia genética entre las distintas variantes<sup>15</sup>.

Eris o EG.5 es un linaje descendiente de XBB.1.9.2 y su prevalencia ha aumentado en los últimos meses. Otra variante, la variante JN.1, en comparación con su predecesora

BA.2.86, muestra una profunda evasión inmune y una disminución de la afinidad de unión con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y se considera actualmente una variable de interés <sup>17</sup> (Figura 7).

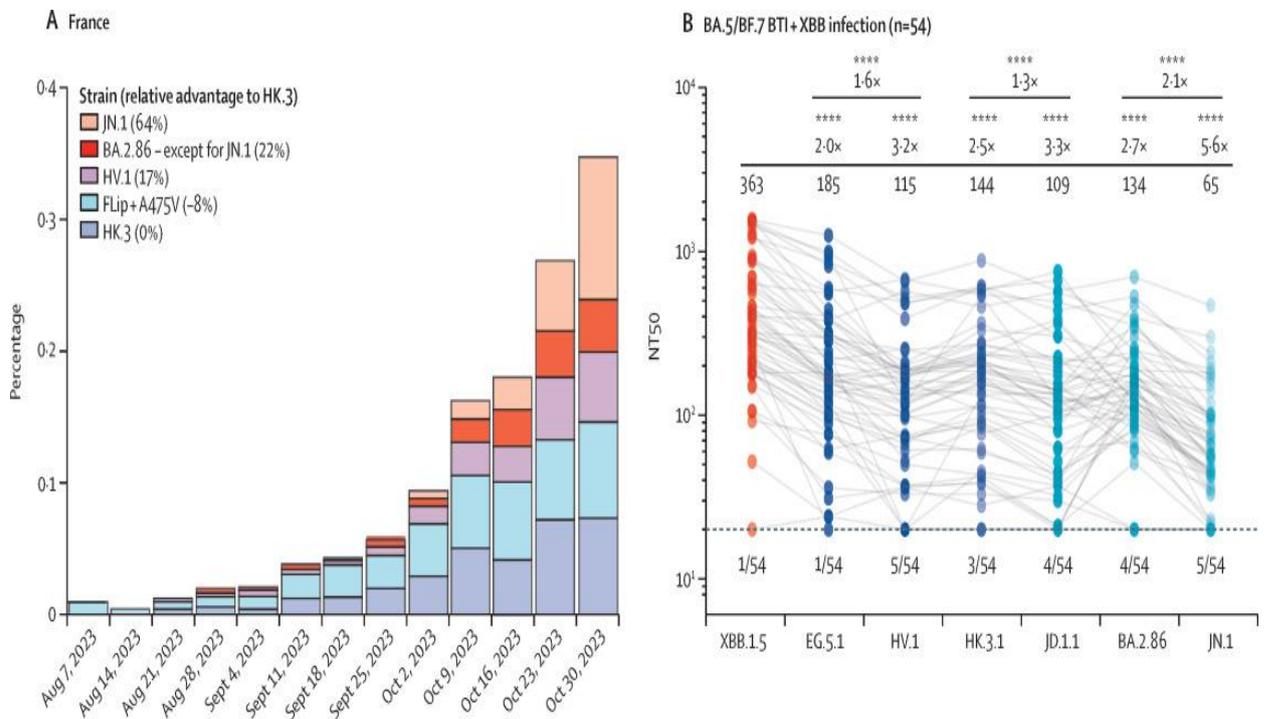
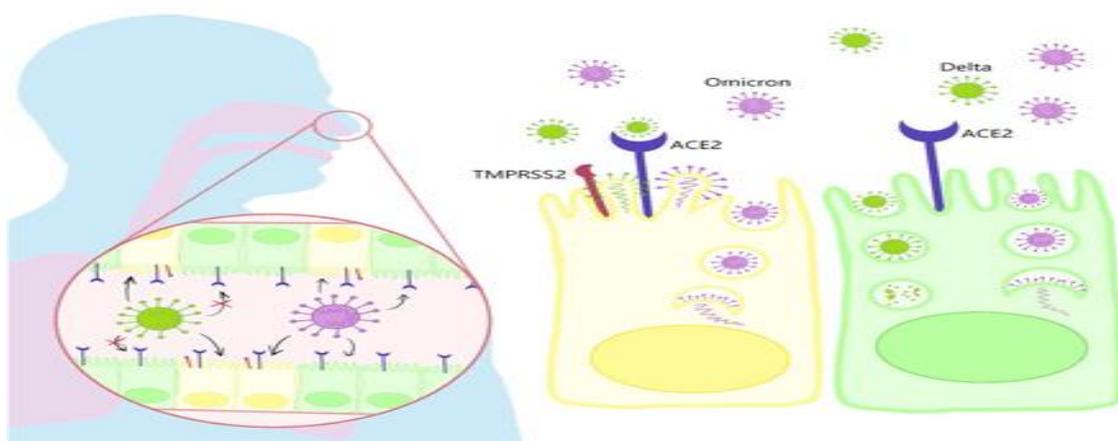


Figura 7. Evolución de las nuevas variantes<sup>17</sup>.

### Entrada

La ECA2 se identifica como el principal receptor de la célula huésped del SARS-CoV-2, responsable de permitir la entrada del virus en las células a través de interacciones con su ligando putativo, la proteína spike <sup>10</sup>. Dicha interacción precisa la presencia de la proteasa serina transmembrana 2 (TMPRSS2), que produce la escisión proteolítica de la proteína spike, provocando la fusión de las membranas y la entrada del virus en el interior del citoplasma<sup>18</sup>. El virus puede penetrar al sistema nervioso central (SNC) a través de la ruta olfativa. Los nervios olfatorios y el bulbo pueden permitir el transporte neuronal retrógrado del virus entre el epitelio nasal y el SNC <sup>19</sup>. La ECA2 se expresa abundantemente en el epitelio pulmonar; por lo tanto, los pulmones son los órganos más afectados <sup>10</sup>. También, ayuda a modular la actividad de la angiotensina II (ANG II), que eleva la presión arterial y promueve la inflamación y la lesión tisular. El SARS-CoV-2

tiene una afinidad de unión de 10 a 20 veces mayor con el ECA2 en comparación con otros CoV<sup>10</sup>. Las variantes anteriores como delta, sólo entran a las células con la unión de la ECA2 y la TMPRSS2. Ómicron, por el contrario, es capaz de entrar en las células independientemente de TMPRSS2 (**Figura 8**), esto permite que ómicron infecte una mayor cantidad de células en el epitelio respiratorio, lo que le permite ser más infeccioso a dosis de exposición más bajas y con una transmisibilidad intrínseca mejorada<sup>20</sup>, asociada con una enfermedad menos grave, pero es más contagiosa que la variante delta<sup>13</sup>. En el estudio RECOVER<sup>21</sup>, refirieron que el PASC fue más común y se asoció con manifestaciones más graves en los participantes infectados en la era anterior a ómicron.



**Figura 8. Modelo propuesto para la vía de entrada alterada de Ómicron.** La variante Ómicron (representada en morado), a diferencia de la variante Delta (color verde) no precisa de la TMPRSS2 para la entrada a la célula<sup>22</sup>.

### Transmisión

El principal mecanismo de transmisión es mediante el contacto y la inhalación de las gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo. Este virus se puede aislar fácilmente tanto en gotitas como en secreciones respiratorias, heces y fómites. También se puede producir el contagio por contacto indirecto a través de las manos u objetos contaminados y la conjuntiva de la persona expuesta<sup>13,23</sup>. Se acepta que el virus SARS-CoV-2 se transmite en el aire y, si un contacto cercano lo inhala, se une a las células endoteliales de los vasos sanguíneos en el tracto nasofaríngeo donde se replica rápidamente<sup>24</sup>. Un estudio llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) instauró "trampas de SARS-CoV-2" colocadas en distintas superficies de la habitación de pacientes ingresados por la infección aguda para medir la

capacidad de diseminación de aerosoles de SARS-CoV-2, únicamente en contacto con el aire (no podían ser manipuladas), demostrando así la capacidad de diseminación del virus en los fómites y aerosoles, mayor cuanto mayor carga viral (medida en umbral de ciclos) <sup>25,26</sup>. Con respecto a la transmisión vertical, la evidencia sugiere que, si ocurre, es poco común. Hay evidencia de transmisión transplacentaria de anticuerpos contra SARS-CoV-2 después de la infección materna. Varios estudios han demostrado la presencia de muestras de sangre del cordón umbilical de inmunoglobulina G (IgG) que sugieren que la inmunidad pasiva podría transferirse al recién nacido, aunque se desconoce si este hecho realmente confiere inmunidad <sup>13</sup>.

### 1.2.3 Sistema inmunológico y SARS-CoV-2

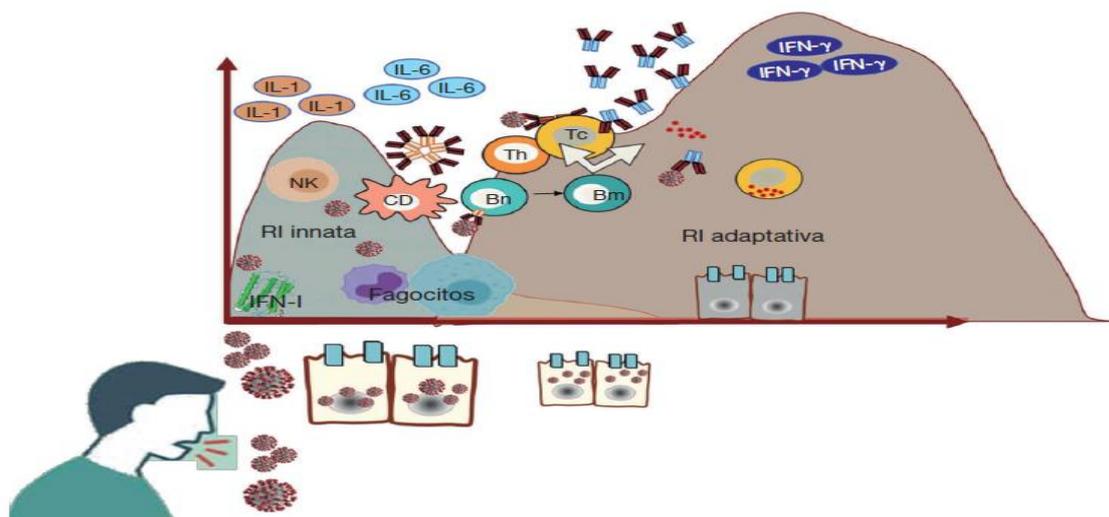
La entrada del SARS-CoV-2 provoca un aumento de especies reactivas del oxígeno (ROS) mitocondrial, lo que inhibe la expresión del factor de transcripción clave sensible a redox, el factor nuclear eritroide tipo 2 (NRF2). Estas condiciones causan inflamación inducida por virus y, a menudo, lisis/muerte de la célula infectada debido a la activación del sensor de inflamomas proinflamatorio intracelular NLRP3 (dominio de pirina de la familia NLR 3), lo que conduce a la liberación de una tormenta de citocinas proinflamatorias que amplifican la respuesta inmunitaria innata y conducen a la muerte celular por piroptosis <sup>24</sup>.

El TNF- $\alpha$  (factor de necrosis tumoral), IL-6 (interleucina) e IL-1 $\beta$ , liberados principalmente por las células inmunitarias innatas, pueden ser una de las principales fuerzas impulsoras del síndrome de liberación de citocinas y las respuestas inflamatorias sistémicas graves en pacientes con estadios avanzados de infección que puede conducir al síndrome de la disfunción multiorgánica (MODS) a través del daño tisular y, en última instancia, a la muerte <sup>10</sup>. Estas citocinas actúan directamente interfiriendo en la replicación viral <sup>27</sup>. Algunas de estas citocinas amplifican aún más el bucle inflamatorio e inducen el reclutamiento de más células inflamatorias, mientras que otras citocinas inician y activan la cascada de coagulación <sup>10</sup>. Liao *et al* <sup>28</sup>, demostraron que los pacientes con enfermedad grave tienen una mayor expresión de genes de activación y migratorios, incluidos *GZMA*, *GZMK*, *ITGA1* y *CXCR6* y niveles más altos de citocinas

inflamatorias que incluyen IL-6, IL-8 e IL-1 $\beta$  en lavado broncoalveolar, lo que refleja el estado hiperinflamatorio en los pulmones de estos pacientes. Se han evidenciado niveles elevados de IL-6 e hiperalbuminorraquia en líquido cefalorraquídeo (LCR) de pacientes con clínica neurológica, lo que implica una desregulación de las citocinas y una mayor permeabilidad de la barrera hematoencefálica <sup>19</sup>.

Posteriormente, entrará en juego la inmunidad adaptativa. Los linfocitos B podrían reconocer de manera directa la presencia de estos virus, produciendo anticuerpos de tipo IgM, pero, en la mayoría de los casos, estas IgM necesitan una colaboración de los linfocitos T <sup>27</sup> (**Figura 9**). Las respuestas inmunitarias deterioradas, evidentes por la reducción de los niveles de linfocitos y/o el agotamiento de las células T podrían ser una de las principales causas del empeoramiento clínico, mientras que la inflamación mediada por las células T y la activación persistente de las células inmunitarias innatas podrían ser factores que contribuyan a la patología pulmonar y las complicaciones secundarias vistas en casos severos <sup>10</sup>.

A la luz de estos hallazgos, se propuso que los bloqueadores de IL-6, como sarilumab, siltuximab y tocilizumab, y el bloqueador del receptor de IL-1 $\beta$  pueden tener eficacia terapéutica en el tratamiento de casos graves de pacientes con COVID-19 para resolver la hiperinflamación <sup>10</sup>.



**Figura 9.** Esquema resumen de los componentes del sistema inmunitario en la evolución de la infección por el SARS-CoV-2. Tras la entrada del virus, comienza así la replicación viral, y citocinas inflamatorias interferirá en la replicación viral y las células NK podrán ayudar a eliminar el virus. Posteriormente entrará en juego la inmunidad adaptativa <sup>27</sup>.

## 1.2.4 Características fisiopatológicas del SARS-CoV-2

Diversos estudios señalan que la infección por SARS-CoV-2 es una enfermedad endotelial<sup>24,29</sup> (**Figura 10**). La liberación de citocinas precipita la activación y adhesión de las plaquetas, lo que provoca un mayor deterioro endotelial y se ha relacionado con el aumento del riesgo trombótico observado en la fase aguda de la SARS-CoV-2<sup>30</sup>.

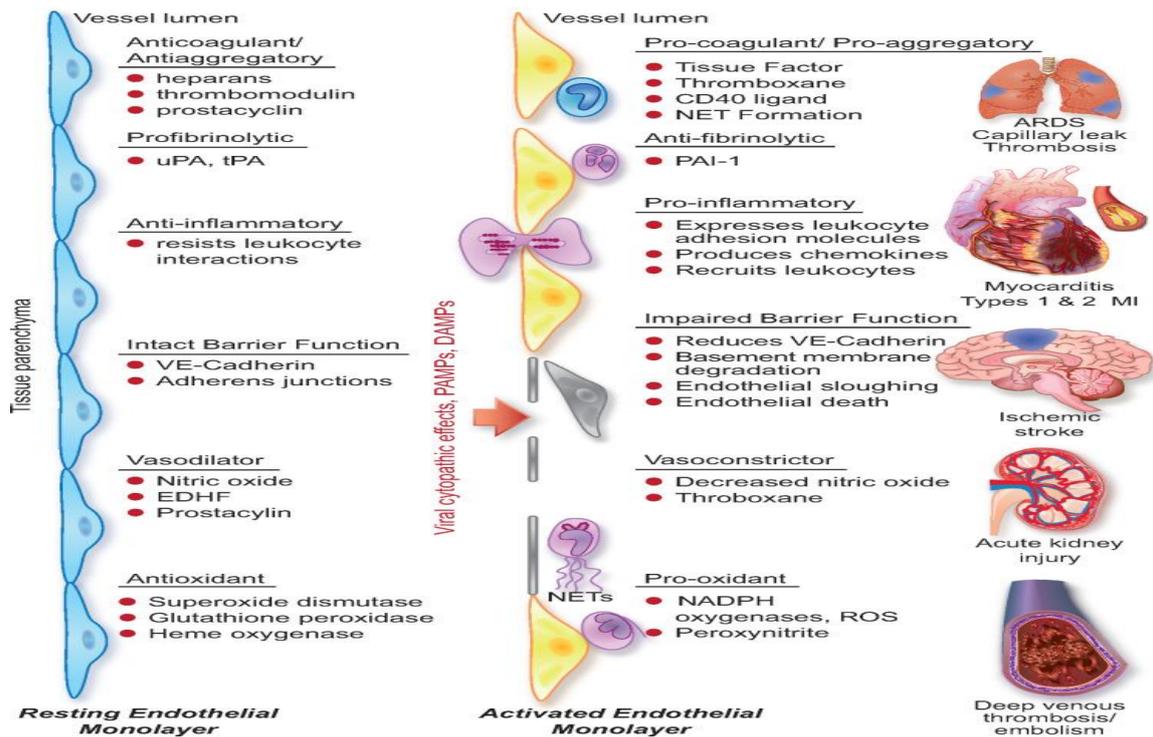
Mediante microscopía electrónica se han observado partículas de SARS-CoV-2 en el endotelio del pulmón, corazón, riñón, cerebro y piel y esto se asocia con cambios morfológicos como inflamación, afectación capilar, y algunas células endoteliales experimentan apoptosis, hallazgos indicativos de hipoxia grave en los tejidos circundantes<sup>24</sup>. La infección por SARS-CoV-2 se ha asociado una amplia gama de complicaciones, incluido el tromboembolismo venoso, complicaciones cardiovasculares, lesión hepática y renal aguda, complicaciones neurológicas, trombocitopenia inmune, coinfección bacteriana, sepsis, insuficiencia respiratoria aguda, coagulación intravascular diseminada (CID) y síndrome de liberación de citocinas<sup>10</sup>, secundarias a la diseminación viral descontrolada<sup>10,31</sup>.

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es la principal complicación de la infección por SARS-CoV-2. Causa daño alveolar difuso en el pulmón y daño en la membrana hialina en los alvéolos y edema intersticial. Además, alrededor del 17% desarrollan fibrosis. La endotelitis pulmonar es uno de los factores que contribuyen al inicio y progresión del SDRA<sup>10</sup>.

Las manifestaciones neurológicas agudas de SARS-CoV-2 incluyen encefalopatía/encefalitis, delirio, eventos cerebrovasculares, crisis epilépticas, daño cerebral hipóxico-isquémico y trastornos neuromusculares. Los procesos fisiopatológicos implicados incluyen la neuroinvasión viral acompañada de respuestas neuroinmunológicas aberrantes, endoteliopatía asociada con disfunción de la barrera hematoencefálica, coagulopatías que precipitan lesión neuronal hipóxico-isquémica, desequilibrios metabólicos y apoptosis celular. El aumento de la permeabilidad de la barrera hematoencefálica permite la transmigración de leucocitos infectados por el virus al SNC, que activan las células microgliales, que a su vez desencadenan cascadas apoptóticas y desmielinización<sup>30</sup>. El SARS-CoV-2 predispone a accidentes

cerebrovasculares isquémicos de grandes vasos, así como a accidentes cerebrovasculares criptogénicos <sup>19</sup>.

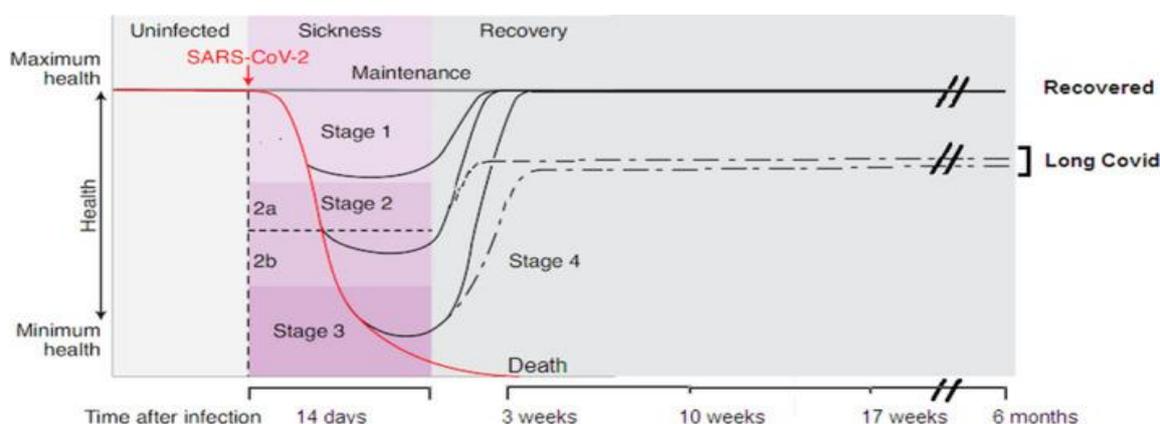
El SARS-CoV-2 puede producir miocarditis, miocardiopatía por estrés, infarto o arritmias, por mecanismos relacionados con la hipoxemia, el compromiso hemodinámico y por la respuesta inflamatoria sistémica <sup>32</sup>. Las lesiones microvasculares y macrovasculares pueden potenciar la insuficiencia renal aguda. A nivel hepático la disfunción también puede deberse a trombosis microvascular, entre otros mecanismos <sup>29</sup>. Se han descrito complicaciones inflamatorias y autoinmunes tiroideas como consecuencia de los efectos directos o indirectos de la infección y porque el ECA2 es altamente expresado por las células tiroideas foliculares <sup>33</sup>. La unión del SARS-CoV-2 al ácido siálico salival podría interferir con el transporte de saborizantes mediado por glicoproteínas y contribuir a la pérdida del gusto <sup>34</sup>.



**Figura 10. El SARS-CoV-2 es una enfermedad endotelial.** El lado izquierdo del diagrama muestra una monocapa endotelial en reposo. En el lado derecho células endoteliales que sufren el efecto citopático por el SARS-CoV-2, o se encuentran con patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) derivados de virus o bacterias como los lipopolisacáridos, citocinas proinflamatorias como IL-1 o TNF, o patrones moleculares asociados al daño (DAMP) derivados de células muertas o moribundas, las células endoteliales se activan. Por diferentes patrones objetivamos daño a nivel pulmonar, cardíaco, cerebral, renal y enfermedad tromboembólica <sup>29</sup>.

## 1.2.5 Fases de la infección

La **figura 11** de Ayres <sup>35</sup> describe las distintas fases de la enfermedad. Después de la infección, un porcentaje de pacientes pueden permanecer asintomáticos. El curso de la enfermedad en sintomáticos se puede clasificar en cuatro estadios: El estadio 1 es leve seguido de una recuperación completa. El estadio 2 se caracteriza por una fase de neumonía sin hipoxia (2a) o con hipoxia (2b), de los cuales algunos recuperan por completo y otros persisten con síntomas múltiples (línea punteada) denominados “Long COVID”. Una proporción de pacientes avanza al estadio 3 cuando desarrollan síndrome respiratorio agudo, shock o fallo multiorgánico. Algunos pueden fallecer y otros se recuperarán por completo o entrarán en el estadio 4 con recuperación parcial (línea punteada).



**Figura 11.** Las fases de la enfermedad de los pacientes con SARS-CoV-2 según Ayres<sup>35</sup>.

## 1.3 Definición de PASC.

En el informe de febrero de 2020, la OMS declaró que "el tiempo medio desde el inicio hasta la recuperación clínica de los casos leves es de aproximadamente 2 semanas y de 3 a 6 semanas para los pacientes con enfermedad grave o crítica" <sup>36</sup>. Sin embargo, existe una preocupación creciente y evidencia emergente de que algunas personas que contraen el SARS-CoV-2 no se recuperan rápida o completamente <sup>37</sup>.

Tras el COVID-19 pueden aparecer una amplia gama de problemas de salud nuevos, recurrentes o continuos. Estas condiciones pueden presentarse de forma aislada o mediante una combinación de síntomas durante diferentes períodos de tiempo <sup>38</sup>.

Algunos autores han propuesto que el “Long COVID” puede considerarse a partir de las 2 semanas después de la infección aguda por SARS-CoV-2, <sup>41, 86</sup> mientras que los CDC (Centros para el Control de Enfermedades) han propuesto un límite de 4 semanas tras la infección aguda <sup>17</sup>. Por el contrario, las directrices del NICE (National Institute for Health and Care Excellence) definen que el “síndrome post-SARS-CoV-2”, puede ser diagnosticado si los síntomas persisten más allá de las 12 semanas, siendo esta última definición también respaldada por la OMS <sup>19, 18</sup>. Aún no se había llegado a un consenso sobre la definición y la cronología hasta el último documento de la OMS del 6 de octubre de 2021 <sup>39</sup>, donde se propuso la nueva definición: “Individuos con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, tras tres meses desde el inicio de los síntomas y que duran al menos dos meses y no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo”.

Son muchas las denominaciones propuestas anteriormente para la sintomatología persistente tras el Covid-19: "SARS-CoV-2 prolongado", "secuelas prolongadas", "SARS-CoV-2 post-agudo", "síndrome de SARS-CoV-2 post-agudo", "síntomas persistentes de SARS-CoV-2", “manifestaciones posteriores a la SARS-CoV-2”, “efectos a largo plazo de la SARS-CoV-2”, “Síndrome crónico de la COVID”. Hemos adoptado la definición del consenso del Grupo Colaborativo Multidisciplinario para el Seguimiento Científico de SARS-CoV-2 con sede en España, con el término "secuelas post-agudas de la infección por SARS-CoV-2" (o PASC) <sup>40</sup>. Los Institutos Nacionales de Salud han señalado que PASC es un trastorno multiorgánico que comprende desde síntomas leves hasta un estado incapacitante <sup>41</sup>. En octubre de 2021, se adoptó el código U09.9 de la Clasificación Internacional de Enfermedades para ayudar a los médicos a documentar las visitas de pacientes con PASC <sup>42</sup>.

Actualmente debemos utilizar la definición avalada por la OMS, desarrollada utilizando la metodología Delphi (que involucró a científicos y pacientes de todos los países y regiones del mundo) y que incluye hasta 12 dominios clínicos diferentes, en pacientes con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, que generalmente se desarrolla 3 meses después del inicio de los síntomas, persiste durante al

menos 2 meses y no puede explicarse mediante diagnósticos alternativos. Los síntomas pueden desarrollarse después de la recuperación inicial de una infección aguda por SARS-CoV-2 o persistir, fluctuar o incluso recaer con el tiempo y, por lo general, afectar al funcionamiento diario (**Figura 12**)<sup>43</sup>.

**Figura 12. Definición de PASC por la OMS (Método Delphi).**

- Ocurre en pacientes con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2.
- Se desarrolla a los 3 meses del inicio de los síntomas.
- Persisten durante al menos 2 meses después
- No se pueden explicar mediante diagnósticos alternativos.
- Pueden desarrollarse después de la recuperación inicial de una infección aguda por SARS-CoV-2 o persistir de la enfermedad original.
- Pueden fluctuar o incluso recaer.
- Tienen impacto en el funcionamiento cotidiano
- Comprenden los siguientes síntomas:

- v Astenia (78%)
- v Disnea (78%)
- v Deterioro cognitivo/niebla cerebral (74%)
- v Malestar tras el esfuerzo (67%)
- v Problemas de memoria (65%)
- v Dolores/espasmos musculares (64%)
- v Tos (63%)
- v Trastornos del sueño (62%)
- v Taquicardia/palpitaciones (60%)
- v Alteración del olfato/gusto (57%)
- v Cefalea (56%)
- v Dolor en el pecho (55%)
- v Dolor articular (52%)
- v Depresión (50%)

Hay que diferenciar el PASC de las secuelas del Covid-19. Las secuelas se definen como la presencia de daño tisular 12 semanas después del diagnóstico con diversos grados de disfunción y síntomas permanentes<sup>40</sup>.

### 1.3.1 Inicio del PASC

Desde el inicio de la pandemia, los pacientes comenzaron a compartir experiencias en las redes sociales, llamando la atención sobre posibles secuelas relacionadas con el SARS-CoV-2. En abril de 2020, los periódicos comenzaron a publicar relatos en primera persona que ponen de manifiesto cuán desafiante podría ser la recuperación de la infección por SARS-CoV-2, a menudo procedentes de grupos fundados por pacientes por ejemplo Body Politic SARS-CoV-2 Support Group y grupos de Facebook como <https://www.facebook.com/groups/longcovid><sup>44</sup> y publicaciones en Twitter<sup>45</sup>. El término "COVID prolongado" fue acuñado originalmente por un paciente. Varios expertos han señalado sus marcadas similitudes con otros síntomas posvirales como el caso de las infecciones por virus Epstein-Barr (VEB), herpes, influenza, SARS y virus del Ébola<sup>46</sup>. Destaca el relato de Paul Garner, profesor de enfermedades infecciosas, que publicó su experiencia personal en el British Medical Journal calificando la recuperación del PASC como una "montaña rusa de mala salud, emociones extremas y agotamiento total"<sup>47</sup>. Las encuestas dirigidas a pacientes hicieron visible la diversidad y persistencia de los síntomas<sup>45</sup>. Así, el conocimiento del PASC por parte de la comunidad científica, se inició gracias a estas iniciativas por parte de los pacientes<sup>44</sup>.

Según la Americans with Disabilities Act (ADA)<sup>48</sup>, el PASC puede ser una enfermedad discapacitante si limita sustancialmente una o más actividades importantes de la vida y condiciona un impedimento "físico o mental". Las "actividades principales de la vida" incluyen una amplia gama de actividades, como cuidarse a sí mismo, realizar tareas manuales, ver, oír, comer, dormir, caminar, sentarse, respirar, aprender, leer, concentrarse, pensar, comunicarse, etc. El término también incluye alteraciones de las funciones del sistema inmunológico, el sistema cardiovascular, el sistema neurológico, el sistema circulatorio o el funcionamiento de un órgano.

El PASC apunta a manifestaciones clínicas muy variables. Puede incorporar varias condiciones con diferentes etiologías y más de un mecanismo, incluso en el mismo paciente. Se han documentado efectos en múltiples órganos<sup>45,41</sup>.

No obstante, se ha intentado incluir el PASC dentro de entidades ya existentes como por ejemplo el síndrome de fatiga posviral o la encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica (EM/SFC)<sup>44,49</sup>. Se han descrito secuelas tras infecciones tanto

bacterianas como virales <sup>50</sup>. El PASC recuerda a los síndromes post-SARS y post-MERS <sup>51</sup>. Sin embargo, la incidencia de astenia en el PASC es superior a las informadas previamente para el VEB, la fiebre Q y otros virus en un intervalo similar <sup>41</sup>.

La pandemia de SARS-CoV-2 ha tenido nefastas consecuencias sanitarias, económicas y sociales. Podemos hablar de “Societal Long Covid”, una condición de mala salud resultante de la infección, sus secuelas y el PASC, y que circunscribe los efectos negativos generalizados en el bienestar colectivo <sup>52</sup>.

### 1.3.2 Etiología

Existen varias teorías en relación a la etiología del PASC. Las más importantes se podrían resumir en las siguientes <sup>4, 53</sup>

1. La primera hipótesis es la presencia de un reservorio de virus que se activa y reactiva periódicamente. El daño tisular directo por el virus a través del receptor ECA2, que se expresa en una variedad de ubicaciones en el cuerpo (en células epiteliales, células caliciformes nasales, células epiteliales gastrointestinales, células  $\beta$  pancreáticas y podocitos renales) daría lugar a las complicaciones descritas.

2. La segunda hipótesis se basa en la presencia de fragmentos de ARN o proteínas virales retenidos (no reservorio viral) en algún lugar del cuerpo que estén activando una respuesta inmune contra el virus y causando estos síntomas cambiantes y prolongados.

3. La tercera hipótesis sostiene que la infección genera una enfermedad autoinmune. Quizás el virus está imitando autoantígenos, provocando activación de células T y B autorreactivas. Se ha sugerido una desregulación del sistema inmunitario debido al hallazgo de células T autorreactivas en autopsias de personas fallecidas infectadas con SARS-CoV-2, probablemente debido a mecanismos similares a los de la enfermedad autoinmune.

4. Otras posibles causas incluyen la lesión endotelial y la hipercoagulabilidad que a menudo conduce a la trombosis.

Las teorías quedan resumidas en la siguiente figura (**Figura 13**) y posteriormente son desarrolladas más ampliamente.

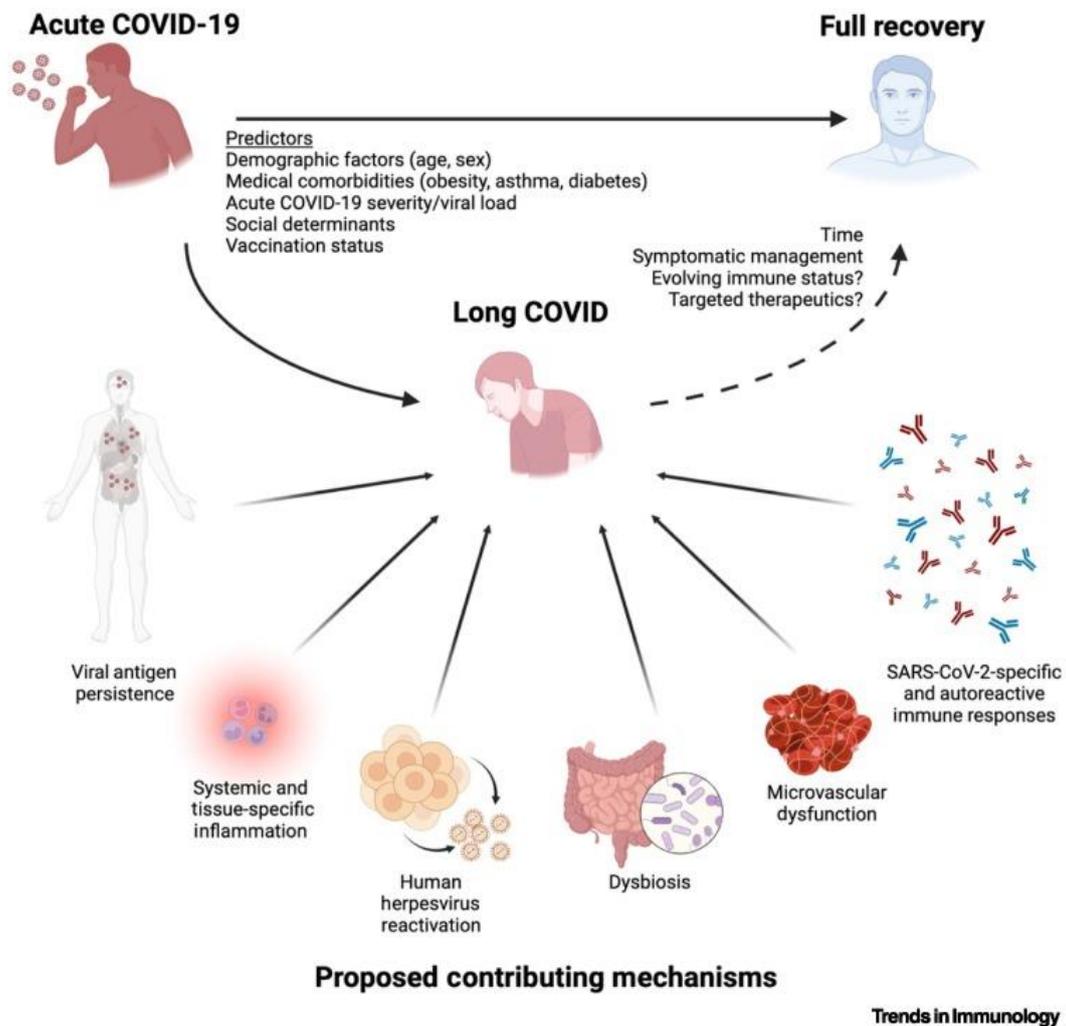


Figura 13. Predictores y mecanismos fisiopatológicos propuestos del PASC <sup>54</sup>.

A continuación, procedemos a detallar las distintas hipótesis.

Primera hipótesis (Daño viral directo)

Las alteraciones durante la infección aguda pueden promover la fibrosis y provocar complicaciones a largo plazo. La entrada viral directa en las células epiteliales alveolares de tipo II, conduce a la muerte celular y al aumento de citocinas que atraen linfocitos, macrófagos y neutrófilos, que finalmente reclutan fibroblastos que desencadenan la fibrosis. Además del daño directo al parénquima pulmonar, también se ha descrito daño vascular pulmonar<sup>4</sup>. La mejoría clínica con la administración de vacunas anti-SARS-CoV-2 en pacientes con PASC ha llevado a sugerir un reservorio viral en dichos pacientes<sup>51</sup>. Se planteó que el PASC podría estar relacionado con una disfunción persistente del tronco encefálico al unirse a la ECA2 en el eje hipotálamo-pituitario-

suprarrenal, condicionando un compromiso en la función respiratoria, cardiovascular, gastrointestinal y neurológica; además se ha relacionado con otros trastornos crónicos como el dolor crónico y la EM/SFC <sup>41</sup>. El SARS-CoV-2 es un virus neurotrópico y se ha identificado edema y degeneración neuronal junto con el genoma del SARS-CoV-2 en los tejidos del hipotálamo y la hipófisis en estudios de autopsias. Una respuesta neuroinflamatoria crónica de bajo grado podría explicar la astenia tras el COVID-19 en algunos pacientes, incluso en ausencia de afecciones cardíacas, renales y pulmonares subyacentes <sup>41</sup>.

La ECA2 se expresa en gran medida en el corazón. La disfunción diastólica y la hipertensión pulmonar podrían ser el resultado de una lesión viral directa y/o indirectamente de la enfermedad pulmonar crónica y la inflamación en curso causada por el SARS-CoV-2 <sup>55</sup>. Se ha demostrado replicación viral del SARS-CoV-2 en las células de las papilas gustativas humanas debido a que expresan ECA2 y podrían servir como reservorios <sup>34</sup>.

#### Segunda hipótesis (ARN, proteínas o antígenos virales)

Se han detectado proteínas y/o ARN virales del SARS-CoV-2 en los sistemas respiratorio, cardíaco, renal y reproductivo, así como en el cerebro, los músculos, los ojos, el tracto gastrointestinal y los ganglios linfáticos meses después de la infección <sup>56</sup>. Un estudio reciente en Nature <sup>57</sup>, encontró que los antígenos del SARS-CoV-2 todavía eran detectables en biopsias intestinales cuatro meses después de la infección, aunque dicho hallazgo no implica que el virus permanezca en el intestino, se precisaría de un cultivo para confirmarlo. Se ha observado una eliminación prolongada de SARS-CoV-2 en el tracto gastrointestinal hasta 3 meses después de la infección aguda, con la detección de ácidos nucleicos y las proteínas del SARS-CoV-2 en el 50 % de los pacientes que se sometieron a una biopsia intestinal <sup>30</sup>.

#### Tercera hipótesis (Autoinmunidad o desregulación del sistema inmune)

Dada su similitud con enfermedades proinflamatorias, se ha sugerido que el SARS-CoV-2 da lugar a una desregulación autoinmune <sup>58</sup>. La gravedad de la respuesta

inflamatoria puede provocar un retraso o defectos en la resolución de la inflamación, lo que puede explicar la persistencia de los síntomas. Los pacientes mostraron aumentos persistentes en el recuento de monocitos CD14+ y CD16+ activados y células dendríticas plasmocitoides, niveles de IFN $\beta$  y tipo III (IFN $\lambda$ 1). Estos marcadores se han asociado con enfermedad aguda grave, lo que sugiere una resolución tardía o defectuosa de la inflamación en personas con PASC. Es posible que los anticuerpos contra el SARS-CoV-2 afucosilados también puedan contribuir a la respuesta inflamatoria desequilibrada en pacientes con PASC y medir los niveles de dichos anticuerpos puede ayudar a identificar a los pacientes con riesgo de PASC. Podemos concluir que la elevación persistente de citocinas proinflamatorias puede tener múltiples efectos sistémicos y específicos de órganos que podrían estar potencialmente asociados con manifestaciones del PASC. Estos incluyen remodelación cardíaca alterada, arritmias cardíacas, neuroinflamación, neurodegeneración, lesión renal, resistencia periférica a la insulina, reabsorción ósea y pérdida de cabello. Un estudio que informó sobre la "recuperación inmunológica" después del SARS-CoV-2, también observó anomalías inmunológicas persistentes <sup>51</sup>.

Desde el comienzo de la pandemia, ha habido un aumento notable en el número de casos de enfermedad de Kawasaki (EK), lo que sugiere una asociación entre el SARS-CoV-2 y esta patología <sup>58</sup>. Asimismo, se han descrito anticuerpos antifosfolípidos (aPL) tras la infección <sup>58</sup>.

Se ha planteado también que el SARS-CoV-2 afecta el sistema nervioso autónomo, mediante un síndrome neurológico inmunomediado asociado con autoanticuerpos (es decir, autoanticuerpos contra receptores adrenérgicos  $\alpha/\beta$  y receptores muscarínicos) <sup>41</sup>.

#### Otras hipótesis (endotelitis, alteración en la coagulación, activación de mastocitos)

Existen algunos informes de respuestas clínicas graduales a los antagonistas de los receptores de histamina (HRA) que sugieren un mecanismo dependiente de la histamina que es distinto de la anafilaxia, posiblemente mediada por células T. En un estudio observacional de 65 pacientes con PASC, el 72% que recibieron HRA presentaron una mejoría clínica <sup>49</sup>.

Los primeros estudios de autopsia mostraron la presencia de microtrombos dentro de los pequeños vasos de la vasculatura pulmonar<sup>4</sup>. Un estudio evidenció que el plasma de pacientes con PASC contiene grandes depósitos anómalos de amiloides (microcoágulos) que son resistentes a la fibrinólisis (en comparación con el plasma de los controles) incluso después de la tripsinización. Después de una segunda tripsinización, se solubilizaron los depósitos. Se detectaron varias moléculas inflamatorias, siendo de particular interés la  $\alpha$ -(2)-antiplasmina ( $\alpha$ 2AP), varias cadenas de fibrinógeno, que pueden ser contribuyentes en la fisiopatología tanto de la infección aguda como del PASC<sup>59</sup>. En el estudio de Pretorius *et al*<sup>59</sup>, que incluyó 845 pacientes africanos, concluyó que los microcoágulos de fibrina amiloides que bloquean los capilares e inhiben el transporte de oxígeno a los tejidos, acompañados de hiperactivación plaquetaria, lo que proporciona una explicación sencilla para los síntomas del PASC.

También se ha sugerido que la activación de los mastocitos desempeña un papel importante en el PASC, debido a las respuestas atípicas por parte de los mastocitos disfuncionales<sup>59</sup>.

Hay cada vez más evidencia de que la disbiosis intestinal está asociada con el proceso de recuperación de SARS-CoV-2<sup>41</sup>. El microbioma intestinal está ampliamente alterado durante la infección aguda y en el PASC (**Figura 14**), con la pérdida de bacterias beneficiosas y la proliferación de hongos oportunistas, incluida la *Candida*<sup>60</sup>. La alteración del microbioma está relacionada con los síntomas gastrointestinales<sup>61</sup>. Teniendo en cuenta el papel del eje cerebro-intestino en la patogenia de los trastornos neurodegenerativos, se debe evaluar si la infección gastrointestinal por SARS-CoV-2 puede estar causalmente relacionada con las secuelas neurológicas de PASC<sup>30</sup>.

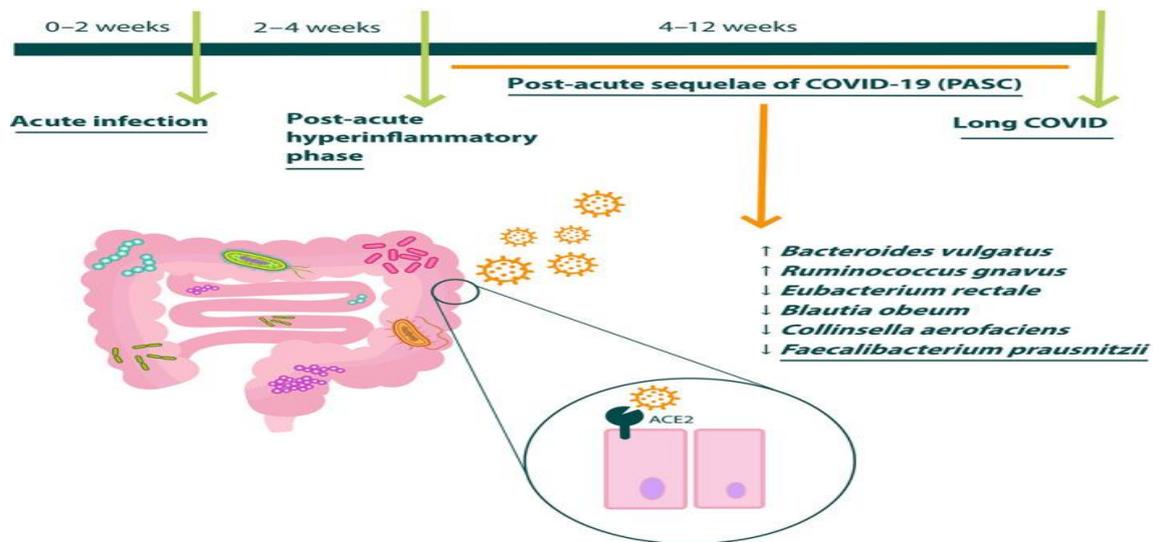


Figura 14. PASC y microbioma <sup>61</sup>.

### 1.3.3 Fenotipos de PASC

En el estudio transversal de Madewell *et al* <sup>62</sup> que incluyó 215 personas para realizar un fenotipado inmunológico multidimensional, se observaron marcadas diferencias en poblaciones específicas de linfocitos y células mieloides circulantes en relación con los grupos de control, así como evidencia de respuestas humorales elevadas dirigidas contra el SARS-CoV-2 entre los participantes con PASC. Se objetivaron niveles de cortisol uniformemente más bajos entre los participantes con PASC, siendo los niveles reducidos de cortisol el predictor individual más significativo.

### 1.3.4 Manifestaciones clínicas

Los síntomas físicos más frecuentes descritos en el PASC son: la fatiga, la disnea, el dolor u opresión en el pecho, las alteraciones del gusto u olfato y la tos. Otras secuelas descritas menos frecuentes son cefalea, artralgias, anorexia, mareos, mialgias, insomnio, alopecia, sudoración y diarrea <sup>58</sup>.

La revisión sistemática de López-León *et al*<sup>63</sup> con 47.910 pacientes tras la infección por SARS-CoV-2, objetivó que el 80 % de estos tienen síntomas a largo plazo, identificando 55 síntomas diferentes (**Figura 15**).

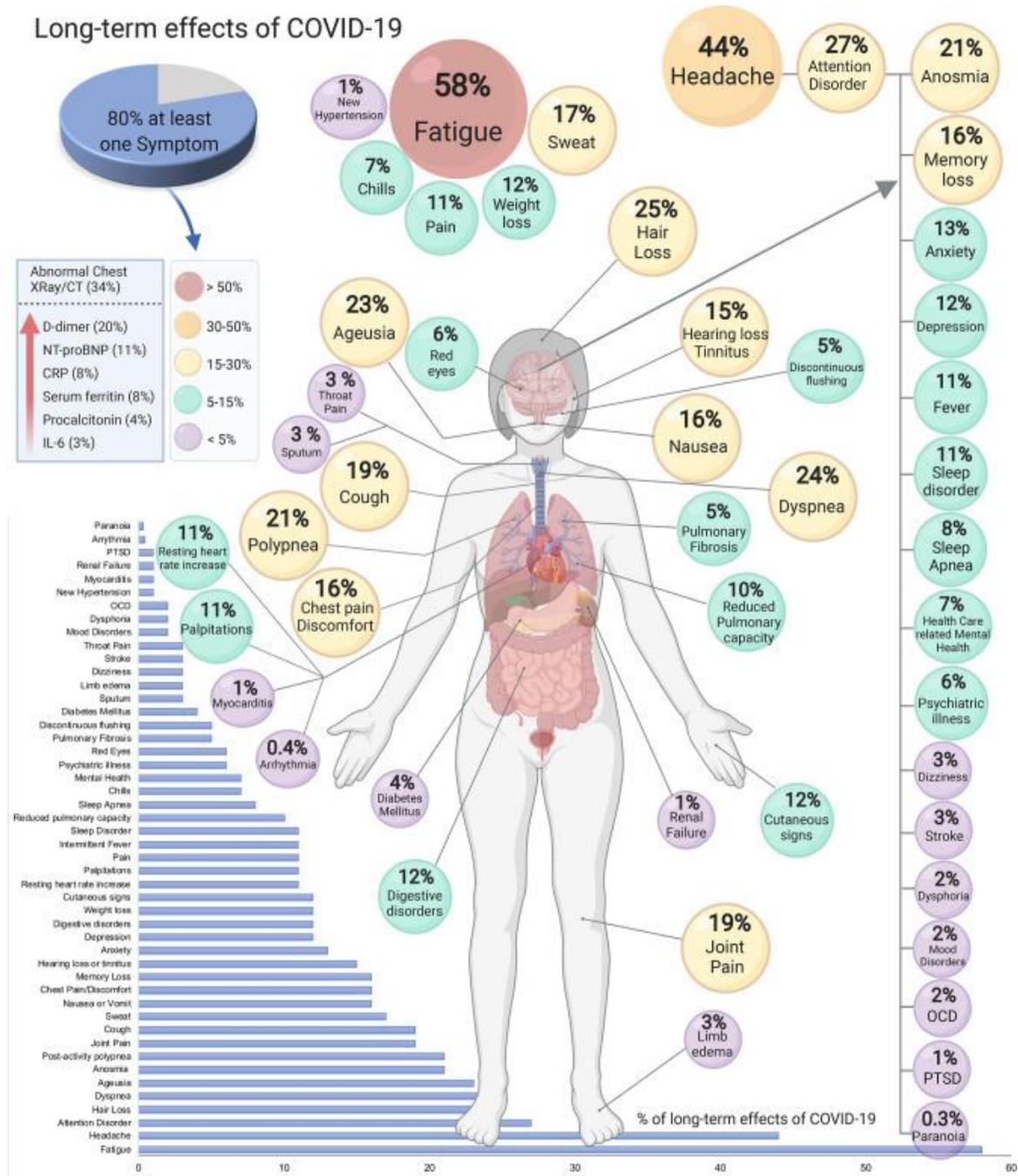


Figura 15. Efectos a largo plazo de la enfermedad por coronavirus 2019. Autorizada por los autores<sup>64</sup>.

## Astenia y debilidad

Los pacientes con PASC sufren debilidad del músculo esquelético e intolerancia al ejercicio. Los cortes histológicos de las autopsias realizadas presentan atrofia de fibras musculares, alteraciones metabólicas e infiltración de células inmunes. Los factores condicionantes incluyen inflamación sistémica, desuso, hipoxemia y desnutrición. Es probable que contribuya la infiltración viral directa<sup>65</sup>.

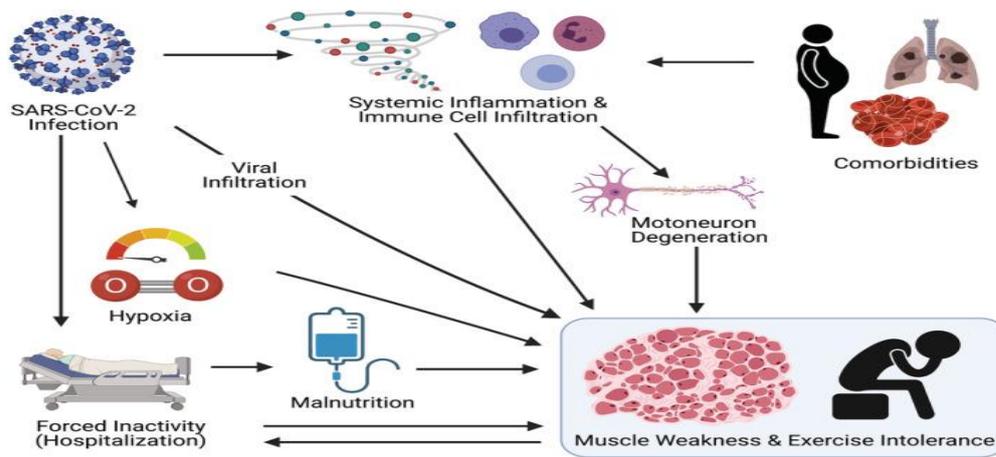
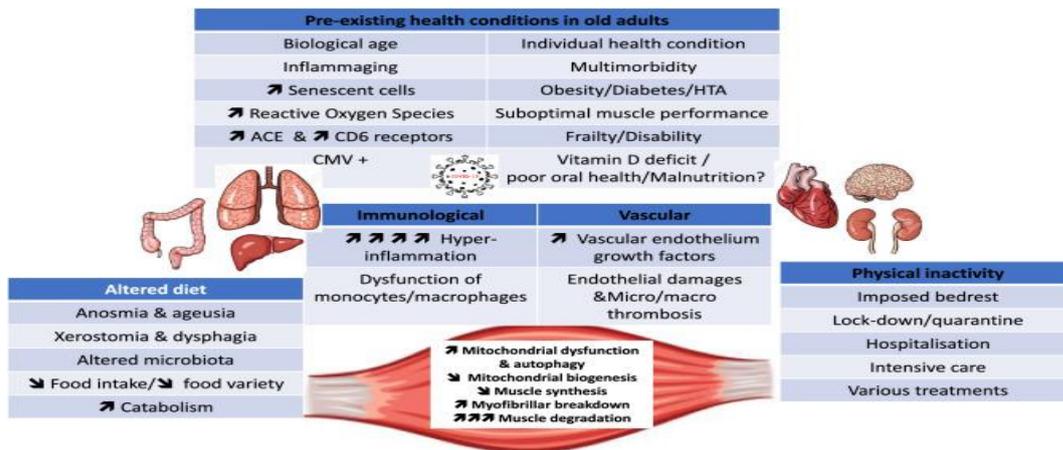


Figura 16. Condicionantes de la afectación musculoesquelética en el PASC<sup>65</sup>.

## Sarcopenia

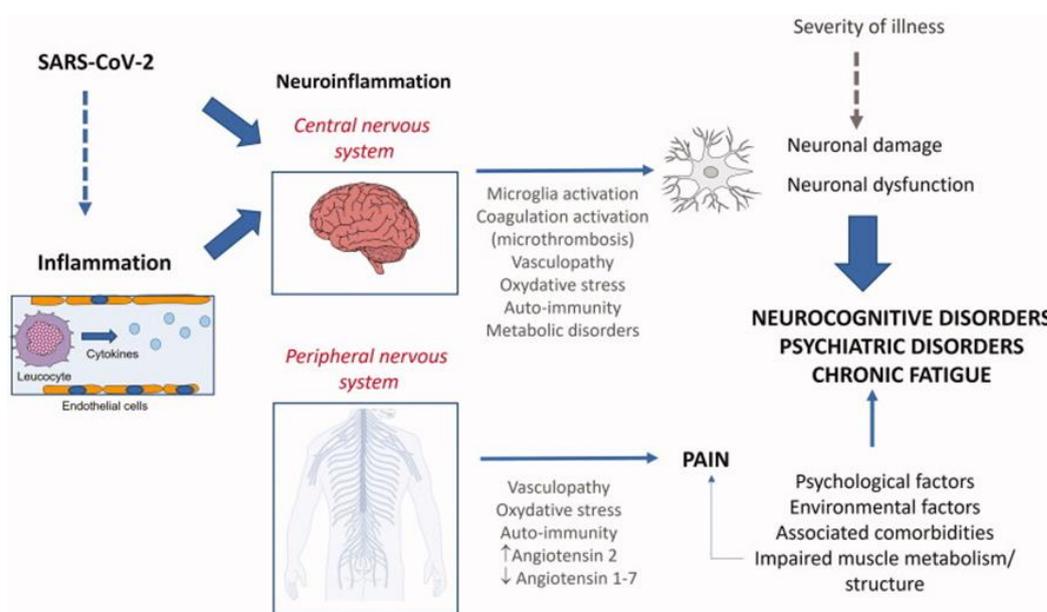
La infección por SARS-CoV-2 se caracteriza por un estado inflamatorio grave y altamente catabólico, que influye en los cambios profundos en la estructura corporal y que exacerba el proceso de inmunosenescencia, aumenta el daño endotelial y, debido a la disfunción mitocondrial y la autofagia, induce la ruptura miofibrilar y la degradación muscular (**Figura 17**). Además, la inactividad física o reposo intensificarían el proceso de sarcopenia aguda<sup>66</sup>.



**Figura 17. Los principales mecanismos fisiopatológicos involucrados en el desarrollo de la sarcopenia posterior al covid-19.** La afectación de la masa muscular y la pérdida funcional pueden estar influenciados por múltiples factores. Estos incluirían la condición médica previa a la infección general del paciente, el grado de afectación inflamatoria, la anorexia (resultante de la enfermedad aguda, la anosmia y la ageusia), la inactividad física, el estado cardiovascular y el microbiota intestinal <sup>66</sup>.

### Alteraciones neurológicas

En la imagen se describen los mecanismos fisiopatológicos de los síntomas persistentes neurológicos con la neuroinflamación que afecta al SNC y al sistema nervioso periférico (SNP), el daño neuronal, lo que da lugar a las alteraciones cognitivas, psiquiátricas y la fatiga crónica. <sup>67</sup>.



**Figura 18. Mecanismos fisiopatológicos de los síntomas persistentes neurológicos.** <sup>67</sup>

## Diabetes

Los estudios publicados en el *Journal of Diabetes*, entre otros, demuestran una mayor probabilidad de diabetes relacionada con el Covid-19. Los posibles mecanismos son los efectos citolíticos del virus en las células  $\beta$  del páncreas, la activación de los ejes hipotálamo-pituitario-adrenal y simpático-adrenal <sup>68</sup>.

## Alteraciones cardiológicas

El SARS-CoV-2 parece estar asociado con una lesión cardíaca persistente/ *de novo* después de la recuperación, particularmente una lesión miocárdica subclínica en la fase más temprana y disfunción diastólica más tarde <sup>69</sup>.

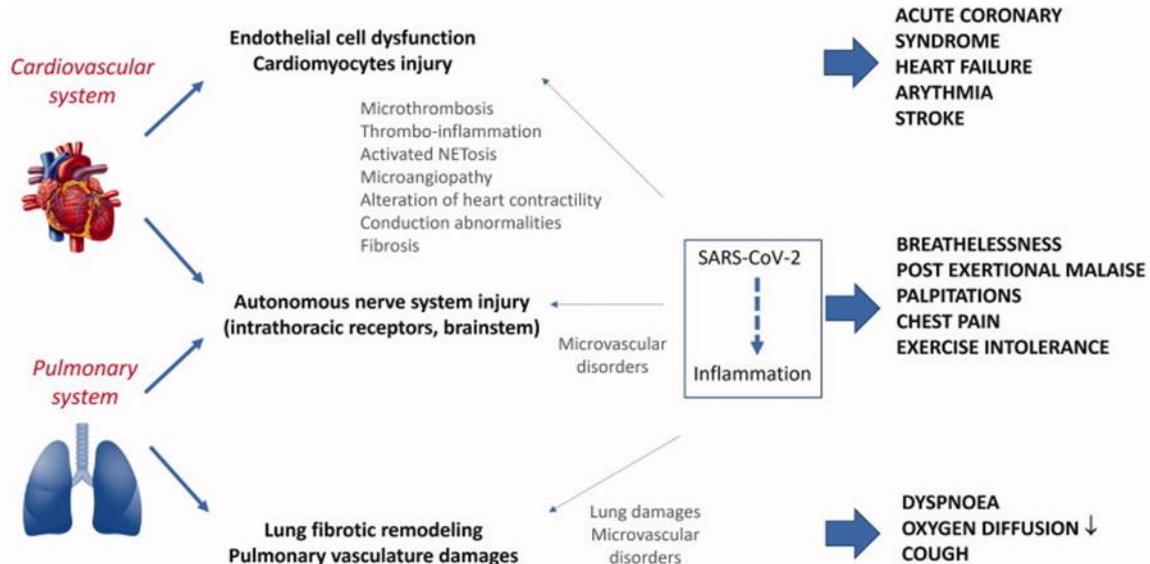
En una revisión de Ramadan *et al* <sup>69</sup>, demuestran un mayor riesgo de secuelas cardíacas en personas que se han recuperado de SARS-CoV-2 como insuficiencia cardíaca, infarto de miocardio, miocarditis, pericarditis y arritmia.

## Alteraciones respiratorias

En la revisión de Spakota *et al* <sup>50</sup>, se encontraron anomalías residuales de la función pulmonar persistentes en el 25,4% de los pacientes, con mayoría de reducciones de la DLCO, seguidas de descensos de FEV1, FVC y capacidad pulmonar total, sugestivas de cambios fibróticos. Gómez Herrero *et al*<sup>70</sup>, observaron lesiones residuales pulmonares en 39 pacientes (27%), mientras que Peramo-Álvarez *et al* <sup>58</sup> y Stefanou *et al* <sup>30</sup>, objetivaron que, aproximadamente el 50% de los pacientes en el seguimiento presentaron en el TAC imágenes de vidrio deslustrado y fibrosis. Por otra parte, Thomas *et al* <sup>71</sup>, describieron que los pacientes tras la infección mostraron desaturación en el test de la marcha.

En la figura de la revisión de Castanares-Zapatero *et al.* <sup>67</sup>, se observa cómo la inflamación del SARS-CoV-2 conduce a daño cardíaco con daño endotelial y en los cardiomiocitos, afectación del sistema nervioso autónomo y afectación pulmonar definida

como remodelado fibrótico y daño vascular pulmonar y que desencadenan la clínica cardíaca y respiratoria en el PASC.



**Figura 19. Mecanismos fisiopatológicos de los síntomas persistentes cardiopulmonares.** Revisión de 54 artículos por Castanares-Zapatero *et al.* <sup>67</sup>

### Secuelas reproductivas

Se han descrito alteraciones en el sistema reproductivo en el PASC, siendo las alteraciones menstruales las más frecuentes en mujeres, así como disminución de la reserva ovárica y trastorno endocrino reproductivo por la abundancia de receptores ACE2 en tejido ovárico y endometrial <sup>72</sup>. En el hombre, se ha documentado la persistencia viral en el tejido del pene, la alteración del espermatozoides y la posibilidad de disfunción eréctil, probablemente como resultado de la disfunción endotelial <sup>72</sup>.

## 1.4 Abordaje

### **Manejo multidisciplinar**

Todos los mecanismos deletéreos deben ser rápidamente controlados mediante un abordaje multidisciplinario que incluya apoyo nutricional, rehabilitación temprana tanto física como cardiopulmonar, apoyo psicológico y entrenamiento cognitivo <sup>40,66</sup>.

### **Rehabilitación**

Los programas de rehabilitación adecuados pueden brindar un enorme beneficio para las secuelas, siendo el entrenamiento físico una poderosa herramienta en fisioterapia, con capacidad para inducir mejoras significativas en los sistemas respiratorio y cardiovascular <sup>40,73</sup>. Los nuevos protocolos de terapia cognitiva son importantes para tratar las manifestaciones neurológicas de PASC (neuro-PASC) <sup>41</sup>.

### **Vacunación, antivirales, inmunomoduladores y anticuerpos monoclonales**

En la cohorte de Wisnivesky *et al* de 453 pacientes, se sugirió que la vacunación contra el COVID-19 no está asociada con una mejoría del PASC <sup>74</sup>. Por el contrario, el estudio de Lledó *et al* <sup>40</sup> y la revisión bibliográfica de Peluso MJ *et al* <sup>54</sup>, refieren que la infección después de la vacunación ("infección irruptiva") se asocia con un riesgo menor de PASC; esto proporciona evidencia indirecta de que un mejor control de la infección aguda puede prevenir complicaciones a más largo plazo. También se deben probar los inmunomoduladores que interrumpen procesos inflamatorios o autoinmunes potencialmente dañinos. Probablemente, para prevenir el PASC se deban incluir estrategias destinadas a reducir los títulos de viremia aguda, como la vacunación terapéutica posinfección, fármacos antivirales y/o anticuerpos monoclonales.

## **Medidas terapéuticas en estudio**

Un patrón de alimentación basado en verduras podría ejercer efectos beneficiosos con respecto a la ansiedad, la depresión, los trastornos del sueño, el dolor musculoesquelético y la inflamación sistémica en los pacientes con PASC <sup>75</sup>. Promover la diversidad microbiana también podría ser una medida importante frente al PASC <sup>41,61</sup>. Dado que el estrés oxidativo es la alteración molecular más temprana en las células infectadas por virus, se propone el uso de los activadores de NRF2, de ellos, la melatonina podría tener un papel en el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos como insomnio, depresión y ansiedad en dichos pacientes <sup>24</sup>. La atorvastatina mejora la función endotelial al disminuir el estrés oxidativo y la inflamación vascular, por lo que se está evaluando en el estudio HEAL-COVID <sup>24</sup>. En algunos estudios los pacientes mostraron mejoría tras recibir tratamiento frente a HRA <sup>49</sup>. La fluvoxamina (un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) reduce eficazmente la producción de citocinas, evitando el deterioro clínico y su utilidad se está evaluando en los estudios TOGETHER y en el ensayo STOP COVID <sup>76</sup>. Los suplementos de vitamina C se ha propuesto como opción para el tratamiento de la astenia <sup>77</sup>. Se han evaluado el tratamiento con corticoides, irrigaciones, palmitoiletanolamida y luteolina para la disfunción olfativa del PASC con evidencia muy limitada en cuanto a mejoría <sup>78</sup>. Respecto a los microcoágulos de fibrina amiloide, la eliminación y reversión de estas endoteliopatías subyacentes brindan una opción de tratamiento importante que justifica estudios clínicos futuros <sup>59</sup>.

Podemos concluir que el manejo del PASC requiere de un equipo multidisciplinar, donde la rehabilitación y la valoración psicológica son fundamentales. El tratamiento irruptivo de la infección aguda y la vacunación cobran gran importancia.

Existen diversos tratamientos que actualmente se encuentran en estudio que podrían ser beneficiosos. Finalmente, comentar que la estratificación fenotípica, que fue evaluada por RECORVER<sup>21</sup> tiene implicaciones importantes para las investigaciones futuras.

### 1.4.1. Soporte en las redes

Existen plataformas como “The Post-hospitalisation SARS-CoV-2 Study” (PHOSP-COVID)<sup>79</sup>, o como “Long Covid Support”<sup>80</sup>, registradas en Reino Unido pero con afiliaciones en más de 100 países y territorios, que cuenta la primera con un consorcio de investigadores y médicos líderes y la segunda con 50 voluntarios, todos ellos con experiencia en PASC adultos y niños <sup>81</sup> y otra plataforma registrada en California <sup>82</sup>.

Las organizaciones de salud también se suman a la causa. En febrero de 2021, the National Institutes of Health (NIH) lanzó una importante iniciativa conocida como PASC (Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection) para reunir a médicos e investigadores con el fin de estudiar cómo prevenir y tratar los efectos a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2. Asimismo, la NIH lleva a cabo la web RECOVER<sup>83</sup>, que proporciona información al público y les informa de estudios actuales en los que pueden participar. En la misma línea, la Escuela de Salud Pública de Johns Hopkins creó “COVID Long Study”, con más de 25.000 personas, donde los pacientes informan de la clínica <sup>57</sup>.

RECOVER tiene como objetivo servir a comunidades desatendidas mediante la creación de centros de investigación que actúen como un puente para la atención de estos pacientes. Además, sugieren ampliar el acceso a una atención de alta calidad y reducir las disparidades mediante la difusión de información y la prestación de apoyo para educar a los médicos, los pacientes y las comunidades. En general, el objetivo es mejorar la atención, reducir las disparidades y mejorar los resultados para las comunidades desatendidas afectadas por PASC <sup>42</sup>.

En el Reino Unido, se realizó un ensayo multicéntrico llamado HEAL-COVID con el objetivo de ayudar a aliviar las consecuencias a largo plazo de SARS-CoV-2 <sup>84</sup>.

Existen algunos grupos de pacientes como el "Long Covid Support Group" en el que se pide rehabilitación, investigación y reconocimiento adecuados. El hashtag "longcovid" se está utilizando en las redes sociales para compartir experiencias personales <sup>85</sup>. Muchos pacientes, desean buscar la etiología <sup>44</sup>. También grupos de apoyo principalmente relacionados con asuntos legales y ocupacionales del PASC <sup>86,87</sup>. Incluso, disponemos de una película con experiencias vividas de pacientes que están sufriendo secuelas <sup>44,88</sup>.

---

## 2. JUSTIFICACIÓN

---

# JUSTIFICACIÓN

Según los CDC, las personas con PASC tienen una amplia variedad de síntomas tanto físicos como mentales persistentes (semanas o meses) tras haber contraído la infección por SARS-CoV-2<sup>38</sup>. Estos síntomas pueden limitar las actividades principales de la vida diaria. El PASC produce afectación de los sistemas inmunológico, cardiovascular, neurológico y circulatorio, entre otros<sup>48</sup>. Los costes personales, económicos y sociales del PASC son importantes y derivan de la necesidad de atención médica, de rehabilitación y de asistencia social relacionados con la discapacidad residual<sup>45</sup>.

Por tanto, es necesario evaluar tanto la prevalencia de PASC en los pacientes con infección por SARS-CoV-2, como la morbilidad asociada, la duración de los síntomas, la fluctuación de los mismos, la funcionalidad general y la calidad de vida en comparación con la situación previa a la infección<sup>45</sup>.

Hasta la fecha, la bibliografía médica publicada analiza muestras muy heterogéneas y la información sobre el PASC es muy dispar. Por dicho motivo, en la presente tesis nos proponemos evaluar la prevalencia de PASC en los pacientes con SARS-CoV-2 valorados durante el periodo de estudio, las características clínicas que lo definen, la calidad de vida de los pacientes lo padecen y finalmente, determinar si existe algún factor que predisponga a padecerlo.

---

## 3. OBJETIVOS

---

# OBJETIVOS

## 3.1 Objetivo principal.

- 1) Determinar la prevalencia de PASC en pacientes tras la infección por SARS-CoV-2 en nuestra muestra

## 3.2 Objetivos secundarios.

*En todos los pacientes incluidos con infección por SARS-CoV-2:*

- a) Definir las características demográficas y comorbilidades de los pacientes con PASC.
- b) Describir la sintomatología persistente en pacientes con PASC.
- c) Determinar si existen factores dependientes del paciente como la edad, sexo, factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y comorbilidades que se asocien con el desarrollo del PASC.
- d) Evaluar si existen factores dependientes de la gravedad de la infección que se asocien a PASC.

*Pacientes con PASC con clínica de más de 12 meses de evolución:*

- e) Clasificar el estado funcional y calidad de vida.
- f) Evaluar la afectación a nivel psicológico (ansiedad y depresión).
- g) Realizar una evaluación de las secuelas cognitivas.

---

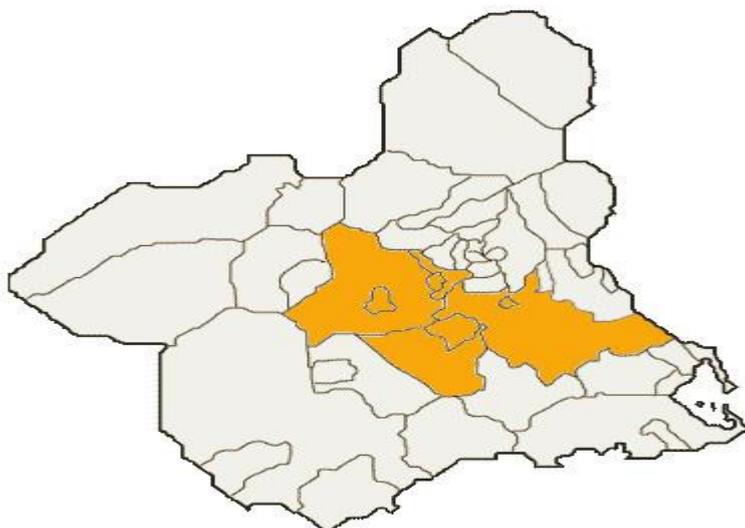
## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

---

# MATERIAL Y MÉTODOS

## 4.1 Ámbito de estudio

El Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) fue inaugurado en el año 1975 y se encuentra ubicado en la pedanía de El Palmar, a unos 10 km de la ciudad de Murcia. Cuenta con 910 camas hospitalarias, prestando servicio a la zona oeste de Murcia y a los municipios colindantes. Con una población asignada de aproximadamente 550.000 habitantes pertenecientes a los municipios de Alcantarilla, Sangonera la Verde, Sangonera la Seca, Alhama de Murcia, Mula, La Alberca, Algezares, Murcia-Barrio del Carmen, Espinardo, Nonduermas, Murcia-San Andrés, La Ñora y El Palmar. Presta cobertura de asistencia especializada a la población adscrita a su área y es referencia regional para las especialidades de: Cirugía Cardiovascular y Torácica, Cirugía Cardíaca Infantil, Cirugía Maxilofacial, Cirugía Plástica y Quemados, Neurocirugía, Coordinación y Actividad de Trasplantes y Cirugía y Pediatría neonatológica.



Área de referencia del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA).

## 4.2 Diseño del estudio

Se ha diseñado un estudio observacional en el que se incluyen pacientes mayores de 15 años valorados en las consultas de Infecciosas tras hospitalización aguda por SARS-CoV-2 en el HCUVA (Murcia) o derivados desde Atención Primaria del Área I por persistencia de sintomatología relacionada con la infección, en el periodo de tiempo comprendido desde septiembre de 2020 hasta marzo de 2022 (incluyen ingresados desde julio de 2020 o pacientes ambulatorios que podrían haber adquirido la infección previamente).

Se realizará la primera valoración en consultas a las 6 semanas del alta hospitalaria o tras la derivación desde Atención Primaria y posteriormente se realizará seguimiento para evaluar la persistencia de síntomas a los 3, 6, 9 y 12 meses. A aquellos que continúen con síntomas más allá de 12 meses, se les avisará para completar un cuestionario integral (**anexo 1**) con el objetivo de evaluar la sintomatología persistente, calidad de vida y una valoración psicológica y cognitiva.

### 4.2.1 Población a estudio

En el siguiente cuadro quedan reflejados los criterios de inclusión y exclusión. Para asegurar que la sintomatología persistente está relacionada con la infección por SARS-CoV-2, se excluirán aquellos pacientes con disnea previa determinado por la escala de disnea modificada del Medical Research Council (mMRC), la presencia de secuelas, la situación basal que limite la realización de la misma o el rechazo a realizar la encuesta.

| <b>Criterios de Inclusión</b>                                 | <b>Criterios de Exclusión</b>   |
|---|---|
| Edad $\geq$ 15 años   | mMRC $\geq$ 2 de base   |
| Antecedente de infección por SARS-CoV-2                       | Presencia de secuelas de SARS-CoV-2 (Infiltrados persistentes, fibrosis o miocarditis)                              |
| Duración de sintomatología mayor a 3 meses                    | Deterioro cognitivo moderado o grave o dependencia que imposibilite realizar el cuestionario o acudir a la consulta |
| Sintomatología debida al SARS-CoV-2                           | Rechazar la participación   |
| Aceptar la participación y firmar el consentimiento informado |   |

Se le asignará a cada paciente un código numérico de manera consecutiva a medida que se incluyan en el estudio. Debido a que se plantea recoger a todos los sujetos posibles durante el periodo de inclusión establecido, no hemos calculado el tamaño muestral a través de métodos estadísticos.

### 4.3 Estudio del paciente

Se revisará la historia clínica de todos los pacientes evaluados en consulta en el periodo de estudio con registro de los datos demográficos, comorbilidades (índice de Charlson), las variables clínicas y de resultado.

Posteriormente, a los pacientes con más de 12 meses de PASC, se les avisará para realizar un cuestionario integral (**Anexo 1**).

La recogida de datos clínicos, la realización del cuestionario y la evaluación cognitiva presencial se realizará por la investigadora principal.

### 4.3.1 Variables Demográficas

1. Edad
2. Sexo
3. País de nacimiento.

### 4.3.2 Variables clínicas

1. Comorbilidades: hipertensión, diabetes, dislipemia, obesidad medida por el índice de masa corporal (IMC), tabaquismo, ictus, cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica, depresión o ansiedad previa. Se realizará el cálculo del índice de Charlson<sup>89</sup> (**Anexo 2**).
2. Estado de vacunación frente al SARS-CoV-2: nº de dosis.
3. Nivel de atención médica (ambulatorio, ingreso hospitalario, ingreso en UCI) y estado de gravedad del paciente (medido por escala OMS<sup>90</sup> y escala Brixia radiológica<sup>91</sup>). (**Anexos 3 y 4**)

### 4.3.3 Variables en el cuestionario de PASC (>12 meses)

Se evaluarán:

1. La presencia o no de sintomatología persistente de SARS-CoV-2 y la duración de la misma.
2. La evolución de la función respiratoria por la escala de disnea mMRC<sup>92</sup> (**Anexo 5**).
3. La calidad de vida relacionada con la salud: escala EuroQol-5D (EQ-5D)<sup>93</sup>, un instrumento genérico que contiene cinco dimensiones de salud y su escala visual analógica (EQ-EVA) que consiste en un termómetro numérico donde el paciente autoevalúa su estado de salud (siendo 0 la peor y 10 la mejor autopercepción de salud). (**Anexo 6**).

4. La evaluación de la afectación a nivel psicológico: Cuestionarios Patient health questionnaire-9 (PHQ-9)<sup>94</sup> (**Anexo 7**) y el General Anxiety Disorder-7 (GAD-7)<sup>95</sup> (**Anexo 8**) que evalúan la presencia y la gravedad de la depresión y la ansiedad, respectivamente.
5. El estado cognitivo: el inventario de síntomas prefrontales (ISP)<sup>96</sup> (**Anexo cuestionario 1.1**) y por otro la Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA)<sup>97</sup> (**Anexo cuestionario 1.2**).

El ISP evalúa síntomas de mal funcionamiento prefrontal en la vida diaria. Ha mostrado buenas propiedades psicométricas y se ha aplicado en población general y muestras clínicas de España y Latinoamérica.

El test de MoCA evalúa la función ejecutiva y visoespacial, la identificación, la memoria, la atención, el lenguaje, la abstracción, el recuerdo y la orientación.

6. La capacidad funcional: mediante la escala funcional de SARS-CoV-2 (PCFS) (**Anexo 9**)<sup>98</sup>, que va del 0 (sin limitación) hasta el 4 (el peor estado de salud).

Se trata de una escala ordinal que surgió durante la pandemia de SARS-CoV-2 que categoriza la afectación del SARS-CoV-2 en la vida diaria de los pacientes con el objetivo de captar la heterogeneidad de la afectación y ser una herramienta de seguimiento. Va del 0 (sin limitación) hasta el 4 (el peor estado de salud).

Todas las variables se encuentran reflejadas en el cuestionario.

#### 4.4 Análisis estadístico

Las variables categóricas se describirán utilizando frecuencias absolutas y relativas, mientras que las variables discretas se expresarán en porcentajes. Se realizarán tablas de contingencia y su asociación se valorará con la Chi-cuadrado o el test de Fisher.

Para las variables cuantitativas, se realizará t de Student o ANOVA si son paramétricos. Si la muestra presenta una distribución normal, se utilizarán test paramétricos y se calcularán medias y desviaciones estándar; en caso contrario, se usarán test no paramétricos y se calcularán la mediana y rango intercuartílico.

No se espera hallar datos perdidos en el cuestionario integral del PASC, puesto que la investigadora principal entregará la encuesta al participante, realizará la evaluación presencial y supervisará el cumplimiento de todos los ítems. La selección de sujetos que se van a incluir en cada análisis serán todos los sujetos elegibles durante el periodo de estudio.

En el análisis estadístico se empleará el programa estadístico SPSS v16.

#### **4.5 Aspectos éticos y legales.**

El estudio cumple los requisitos de la Declaración de Helsinki, sin interferir ni modificar los cuidados clínicos de cada uno de los pacientes, según criterios del médico responsable en cada caso. Al tratarse de un estudio observacional, la participación en el mismo no implicará riesgo alguno para los pacientes ni para los profesionales. No obstante, los datos aportados por el estudio podrían ayudar a un mejor conocimiento de los pacientes con síntomas persistentes de SARS-CoV-2.

Respecto a la confidencialidad de los datos, se realizará una exportación de manera anónima en formato Excel para poder efectuar el análisis en el software estadístico. Todos los pacientes reclutados serán identificables a lo largo del estudio, aunque la base de datos será anonimizada.

La realización del cuestionario integral se llevará a cabo en la consulta de Medicina Interna/Infecciosas del policlínico del HCUVA. Los propios pacientes registrarán en un cuestionario entregado el día de la evaluación, sus comorbilidades, síntomas, realizarán las escalas y firmarán el consentimiento informado.

La investigadora principal garantizará que la información referente a la condición médica y la identidad de los pacientes sea confidencial a todos los efectos y nunca desvelada ni divulgada. La obtención, archivo y uso de la información personal de los

pacientes se realizará de acuerdo con la legislación vigente en España (Reglamento 679/2016, de 27 de abril, Reglamento General de Protección de Datos y Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales). Asimismo, la transmisión de dichos datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de dicho reglamento.

El protocolo de estudio ha sido evaluado por el comité ético del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca que emitió un dictamen favorable (**Anexo 10**).

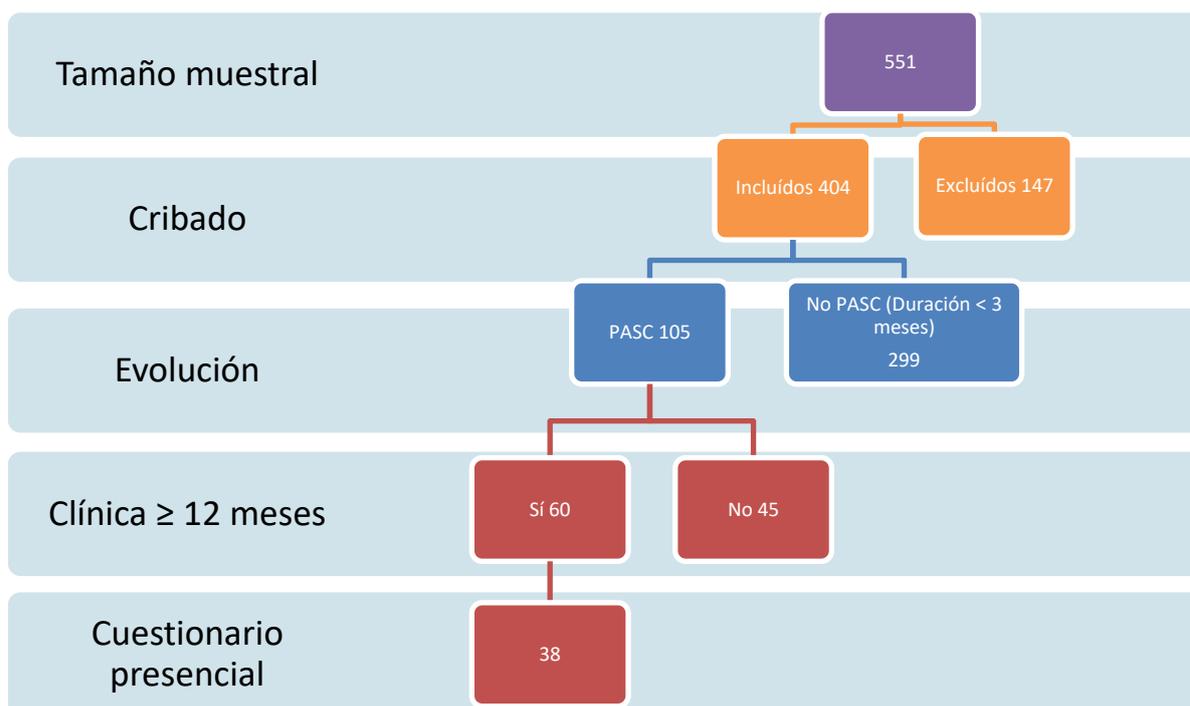
---

# 5. RESULTADOS

---

## 5.1 DESCRIPCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y CLÍNICAS DE LA COHORTE

Previamente a la exposición de los resultados, se expone el siguiente esquema resumen en el cual reflejamos la muestra inicial evaluada, los incluidos, posteriormente los que cumplen criterios de PASC y los que, finalmente, realizan la valoración presencial y el cuestionario.



La cohorte inicial está constituida por un total de 551 pacientes distribuidos en 320 hombres (58,1%) y 231 mujeres (41,9%), con una media etaria de 56,08 +/-15,50 años y un rango desde los 14 hasta los 94 años.

Se han excluido 147 (26,7%) pacientes por diversos motivos (**Tabla 1**):

1) Por complicaciones derivadas de la infección que impiden discernir correctamente si los síntomas serían secundarios a las mismas (86 pacientes):

De ellos, 7 pacientes (1,3% de las complicaciones) presentaron ETEV, 77 pacientes (13,9%) infiltrados pulmonares y/o fibrosis pulmonar y 2 pacientes (0,4%) miopericarditis. En este grupo predominan los hombres (n= 62, 7%) frente a mujeres (n= 42, 3%).

2) Por la situación basal del paciente o patologías previas que no nos permitieron diferenciar si los síntomas son secundarios a su patología de base o son consecuencia de la infección por SARS-CoV-2 (29 pacientes).

3) Por deterioro cognitivo en fase avanzada que impide la valoración clínica o realización del cuestionario (4 pacientes).

4) Pacientes que no acudieron a la revisión en las consultas y no se han podido localizar telefónicamente (28 pacientes).

Finalmente, el número de pacientes incluidos fue de 404.

**Tabla 1. Excluidos**

|                      |   |
|----------------------|---|
| Descartados (n =147) | Por complicaciones = 86 (58,5%)<br>Por situación clínica previa =29 (1,6%)<br>Por deterioro cognitivo = 4 (0,27%)<br>Por no localización del paciente = 28 (1,9%) |
|----------------------|---|

## 5.2 Descripción de la muestra

Nuestra muestra incluye un total de 404 pacientes, con 216 hombres (53,5 %) y 188 mujeres (46,5 %), con una media etaria de 53,76 +/- 15,21 años y un rango desde los 15 hasta los 94 años. La mayoría son de nacionalidad española (n = 298; 73,8 %), seguida en frecuencia por Ecuador (n= 38; 9,4%), Marruecos (n= 25; 6,2%) y Bolivia (n= 21; 5,2%). Con respecto a los FRCV, se incluye pacientes con HTA (n =141; 34,9 %), diabetes (n= 83; 20,2 %, de los cuales 2,7% presentaron afectación micro y/o macrovascular), dislipemia (n= 115; 28,5 %), tabaquismo (n= 64; 15,8 %), enfermedad renal (n=15; 3,7 %), cardiopatía isquémica (n= 17; 4,2 %) y enfermedad cerebrovascular (n =9; 2,2 %). Nuestra población presenta una tendencia a la obesidad con un IMC medio de 30,2 +/- 6,2, con 127 pacientes (31,4%) que presentan sobrepeso y 143 pacientes (35,4%) que presenta obesidad. Presentan antecedentes previos de depresión 34 pacientes (7,7%) y ansiedad, 24 pacientes (5,9%). La puntuación media del índice de Charlson es de 1,63 (lo que indica comorbilidad baja o ausente). La mayoría de nuestra población (n=

384; 95%) no está vacunada frente a SARS-CoV-2 y han precisado ingreso hospitalario durante la infección aguda (n= 364; 90,1%) y oxigenoterapia (n=272; 67,3%, que corresponde a escala OMS-4). La puntuación media en la escala de neumonía Brixia es de 4,97 +/- 3,54. Todas estas características se enumeran en la **Tabla 2**.

**Tabla 2. Características de Base de la población incluida (General).**

| Características (n = 404 pacientes)                 | Valor  |   |
|---|--|---|
| <b>Demográficas</b>                                 |  |   |
| Edad (Media y DE)                                   | 53,76 (15,21)<br>Rango: De 15 a 94 años.   |   |
| Sexo masculino (n,%)                                | 216 (53,5 %)   |   |
| Sexo femenino (n,%)                                 | 188 (46,5 %)   |   |
| País de Nacimiento (n,%)                            | España: 298 (73,8 %)<br>Moldavia: 2 (0,5%)<br>Ecuador: 38 (9,4%)<br>Bolivia 21 (5,2%)<br>Nicaragua: 1 (0,2%)<br>Colombia: 3 (0,7%)<br>Marruecos: 25 (6,2%)<br>Costa Rica: 1 (0,2%)<br>Bulgaria: 3 (0,7%) | Suecia: 1 (0,2%)<br>Senegal: 1 (0,2%)<br>Argentina: 1 (0,2%)<br>Perú: 1 (0,2%)<br>Rumanía: 3 (0,7 %)<br>Macedonia: 1 (0,2%)<br>Venezuela: 2 (0,5%)<br>Ucrania: 1 (0,2%)<br>Jordania: 1 (0,2%) |
| <b>FRCV (FRCV)</b>                                  |  |   |
| IMC (Media y DE)                                    | 30,23 (6,24)   |   |
| IMC Normal (n,%)                                    | 52 (12,9%)   |   |
| IMC Sobrepeso (n,%)                                 | 127 (31,4%)  |   |
| IMC Obesidad (n,%)                                  | 143 (35,4%)  |   |
| IMC perdidos  | 82 (20,3%)   |   |
| HTA (n,%)   | 141 (34,9 %)   |   |
| Diabetes (n,%)                                      | 83 (20,15 %)   |   |
| Diabetes con afectación micro o macrovascular (n,%) | 11 (2,7 %)   |   |
| Dislipemia (n,%)                                    | 115 (28,5 %)   |   |
| Tabaquismo (n,%)                                    | 64 (15,8 %)  |   |
| Enfermedad renal (n,%)                              | 15 (3,7 %)   |   |
| Cardiopatía isquémica (n,%)                         | 17 (4,2 %)   |   |
| Enfermedad cerebrovascular (n,%)                    | 9 (2,2 %)  |   |
| <b>Otras patologías</b>                             |  |   |

|  |  |
|--|--|
| Depresión (n,%)                              | 31 (7,7 %)   |
| Ansiedad (n,%)                               | 24 (5,9 %)   |
| <b>Índice de Charlson</b> (Media y DE)       | 1,63 (1,811)   |
| <b>Vacunación (n,%)</b>                      | No: 384 (95%)<br>1 dosis: 6 (1,5%)<br>2 dosis: 12 (3%)<br>3 dosis: 2 (0,5%)  |
| <b>Máxima atención recibida</b>              |  |
| Ambulatorio (n,%)                            | 40 (9,9%)  |
| Ingreso hospitalario (n,%)                   | 364 (90,1%)  |
| Ventilación                                  | No oxígeno: 119 (29,4%)<br>Oxígeno en gafas o VMK: 272 (67,3%)<br>Alto flujo: 7 (1,7%)<br>CPAP/BIPAP: 5 (1,2%)<br>Intubación (IOT): 1 (0,2%) |
| Uci (n,%)                                    | 11 (2,7%)  |
| <b>Máxima gravedad de la infección aguda</b> |  |
| Brixia (Media y DE)                          | 4,97 (3,54)<br>Rango: De 0 a 14  |
| Escala OMS (n y %) *                         | OMS-2: 42 (10,4%)<br>OMS-3: 77 (19,1%)<br>OMS-4 272 (67,3%)<br>OMS-5: 12 (3%)<br>OMS-6: 1 (0,2%)   |

\* Escala OMS-2: Paciente ambulatorio sintomático; OMS-3: Ingresado sin oxígeno; OMS-4: Ingresado con oxígeno a bajo flujo; OMS-5: Oxígeno en alto flujo o VMNI; OMS-6: IOT.

### 5.3 Evaluación temporal de la clínica

Se realizó una evaluación temporal de los pacientes incluidos, de la siguiente manera:

1º Visita: Presencial tras aproximadamente 6 semanas tras el alta hospitalaria o derivación desde Atención Primaria

2º Visita: Presencial entre los 3 y 6 meses.

3° Visita: Presencial o telefónica entre los 9 y 12 meses

4° Visita: Se realizó una evaluación telefónica en septiembre de 2022 y a aquellos que persistían con síntomas, se les citó para realizar el cuestionario integral.

En nuestra cohorte de 404 de pacientes, permanecieron sintomáticos en la primera visita un total de 143 pacientes (35,4%) frente a 261 (64,6%) asintomáticos cuyo seguimiento finalizó. En la evaluación de los 3 meses, un total de 105 pacientes (25,9%) permanecían con síntomas y por tanto cumplían criterios de PASC (se descartaron 38 pacientes asintomáticos). A los 6 meses, 78 pacientes (19,3%) persistían con clínica y finalmente a los 12 meses quedaron 60 pacientes sintomáticos (14,9%) (**Tabla 3**).

**Tabla 3. Evaluación de los síntomas a lo largo del tiempo**

| Duración de los síntomas<br>(n = 404) | N y Frecuencia<br>(%) sobre el total |
|---------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>No PASC</b>                        |                                      |
| Duración menor a 3 meses              | 261 + 38 = 299<br>(74%)              |
| <b>PASC</b>                           |                                      |
| ≥ 3 meses                             | 105 (26%)                            |
| ≥ 6 meses                             | 78 (19,3%)                           |
| ≥ 9 meses                             | 68 (16,8%)                           |
| ≥ 12 meses                            | 60 (14,9%)                           |

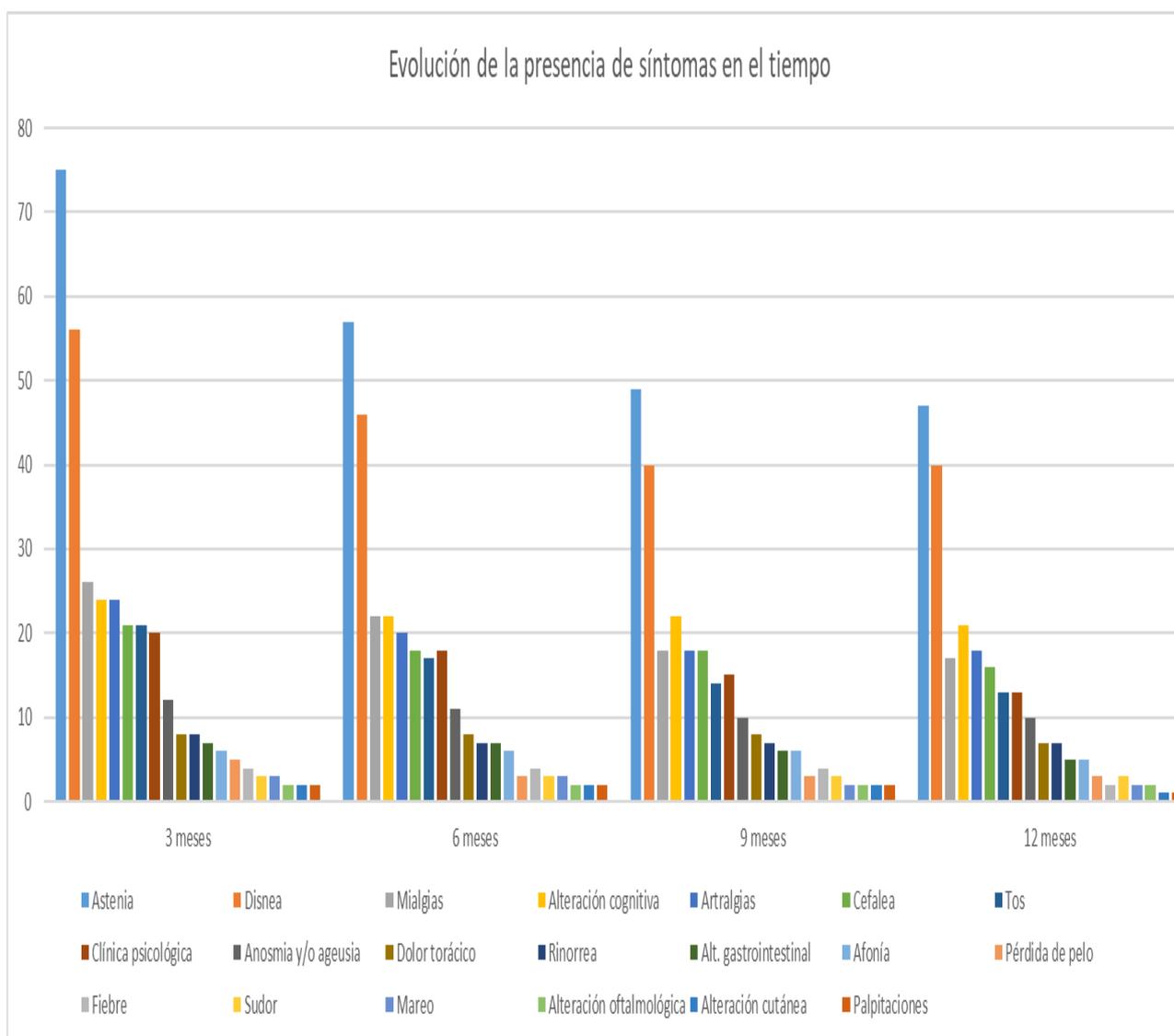
Los síntomas que presentaron quedan registrados en la **tabla 4** ordenados de mayor a menor frecuencia de aparición y según el periodo temporal evaluado. La astenia fue el más frecuente seguido de la disnea, mialgias, alteración cognitiva, artralgia, cefalea, tos y clínica psicológica, anosmia/ageusia, dolor torácico, rinorrea, molestias gastrointestinales, afonía, alopecia, fiebre, sudoración excesiva, mareo, alteración oftalmológica (visión borrosa, prurito ocular), alteración cutánea y palpitations. (**Tabla 4, gráfica 1**)

**Tabla 4. Número de pacientes con síntomas en el periodo de tiempo.**

| <b>Clínica presente</b>                    | <b>3 meses<br/>(n, %)</b> | <b>6 meses<br/>(n, %)</b> | <b>9 meses<br/>(n, %)</b> | <b>≥ 12 meses<br/>(n, %)</b> |
|--|---------------------------|---------------------------|---------------------------|------------------------------|
| <b>Astenia</b>                             | 75 (71,4%)                | 57 (73,1%)                | 49 (72,1%)                | 47 (78,3%)                   |
| <b>Disnea</b>                              | 56 (53,3%)                | 46 (59%)                  | 40 (58,8%)                | 40 (66,7%)                   |
| <b>Mialgias</b>                            | 26 (24,7%)                | 22 (28,2%)                | 18 (26,5%)                | 17 (28,3%)                   |
| <b>Alteración cognitiva</b>                | 24 (22,8%)                | 22 (28,2%)                | 22 (32,4%)                | 21 (35%)                     |
| <b>Artralgias</b>                          | 24 (22,8%)                | 20 (25,6%)                | 18 (26,5%)                | 18 (30%)                     |
| <b>Cefalea</b>                             | 21 (20%)                  | 18 (23,1%)                | 18 (26,5%)                | 16 (26,7%)                   |
| <b>Tos</b>                                 | 21 (20%)                  | 17 (21,8%)                | 14 (20,6%)                | 13 (21,7%)                   |
| <b>Clínica psicológica</b>                 | 20 (19%)                  | 18 (23,1%)                | 15 (22,1%)                | 13 (21,7%)                   |
| <b>Anosmia y/o ageusia</b>                 | 12 (11,4%)                | 11 (14,1%)                | 10 (14,7%)                | 10 (16,7%)                   |
| <b>Dolor torácico</b>                      | 8 (7,6%)                  | 8 (10,3%)                 | 8 (11,8%)                 | 7 (11,7%)                    |
| <b>Rinorrea</b>                            | 8 (7,6%)                  | 7 (8,9%)                  | 7 (10,3%)                 | 7 (11,7%)                    |
| <b>Alt. gastrointestinal</b>               | 7 (6,6%)                  | 7 (8,9%)                  | 6 (8,8%)                  | 5 (8,3%)                     |
| <b>Afonía</b>                              | 6 (5,7%)                  | 6 (7,7%)                  | 6 (8,8%)                  | 5 (8,3%)                     |
| <b>Pérdida de pelo</b>                     | 5 (4,7%)                  | 3 (3,9%)                  | 3 (4,4%)                  | 3 (5%)                       |
| <b>Fiebre</b>                              | 4 (3,8%)                  | 4 (5,1%)                  | 4 (5,9%)                  | 2 (3,3%)                     |
| <b>Sudor</b>                               | 3 (2,8%)                  | 3 (3,9%)                  | 3 (4,4%)                  | 3 (5%)                       |
| <b>Mareo</b>                               | 3 (2,8%)                  | 3 (3,9%)                  | 2 (2,9%)                  | 2 (3,3%)                     |
| <b>Alt. oftalmológica</b>                  | 2 (1,9%)                  | 2 (2,6%)                  | 2 (2,9%)                  | 2 (3,3%)                     |
| <b>Alteración cutánea</b>                  | 2 (1,9%)                  | 2 (2,6%)                  | 2 (2,9%)                  | 1 (1,7%)                     |
| <b>Palpitaciones</b>                       | 2 (1,9%)                  | 2 (2,6%)                  | 2 (2,9%)                  | 1 (1,7%)                     |
| <b>Total de pacientes<br/>sintomáticos</b> | 105                       | 78                        | 68                        | 60                           |

(n): Número de pacientes que presentan dicho síntoma en el periodo de tiempo descrito y el % sobre el total de persistentes en dicho periodo.

**Gráfica 1. Evolución de los síntomas positivos en los distintos periodos**



## 5.4 Factores asociados a PASC

Con el objetivo de evaluar qué factores se asocian a PASC, se han analizado las características de los 105 pacientes con PASC y los 299 que no lo presentan (n total = 404).

Mediante análisis bivalente se compararon las características demográficas, comorbilidades, estado de vacunación y variables clínicas de los pacientes que en el momento del estudio presentaron PASC y los que no lo presentaron, y se han obtenido los resultados reflejados en la **tabla 5** con los respectivos p valores.

Hemos encontrado asociación estadísticamente significativa entre el PASC con el sexo femenino (Odds ratio 2,20), la presencia de HTA (Odds ratio 2,17), el ingreso hospitalario durante la infección aguda (Odds ratio 9,99), no estar vacunado frente al SARS-CoV-2 (Odds ratio 3,04), la edad (media 51,30 +/- 12,39), el índice de Charlson (1,18 +/- 1,40), la escala Brixia (4,08 +/- 3,73) y la escala de la OMS (3,28 +/- 0,90). No ha sido posible evaluar los distintos grados de vacunación (número de dosis recibida) frente a la presencia de PASC debido a la baja representación en algunos grupos. (**Tablas 6 y 7**).

Al revisar los datos obtenidos, contemplamos que los pacientes con PASC tienen menor edad, menos comorbilidades (según el índice Charlson), menor afectación radiológica (escala Brixia) y una puntuación más favorable en la escala de la OMS respecto a los pacientes que no presentan PASC.

**Tabla 5. Predictores de la presencia o no de PASC**

| <b>Factores condicionantes<br/>(n = 404)</b> | <b>PASC (105)<br/>n, %</b> | <b>No PASC (299)<br/>n, %</b> | <b>p valor</b> |
|--|----------------------------|-------------------------------|----------------|
| <b>Demográficas</b>                          |                            |                               |                |
| Edad (Media y DE)                            | 51,30 (12,39)              | 54,62 (16,01)                 | <b>0,031</b>   |
| Sexo masculino (n,%)                         | 41 (39%)                   | 175 (58,5%)                   | <b>0,001</b>   |
| Sexo femenino (n,%)                          | 64 (61%)                   | 124 (41,5%)                   |                |
| País de Nacimiento (n,%)                     | España: 92 (87,62%)        | España: 206 (68,90%)          | 0,064          |
| <b>FRCV</b>                                  |                            |                               |                |
| IMC (Media y DE)                             | 29,5 (6,6)                 | 30,5 (6,1)                    | 0,271          |
| HTA (n,%)                                    | 24 (22,9%)                 | 117 (39,1%)                   | <b>0,003</b>   |
| Diabetes (n,%)                               | 16 (15,2 %)                | 66 (22,1%)                    | 0,134          |
| Dislipemia (n,%)                             | 27 (25,7%)                 | 94 (31,4%)                    | 0,270          |
| Tabaquismo (n,%)                             | 18 (17,1%)                 | 47 (15,7%)                    | 0,733          |
| Enfermedad renal (n,%)                       | 1 (1%)                     | 14 (4,7%)                     | 0,82           |
| Cardiopatía isquémica (n,%)                  | 1 (1%)                     | 16 (5,4%)                     | 0,053          |
| Enfermedad cerebrovascular (n,%)             | 2 (1,9%)                   | 7 (2,3%)                      | 0,794          |
| <b>Otras comorbilidades</b>                  |                            |                               |                |
| Depresión (n,%)                              | 11 (10,5%)                 | 20 (6,7%)                     | 0,210          |

|                                    |   |  |               |
|------------------------------------|---|--|---------------|
| Ansiedad (n,%)                     | 8 (7,6%)  | 16 (5,3%)  | 0,398         |
| Índice de Charlson<br>(Media y DE) | 1,18 (1,41)   | 1,79 (1,91)  | <b>0,001</b>  |
| <b>Vacunación</b>                  |   |  |               |
| Vacunación sí (n,%)                | 10 (9,5%)   | 10 (3,3%)  | <b>0,012</b>  |
| Vacunación no (n,%)                | 95 (27,6%)  | 289 (96,7%)  |               |
| <b>Máxima atención recibida</b>    |   |  |               |
| Ambulatorio (n,%)                  | 29 (27,6%)  | 11 (3,7%)  | <b>0,0001</b> |
| Ingreso hospitalario (n,%)         | 76 (72,4%)  | 288 (96,3%)  |               |
| Ventilación                        | No: 104 (99,1%)<br>Alto flujo: 0<br>CPAP/BIPAP:1 (1%)<br>IOT: 0 | No: 287 (96%)<br>Alto flujo: 7 (2,3%)<br>CPAP/BIPAP: 4 (1,3%)<br>IOT: 1 (0,3%) | 0,395         |
| Uci (n,%)                          | 1 (1%)  | 10 (3,3%)  | 0,195         |
| <b>Afectación radiológica</b>      |   |  |               |
| Brixia (Media y DE)                | 4,08 (3,73)   | 5,28 (3,43)  | <b>0,004</b>  |

**Tabla 6. Odds Ratio. Factores asociados a PASC**

| Factores<br>(n = 404) | OR   | IC al 95%        |
|-----------------------|------|------------------|
| Sexo: Mujer           | 2,20 | (1,398 – 3,471)  |
| Presentar HTA         | 2,17 | (1,204 – 2,781)  |
| Ingreso hospitalario  | 9,99 | (4,773 – 20,911) |
| No vacunación         | 3,04 | (1,229 – 7,532)  |

**Tabla 7. T de Student. Factores asociados a PASC.**

| VARIABLES (Media y DE) | PASC           | No PASC       | Pvalor        | IC al 95%       |
|------------------------|----------------|---------------|---------------|-----------------|
| Edad                   | 51,30 +/-12,39 | 54,62 (16,01) | <b>0,031</b>  | (0,313 – 6,315) |
| Brixia                 | 4,08 +/- 3,73  | 5,28 (3,42)   | <b>0,004</b>  | (0,390 – 2,026) |
| Índice de Charlson     | 1,18 +/- 1,41  | 1,79 (1,91)   | <b>0,001</b>  | (0,258 – 0,952) |
| Escala OMS             | 3,28 +/- 0,90  | 3,76 +/- 0,59 | <b>0,0001</b> | (0,229 – 0,673) |

## 5.5 ANÁLISIS DE SUBGRUPO DE PASC

De los 60 pacientes que persistían sintomáticos (más de 12 meses), acudieron para realizar un cuestionario integral de salud un total de 38 pacientes. En este grupo predominan las mujeres (n = 21; 55,3%) frente a los hombres (n = 17; 44,7%), con una media etaria de 54,92 +/- 10,65 años, generalmente de nacionalidad española (n = 34; 89,5%). La mayoría no habían recibido vacunación frente al SARS-CoV-2 (n = 27; 7%) y requirieron hospitalización durante la infección aguda (n = 30; 78,9%). Sólo 2 pacientes (5,3%) precisaron ingreso en UCI.

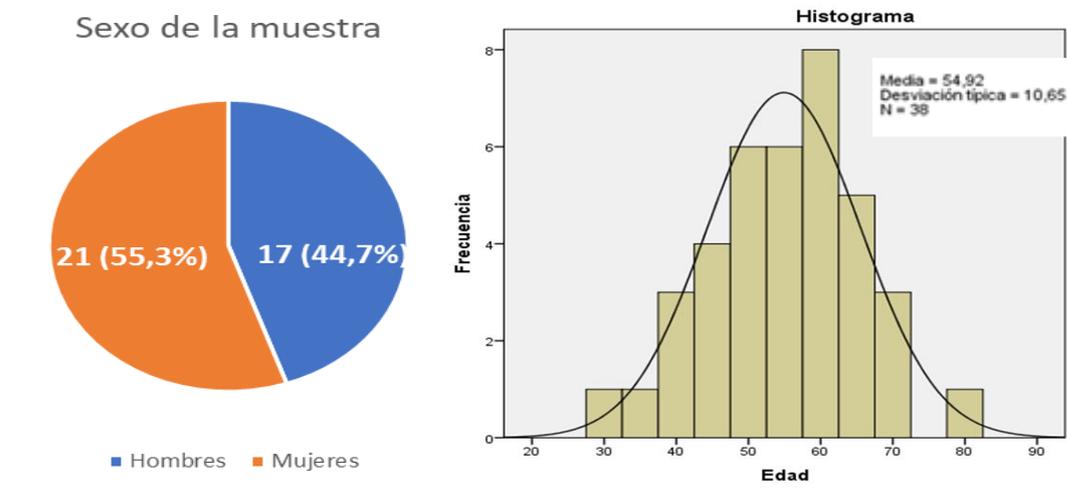
La media de duración de síntomas de los 38 pacientes encuestados fue de 18,18 +/- 6,76 meses. (**Tabla 8, Gráficas 2 y 3**).

**Tabla 8. Características de Base de la población de estudio.**

| Características (n = 38 pacientes) | Valor   |
|------------------------------------|---|
| <b>Demográficas</b>                |   |
| Edad (Media y DE)                  | Global: 54,92 (10,65).<br>Hombres: 55,41 (8,76). Mujeres: 54,52 (12,17)             |
| Sexo masculino (n,%)               | 17 (44,7%)  |
| Sexo femenino (n,%)                | 21 (55,3%)  |
| País de Nacimiento (n,%)           | España: 34 (89,5%)<br>Suecia: 1 (2,6%)<br>Costa Rica: 1 (2,6%)<br>Ecuador: 2 (5,3%) |
| <b>Nivel de Estudios (n,%)</b>     | Escolar: 8 (21%)  |
|                                    | Medio: 19 (50%)   |
|                                    | Superior: 11 (28,9%)  |
| <b>Vacunación (n,%)</b>            | Sí: 11 (28,9). No: 27 (71,1)  |
| <b>Máxima atención recibida</b>    |   |
| Ingreso hospitalario (n,%)         | Sí: 30 (78,9%); No: 21 (21,1%)  |
| Uci (n,%)                          | Sí: 2 (5,3%); No: 36 (94,7%)  |
| <b>FRCV</b>                        |   |
| Al menos 1 FRCV                    | Sí: 20; No: 18  |
| Peso (Media y DE)                  | 80,2 (12,4)   |
| IMC (Media y DE)                   | 29 (5,2)  |

|  |  |
|--|--|
| IMC hombres (Media y DE); IMC mujeres (Media y DE)   | Hombres: 29,3 +/- 2,8; Mujeres: 28,7 +/- 6,5 |
| IMC Normal (18.5 -24.99)   | 10   |
| IMC Sobrepeso (25 – 29.99)   | 11   |
| IMC Obesidad ( $\geq 30$ )   | 17   |
| HTA (n,%)  | 10 (26,3%)                                   |
| Diabetes (n,%)   | 4 (10,5%)                                    |
| Dislipemia (n,%)   | 8 (21,1%)                                    |
| Tabaquismo (n,%)   | 1 (2,6%)                                     |
| <b>Resto de comorbilidades</b>   |  |
| Enfermedad renal (n,%)   | 1 (2,6%)                                     |
| Enfermedad cardiovascular (n,%)  | 1 (2,6%)                                     |
| Fibrilación auricular (n,%)  | 1 (2,6%)                                     |
| Enfermedad tromboembólica (n,%)  | 3 (7,9%)                                     |
| Patología Tiroidea (n,%)   | 4 (10,5%)                                    |
| Enfermedad pulmonar (Distinta de Asma) (n,%)   | 2 (5,3%)                                     |
| Asma (n,%)   | 3 (7,9%)                                     |
| Neoplasia (n,%)  | 3 (7,9%). Tipo: Gastrointestinal             |
| Enfermedad reumatológica (n,%)   | 2 (5,3%)                                     |
| Depresión (n,%)  | 7 (18,4%)                                    |
| Enfermedad inflamatoria intestinal (n,%)   | 1 (2,6%)                                     |
| Otras: hemodiálisis, enfermedad cerebrovascular, linfoma, trasplante, hepatopatía u alcoholismo, inmunosupresión (n,%) | 0 (0%)                                       |
| Tiempo de duración de síntomas (Media y DE)  | 18,18 (6,758)                                |

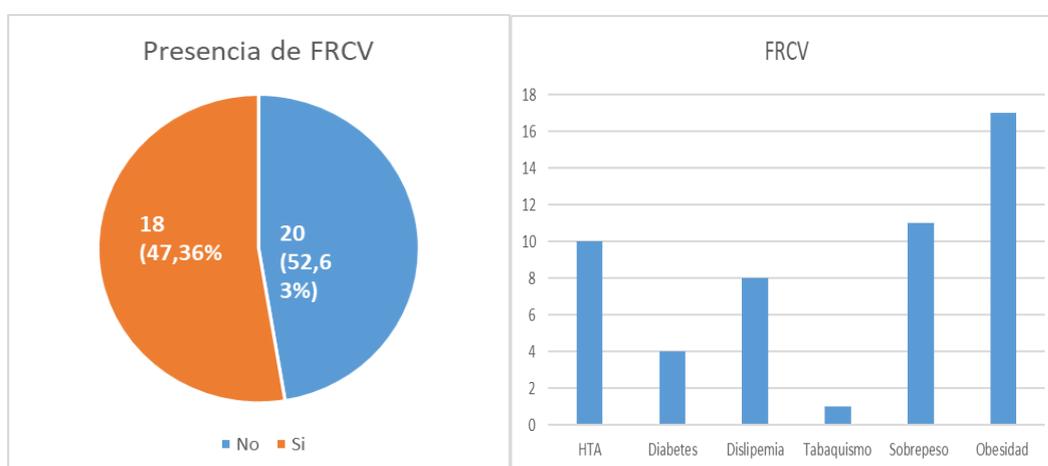
**Gráfica 2. Demografía.**



### 5.5.1 Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)

Con respecto a los FRCV, 20 pacientes presentaron al menos uno. Estos factores son la hipertensión (10 pacientes, 26,3%), la dislipemia (8 pacientes, 21,1%), diabetes (4 pacientes, 10,5%), el tabaquismo (1 paciente, 2,6%). El IMC medio es de 29, de los cuales 10 pacientes presentan IMC normal, 11 sobrepeso y 17 obesidad. Podemos concluir que la mayoría de pacientes (52,6%) presenta al menos un FRCV, siendo el más frecuente la obesidad (índice de masa corporal mayor a 30). **Gráfica 3.**

**Gráfica 3. FRCV.**



### 5.5.2 Sintomatología persistente

En la **tabla 9** se muestra la sintomatología y su frecuencia de aparición. Los síntomas más frecuentes fueron la astenia (32 pacientes; 84,2%), mialgias (25 pacientes; 65,8%), el embotamiento mental (23 pacientes; 60,5%), el insomnio (19 pacientes; 50%) y el malestar general (18 pacientes; 47,4%).

**Tabla 9. Síntomas persistentes**

| <b>PASC &gt; 12 meses encuestados (n = 38)</b> |               |
|--|---------------|
| <b>Clínica</b>                                 | <b>(n, %)</b> |
| Astenia  | 32 (84,2%)    |
| Mialgias                                       | 25 (65,8%)    |
| Embotamiento mental                            | 23(60,5%)     |
| Insomnio                                       | 19 (50%)      |
| Malestar general                               | 18 (47,4%)    |
| Sudoración excesiva                            | 17 (44,7%)    |
| Cefalea  | 15 (39,5%)    |
| Taquicardia                                    | 12 (31,6%)    |
| Disnea   | 11 (28,9%)    |
| Anosmia  | 11 (28,9%)    |
| Pérdida de pelo                                | 11 (28,9%)    |
| Tos  | 10 (26,3%)    |
| Mareo  | 10 (26,3%)    |
| Rinitis  | 9 (23,7%)     |
| Diarrea  | 9 (23,7%)     |
| Ageusia o disgeusia                            | 7 (18,4%)     |
| Alteraciones en la piel                        | 6 (15,8%)     |
| Fiebre   | 5 (13,2%)     |
| Náuseas  | 4 (10,5%)     |
| Artralgias                                     | 1 (2,6%)      |
| Afonía   | 1 (2,6%)      |

### **5.5.3 Calidad de vida de los pacientes con PASC**

Para analizar la calidad de vida relacionada con la salud, se utilizó la escala mMRC de disnea, el cuestionario Euroqol y el PFCS.

#### **mMRC**

De acuerdo con la mMRC, la mayoría de pacientes tienen disnea al subir cuestras (n= 14; 36,8%) y al seguir el ritmo de personas de su misma edad (n=9; 23,7%), seguido

de disnea al salir de casa (n =5; 13,2%). Únicamente 7 (18,4%) no presenta disnea. La media obtenida es 1,61 +/- 1,26. Los datos quedan reflejados en la **tabla 10**.

**Tabla 10. Escala disnea de Modified Medical Research Council (mMRC).**

| mMRC 0            | mMRC 1           | mMRC 2                       | mMRC 3                    | mMRC 4                         | Total |
|-------------------|------------------|------------------------------|---------------------------|--------------------------------|-------|
| Ejercicio intenso | Al subir cuestas | Al ritmo de gente de mi edad | A los 100 metros en llano | Al salir de casa o con el aseo |       |
| 7 (18,4%)         | 14 (36,8%)       | 9 (23,7%)                    | 3 (7,9%)                  | 5 (13,2%)                      | 38    |

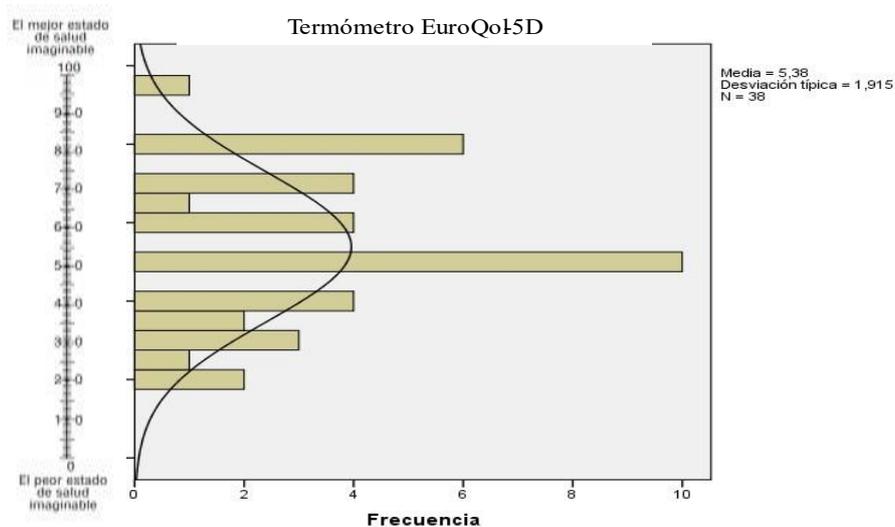
## Euroqol

En el cuestionario de calidad Euroqol, los mayores problemas que encuentran los pacientes son el dolor/malestar (73,7%) y la dificultad en la movilidad (55,2%) predominando la limitación frente a la incapacidad, con igual afectación en las actividades cotidianas (50%) y con cierto respeto de la capacidad de autocuidado (campo en el cual sólo un 21% presentaban problemas). Su representación se puede ver en el histograma (**Gráfica 4**) con una puntuación media de 5,38 +/- 1.92.

**Tabla 11. Calidad de vida cuestionario Euroqol.**

| Categorías                    | Sin problemas | Algunos problemas | Incapaz/Mucho dolor o malestar | Total de problemas |
|-------------------------------|---------------|-------------------|--------------------------------|--------------------|
| <b>Movilidad</b>              | 17 (44,7%)    | 20 (52,6%)        | 1 (2,6%)                       | 55,2%              |
| <b>Autocuidado</b>            | 30 (78,9%)    | 7 (18,4%)         | 1 (2,6%)                       | 21%                |
| <b>Actividades cotidianas</b> | 19 (50%)      | 16 (42,1%)        | 3 (7,9%)                       | 50%                |
| <b>Dolor o Malestar</b>       | 10 (26,3%)    | 22 (57,9%)        | 6 (15,8%)                      | 73,7%              |

#### Gráfica 4. Termómetro del Euroqol.

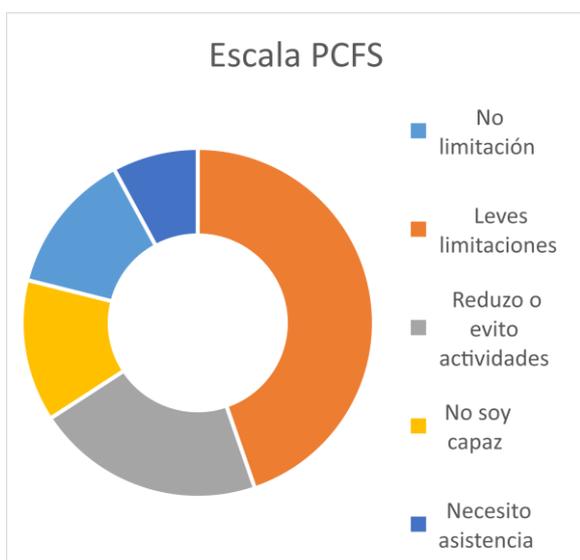


#### Escala PCFS

En nuestra muestra, la media de PCFS fue de 1,58 +/- 1,13. La mayoría (17, 44,7%) presentan leves limitaciones, seguido de 8 pacientes (21,1%) que precisan reducir las actividades, 5 pacientes (13,2%) no presentan limitaciones y sólo 3 (7,9%) necesitan asistencia para realizar sus actividades (Tabla 12 y gráfica 5).

| Puntuación en la escala     | Número de pacientes (n, %) |
|-----------------------------|----------------------------|
| No limitación               | 5 (13,2)                   |
| Leves limitaciones          | 17 (44,7)                  |
| Reduzco o evito actividades | 8 (21,1%)                  |
| No soy capaz                | 5 (13,2)                   |
| Necesito asistencia         | 3 (7,9%)                   |
| Total                       | 38                         |

**Tabla 12 y gráfica 5. Evaluación de la escala PCFS**



#### 5.5.4 Valoración de la salud mental

En nuestra muestra, 7 pacientes (18,42%) presentaban antecedentes de depresión previa a la infección. Para la valoración de las secuelas psicológicas se utilizó la escala GAD-7 de ansiedad con una puntuación media de 7,18 +/- 5,30. Un total de 14 pacientes (36,8%) no presentaron ansiedad (puntuación menor de 7) mientras que 24 pacientes (63,2%) la presentaron a distintos niveles: 13 pacientes (34,2%) tuvieron ansiedad leve, 7 (18,4) moderada y 4 (10,5%) grave.

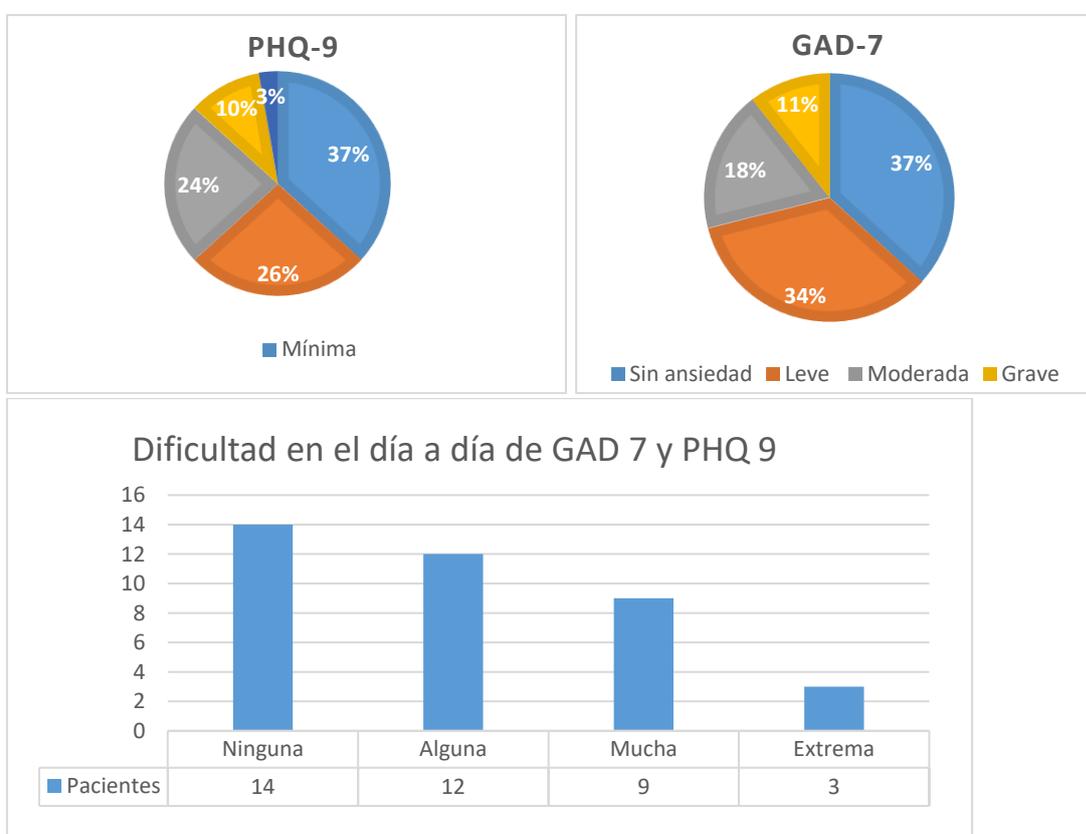
En la escala de depresión PHQ-9 se obtuvo una puntuación media de 7,87 +/- 6,235. De ellos, 14 pacientes (36,8%) presentaron criterios de depresión mínima o ausente; 10 pacientes (26,3%) depresión leve; 9 (23,7%) moderada; 4 (10,5%) moderadamente grave y 1 paciente (2,6%) depresión grave.

Mediante el cuestionario se valoró la repercusión de dicha sintomatología, que fue clasificada en el 31,6% como leve (**Tabla 13 y gráfica 6**).

**Tabla 13. Valoración psicológica.**

|                                |                     |               |                 |                            |              |
|--------------------------------|---------------------|---------------|-----------------|----------------------------|--------------|
| <b>Ansiedad.</b>               | <b>Sin ansiedad</b> | <b>Leve</b>   | <b>Moderada</b> | <b>Grave</b>               |              |
| <b>GAD-7</b>                   | 14 (36,8%)          | 13 (34,2%)    | 7 (18,4%)       | 4 (10,5%)                  |              |
| <b>Depresión</b>               | <b>Mínima</b>       | <b>Leve</b>   | <b>Moderada</b> | <b>Moderadamente grave</b> | <b>Grave</b> |
| <b>PHQ-9</b>                   | 14 (36,8%)          | 10 (26,3%)    | 9 (23,7%)       | 4 (10,5%)                  | 1 (2,6%)     |
| <b>Repercusión psicológica</b> | <b>Ninguna</b>      | <b>Alguna</b> | <b>Mucha</b>    | <b>Extrema</b>             |              |
|                                | 14 (36,8%)          | 12 (31,6%)    | 9 (23,7%)       | 3 (7,9%)                   |              |

**Gráfica 6. Valoración psicológica**



### 5.5.6 Valoración cognitiva

Previa a la valoración cognitiva de nuestra muestra, debemos tener en cuenta el nivel de estudios descrito en la **tabla 8**. Observamos que 8 pacientes (21%) tienen nivel de estudio escolar, 19 pacientes (50%) tienen estudios medios y 11 (28,9%) tienen estudios superiores. La valoración cognitiva de nuestra muestra se llevó a cabo de forma presencial a través de la escala ISP y el test de Montreal (MoCA).

## ISP

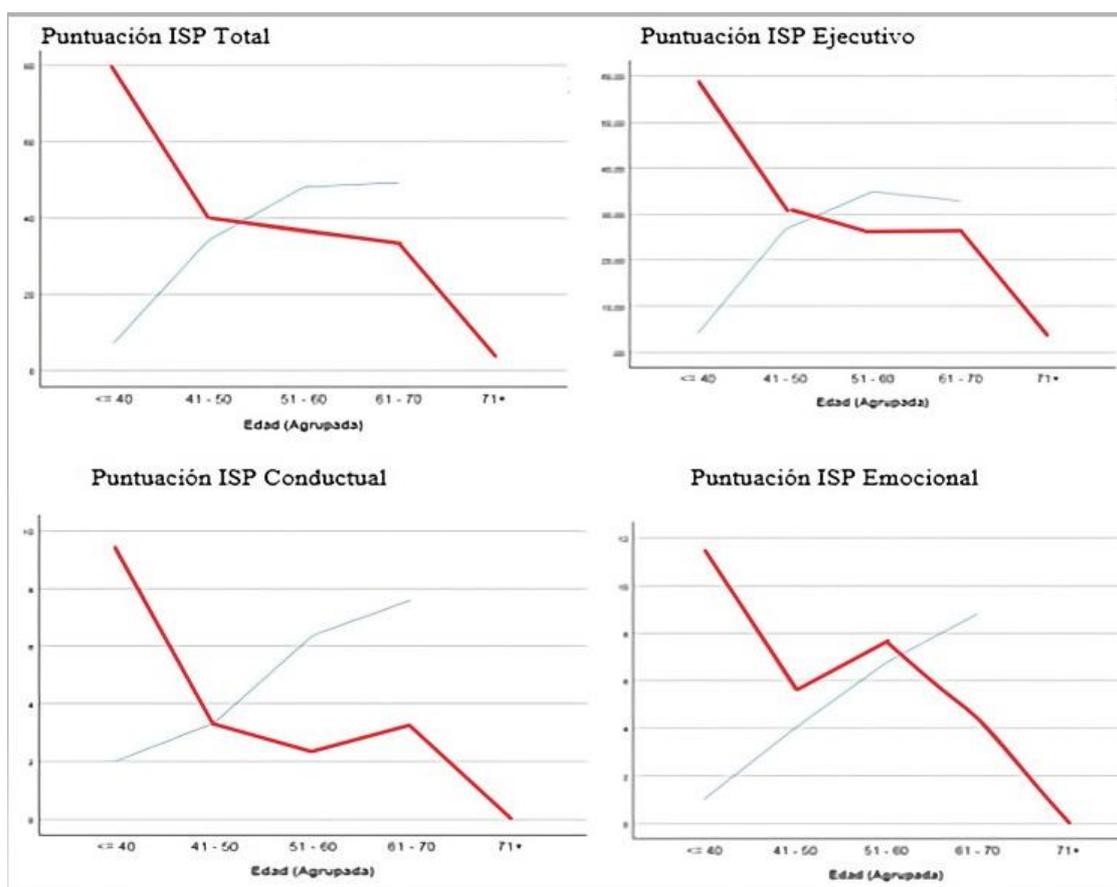
**Tabla 14. Puntuación en el ISP.**

| Ámbito             | Global (Media y DE) | Hombres (Media y DE) | Mujeres (Media y DE) |
|--------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| Control Ejecutivo  | 12,5 (12,5)         | 12,3 (11,8)          | 12,6 (11,6)          |
| Atencionales       | 9,8 (7,3)           | 9,9 (6,9)            | 9,6 (7,7)            |
| Motivacionales     | 8,1 (5,8)           | 8,7 (5,74)           | 7,6 (6,0)            |
| Conducta emocional | 6,0 (6,3)           | 6,5 (6,5)            | 5,7 (6,3)            |
| Conductuales       | 4,6 (5,4)           | 5,9 (6,6)            | 3,5 (4,2)            |
| Puntuación total   | 40,9 (32,9%)        | 43,4 (33,6)          | 38,9 (32,9)          |

En la **tabla 14**, se observan las diferentes puntuaciones obtenidas por varones y mujeres en la escala ISP y su puntuación total. La puntuación en el control ejecutivo fue de 12,5 +/- 12,5; a nivel atención fue de 9,7 +/- 7,3; a nivel motivacional, 8,1 +/- 5,8; en el ámbito emocional la puntuación fue de 6,0 +/- 6,3; a nivel conductual, 4,6 +/- 5,4) y la puntuación global fue de 40,9 +/- 32,9%. En nuestra muestra los varones presentan más problemas en el control atencional, motivacional, en el control de la conducta emocional y social, mientras que las mujeres los presentan en el control ejecutivo.

Se ha realizado la representación gráfica de la puntuación obtenida agrupando por edad y comparando por sexo para los valores de la puntuación del ISP total, la del ISP ejecutivo (que incluye ejecución, atencional y motivacional), la puntuación de ISP conductual y del ISP emocional (**Gráfica 7**).

**Gráfica 7. Representación de las distintas esferas de ISP agrupado por sexo y edad.**



\*Los hombres quedan representados por la línea azul y las mujeres por la línea roja, ambos agrupados por rangos de edad.

Los pacientes que referían alteraciones cognitivas han presentado una mayor puntuación en ISP (es decir, más síntomas prefrontales auto informados) respecto a los que no las referían, siendo esta asociación estadísticamente significativa (**Tabla 15**).

**Tabla 15. ISP y síntomas cognitivos**

| Puntuación   | Presencia de síntomas cognitivos | Media y DT  | p valor      |
|--------------|----------------------------------|-------------|--------------|
| total de ISP | No                               | 25,5 (24,4) | <b>0,017</b> |
|              | Sí                               | 51,0 (34,3) |              |

## MoCA

Al realizar el test de MoCA, destacan los problemas de atención donde se obtuvo la peor puntuación global (media 4,8 +/- 1,5) sobre la puntuación máxima de 6 y en el

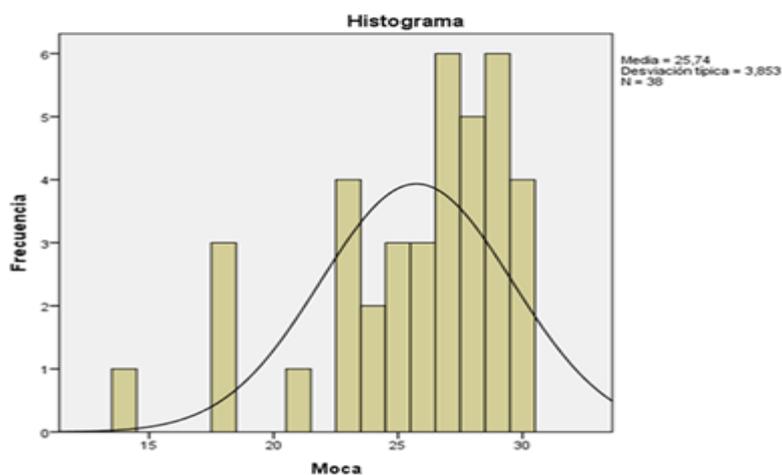
recuerdo diferido (media 3,8 +/- 1,4) respecto a la puntuación máxima de 5, mientras que la identificación de los animales y la orientación son las mejor preservadas (**Tabla 16**).

**Tabla 16. Escala MoCA**

| Apartados                        | Puntuación máxima | Media (DT)   |
|----------------------------------|-------------------|--|
| <b>Ejecutiva y visuoespacial</b> | 5                 | 4,1 (1,2)  |
| <b>Identificación</b>            | 3                 | 2,9 (0,2)  |
| <b>Atención</b>                  | 6                 | 4,8 (1,4)  |
| <b>Lenguaje</b>                  | 3                 | 2,3 (0,9)  |
| <b>Abstracción</b>               | 2                 | 1,7 (0,4)  |
| <b>Recuerdo diferido</b>         | 5                 | 3,8 (1,4)  |
| <b>Orientación</b>               | 6                 | 5,2 (0,2)  |
| <b>Puntuación total</b>          | 30                | 25,7 (3,8)<br>Baja (< 25) = 14 (36,8%)<br>Normal (≥ 26) = 24 (63,2%) |

En la puntuación total se suman todos los apartados y se añade un punto extra en pacientes que presentaran un nivel de estudios  $\leq 12$  años, por ser un requisito de validación del test. Éste se considera normal si se alcanza una puntuación total mayor o igual a 26; la media de la puntuación total fue de 25,76 +/- 3,85. La puntuación ha sido baja en 14 pacientes (36,8%) frente a 24 (63,2%) que han obtenido una puntuación dentro de la normalidad (**Gráfica 8**).

**Gráfica 8. Histograma de la puntuación total en MoCA**



**Tabla 17. Test de MoCA categorizado por sexo, nivel de estudios y sintomatología.**

| Puntuación MoCA          |            | Baja (n, %) | Normal (n, %) | p valor |
|--------------------------|------------|-------------|---------------|---------|
| <b>Sexo</b>              | Hombres    | 7 (18,4%)   | 9 (23,7%)     | 0,452   |
|                          | Mujeres    | 7 (18,4%)   | 15 (39,5%)    |         |
| <b>Nivel de estudios</b> | Primarios  | 6 (15,8%)   | 2 (5,3%)      | 0,13    |
|                          | Medios     | 7 (18,4%)   | 12 (31,6%)    |         |
|                          | Superiores | 1 (2,6%)    | 10 (26,3%)    |         |
| <b>Clínica cognitiva</b> | Sí         | 8 (21,1%)   | 15 (39,5%)    | 0,744   |
|                          | No         | 6 (15,8%)   | 9 (23,7%)     |         |

En la **tabla 17** se ha evaluado si presentar una puntuación baja o normal en el test de MoCA está influenciado por el sexo, el nivel de estudios o la presencia de clínica cognitiva secundaria al SARS-CoV-2. Las mujeres puntuaron mejor y de forma general observamos que aquellos que tienen una puntuación en el test de MoCA normal, presentan un nivel de estudios medio o superior.

Se realizó un test de Anova (**Tabla 18**) para valorar los distintos apartados del test de MoCA y su relación con el nivel de estudios. Observamos que es estadísticamente

significativo en la valoración ejecutiva y visuoespacial (p valor de 0,004), en la atención (p valor de 0,003), en el lenguaje (p valor de 0,033) y en la puntuación total (p valor de 0,016). Tras lo cual se ha realizado una prueba pos hoc que muestran a qué niveles de estudios afectan.

**Tabla 18. Test de MoCA categorizado por nivel de estudios**

| Puntuación MoCA y nivel de estudios | Escolar (Media y DT) | Medio (Media y DT) | Superior (Media y DT) | p valor      | Pos Hoc *        |
|-------------------------------------|----------------------|--------------------|-----------------------|--------------|------------------|
| Ejecutiva/ visuoespacial            | 2,88 (1,553)         | 4,42 (1,017)       | 4,45 (0,688)          | <b>0,004</b> | (1)(2)(3)<br>(5) |
| Identificación                      | 2,88 (0,354)         | 2,95 (0,229)       | 2,91 (0,302)          | 0,817        |                  |
| Atención                            | 3,38 (2,066)         | 5 (0,882)          | 5,55 (1,214)          | <b>0,003</b> | (1)(2)(3)<br>(5) |
| Lenguaje                            | 1,50 (1,069)         | 2,53 (0,841)       | 2,45 (0,934)          | <b>0,033</b> | (1)(3)           |
| Abstracción                         | 1,50 (0,535)         | 1,79 (0,419)       | 1,91 (0,302)          | 0,114        |                  |
| Recuerdo diferido                   | 3,75 (0,886)         | 3,47 (1,712)       | 4,55 (0,820)          | 0,128        |                  |
| Orientación                         | 5,88 (0,354)         | 5,89 (0,315)       | 6 (0,00)              | 0,529        |                  |
| Total                               | 22,63 (4,138)        | 26,05 (2,321)      | 27,55 (4,634)         | <b>0,016</b> | (2) (5)          |

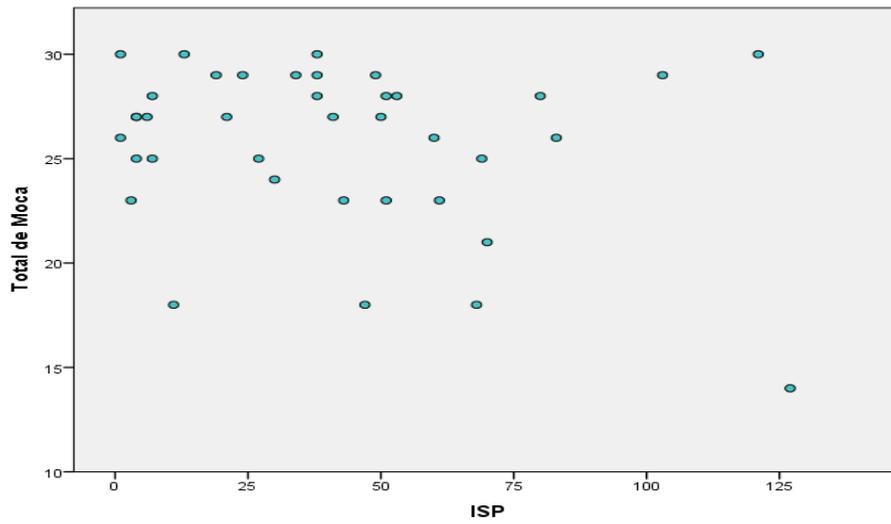
\* (1) Escolar ^ medio; (2) Escolar ^ superior; (3) Medio ^ escolar; (4) Medio ^ superior; (5) Superior ^ escolar; (6) Superior ^ medio.

## Relación entre la puntuación en ISP y Test de MoCA

Se ha evaluado si existe correlación entre la puntuación en ISP y MoCA, para lo cual se ha realizado la siguiente representación gráfica y test de correlación de Pearson. Debemos tener en cuenta que el primero realiza una evaluación prefrontal de síntomas autoinformados donde a mayor puntuación peor está el paciente y el segundo es un test realizado a través del investigador y que evalúa ámbitos cognitivos distintos donde a mayor puntuación mejor situación cognitiva existe. Obtenemos una correlación de

Pearson de -0,230 con un p valor de 0,165 (por lo tanto, no estadísticamente significativo) y la siguiente gráfica (gráfica 9) muestra la dispersión de los pacientes respecto a su puntuación.

**Gráfica 9. Correlación test de MoCA e ISP.**



---

## 6. DISCUSIÓN

---

# DISCUSIÓN

Existen dos hechos que son claves en la época post-COVID <sup>77</sup>: la ausencia de evidencia científica de calidad y la falta de conocimiento fisiopatológico de las secuelas del PASC, lo que condiciona la aproximación a posibles vías terapéuticas.

Para mejorar la práctica clínica, es necesario evaluar la prevalencia, la morbimortalidad, los síntomas, la funcionalidad general y la calidad de vida en comparación con la situación previa a la infección en las cohortes de PASC. Comprender el PASC también es crucial para la prevención y ayudará a determinar las políticas sanitarias <sup>45</sup>.

En la presente tesis, describimos la evolución temporal de la sintomatología persistente tras haber pasado la infección por SARS-CoV-2 en una cohorte de pacientes valorados en la consulta en el periodo de estudio de septiembre de 2020 hasta marzo de 2022, con un seguimiento posterior de más de 12 meses.

Previo a la discusión de los resultados más relevantes de esta tesis, nos gustaría resaltar que las características de nuestra población son similares a los datos reflejados en la literatura en cuanto a presentación clínica de los pacientes con PASC y las escalas utilizadas en nuestro estudio son las empleadas habitualmente en práctica clínica, lo que confiere a nuestros resultados cierto grado de validez externa.

Respecto a la prevalencia de PASC, los datos son dispares en las publicaciones revisadas durante la realización de esta tesis, probablemente por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas y por la disparidad de tiempo de evolución de la clínica evaluada en los distintos estudios.

## 6.1 OBJETIVO PRIMARIO: Describir los síntomas clínicos persistentes y su frecuencia en los pacientes con PASC.

### a) Prevalencia de PASC

Nuestros resultados muestran que, de los 551 pacientes iniciales con 404 pacientes incluidos finalmente, cumplieron criterios de PASC (entendido por clínica persistente mayor o igual a 3 meses) un total de 105 pacientes (26%). A los 12 meses, 60 pacientes persistían con síntomas en el momento de la evaluación final, lo que constituye una prevalencia de 14,9%.

La prevalencia informada en la literatura es mayor a la hallada en nuestro estudio (entre un 30 y un 80%, con alguna excepción) y queda reflejada en las siguientes publicaciones ordenadas de menor a mayor prevalencia:

Según la Oficina de Estadísticas Nacionales (ONS)<sup>50</sup>, en el Reino Unido se ha informado una incidencia estimada de PASC de hasta un 30%, con 1,5 millones de personas afectadas. Esta cifra es comparable con la cohorte prospectiva de la Universidad de Washington<sup>99</sup> que incluye 177 personas con infección por COVID-19 que fueron seguidas hasta 9 meses después de la enfermedad; de ellas, aproximadamente el 30% informó síntomas persistentes.

En el estudio de cohorte prospectivo multicéntrico de Hans JH *et al*<sup>100</sup>, en el que se realizó un cuestionario a 397 pacientes ambulatorios la prevalencia de PASC fue del 44%.

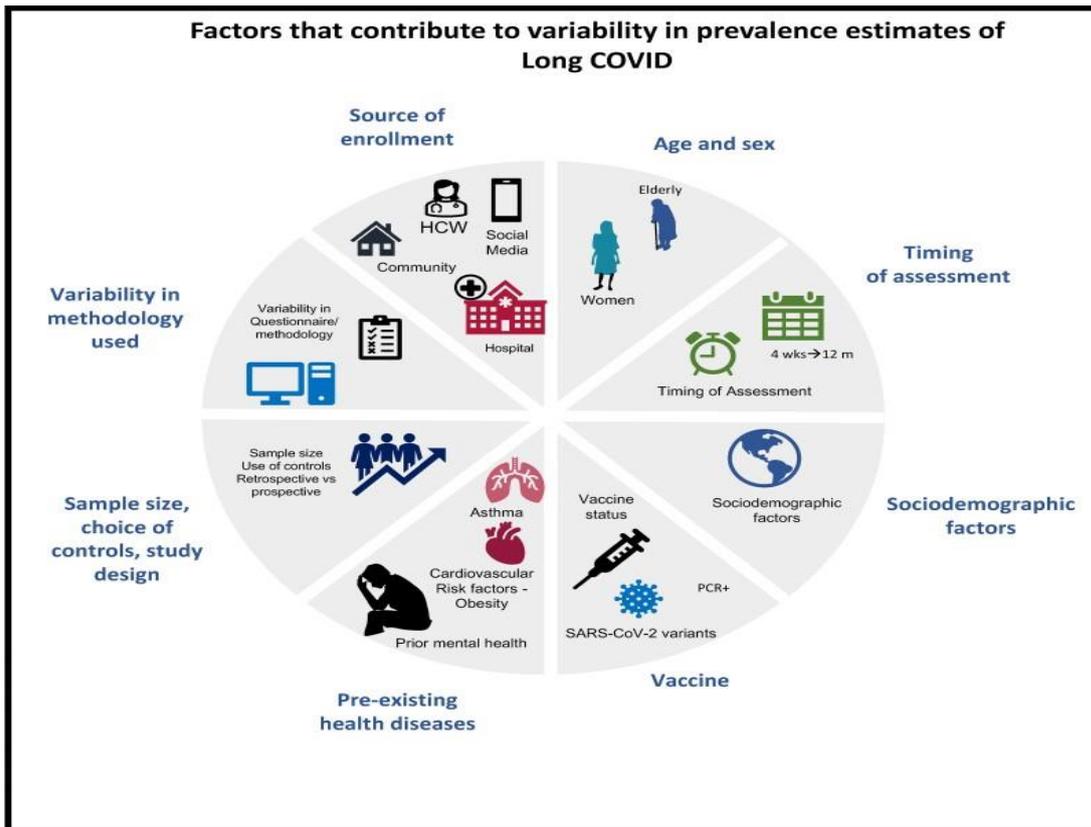
En una revisión sistemática y metaanálisis llevado a cabo por O'Mahoney *et al*<sup>101</sup>, en el que se incluyeron 194 estudios con un total de 735.006 participantes, el 45% experimentaron al menos un síntoma no resuelto.

Taquet *et al*<sup>37</sup>, en registros de salud electrónicos de datos anónimos de 59 organizaciones en Estados Unidos (EEUU), recopiló 273.618 supervivientes de COVID-19 y evidenció la presencia de un 57% de pacientes con PASC en el período de 6 meses. Datos similares con el estudio de Alkwai *et al*<sup>102</sup>, de 746 encuestados el 51,2% presentó síntomas persistentes a los 3 meses.

Por otro lado, en el cuestionario telefónico en Irán según Asadi-Pooya AA *et al*<sup>103</sup>, de un total de 2.696 participantes, el 62,3% presentó PASC a los 6 meses. Según Bai F *et al*<sup>104</sup> en una cohorte prospectiva en Milán (Italia) de 377 pacientes la prevalencia de PASC a los 8 meses fue del 69%.

En el metaanálisis de López-León *et al*<sup>63</sup>, con 47.910 pacientes, se estimó que el 80% de ellos desarrollaron uno o más síntomas a largo plazo. Dicha cifra es concuerdan con los obtenido en el ensayo prospectivo multicéntrico (PHOSP-COVID)<sup>105</sup> en Reino Unido que evaluó un total de 1.077 pacientes adultos entre 2 y 7 meses después del alta, con una prevalencia de PASC del 70 -80%.

En contraposición a los estudios enumerados anteriormente, la revisión de Raman B *et al*<sup>46</sup>, informó una prevalencia de PASC variable entre diferentes países: Reino Unido 1,6–71 %, Alemania 35–77 %, China 49–76 %, África 68 %, India 22 %, Bangladesh 16–46 %, Dinamarca 1 %, Italia 5–51 %, EEUU 16–53 %, Noruega 61%. Las disparidades en el grado de vacunación y en las variantes del SARS-CoV-2, las comorbilidades, el tamaño muestral del estudio y el uso de diversos grupos de control podrían explicar la heterogeneidad en las estimaciones de prevalencia.



**Figura 20. Factores que afectan a la prevalencia de PASC<sup>55</sup>.** Las estimaciones de prevalencia de PASC son muy variables entre los estudios debido a una serie de factores que introducen sesgos, como las características de la cohorte, el momento de la evaluación, factores sociodemográficos, vacunas y variantes, problemas de salud preexistentes, entre otros.

## 6.2 Objetivos secundarios.

### a) Definir las características demográficas y comorbilidades de los pacientes con PASC.

En los pacientes que cumplen criterios de PASC (n = 105), predominan las mujeres (n = 64; 61%) con una media etaria inferior (51,30 +/- 12,39 años), en su mayoría de nacionalidad española (n = 92; 87,6%) con menor IMC (media 23,53 +/- 6,63), menos frecuencia de FRCV y menor índice de Charlson (media 1,18 +/-1,41) respecto al grupo no PASC o a la muestra inicial de 404 pacientes.

En el grupo de PASC de más de 12 meses de evolución, predominan las mujeres (n = 21; 55,3%) frente a los hombres (n = 17; 44,7%), con una media etaria de 54,92 +/- 10,65 años, en su mayoría de nacionalidad española (n = 34; 89,5%), no vacunados (n = 27; 7%) y requirieron hospitalización durante la infección aguda (n = 30; 78,9%). Entre las comorbilidades predomina la HTA (n = 10; 26,3%), la dislipemia (n 8; 21,1%) y el IMC elevado (media 29 +/-5,2). La media de duración de síntomas fue de 18,18 +/- 6,76 meses.

Se han comparado nuestros datos con la bibliografía actual. En un primer análisis de los datos de la iniciativa de investigación de COVID para mejorar la recuperación (RECOVER)<sup>21</sup> de los Institutos Nacionales de Salud, que busca comprender, tratar y prevenir PASC (<https://recovercovid.org/>), que recoge datos de 9.764 paciente, se describió un predominio de mujeres (71 %) con una mediana de edad de 47 años (RIQ, 35-60).

En el estudio Taquet *et al*<sup>106</sup>, los pacientes con PASC presentaban una edad media de 46,3 +/- 19,8 años y predominio femenino, similar a nuestro estudio.

Por el contrario, en el metaanálisis de O'Mahoney *et al*<sup>101</sup> no se encuentra asociación entre el PASC con la edad, el sexo o el tiempo promedio de seguimiento. Además, afirman mayor prevalencia de PASC en Europa frente a Asia o América del norte.

### b) Síntomas persistentes

En los registros de seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 o más meses, los síntomas más frecuentes que se han descrito han sido la astenia, disnea, mialgias, embotamiento mental y las artralgias, cuya frecuencia ha disminuido a lo largo de la evolución temporal con mejoría en general.

En nuestra cohorte de pacientes con evolución de más de 12 meses, en un total de 38 pacientes que completaron la encuesta de salud, los cinco síntomas más frecuentes fueron la astenia (84,2%), seguida de las mialgias (65,8%), el embotamiento mental (60,5%), el insomnio (50%) y el malestar general (47,4%). Otros síntomas fueron sudoración, cefalea, taquicardia, disnea, anosmia y alopecia, entre otros. Esto es comparable con los síntomas más frecuentes reflejados en la literatura.

En el metaanálisis de PASC realizada por López-León *et al*<sup>64</sup>, con 47.910 pacientes, las manifestaciones más comunes fueron: astenia (58%), cefalea (44%), trastorno de atención (27%), alopecia (25%).

En el estudio estadounidense de Han JH *et al*<sup>100</sup>, que incluyó 397 pacientes ambulatorios, presentaron astenia el 31 % y embotamiento el 9% como síntomas más frecuentes, lo que concuerda con nuestro estudio. Además, refieren una prevalencia de disnea del 20% y pérdida del olfato 9%, que son menos frecuentes en nuestra muestra.

En el estudio transversal realizado en Arabia Saudí de Alkwai HM *et al*<sup>102</sup>, con 746 pacientes obtenidos mediante encuesta electrónica, los síntomas persistentes más prevalentes fueron: la astenia (13,6 %), alteración del olfato (12,7 %), mialgias (10,3 %) y alteración cognitiva (9,9 %). Por lo tanto, los síntomas concuerdan con los más frecuentes obtenidos en nuestro estudio.

En el estudio observacional de Tabacof *et al*<sup>107</sup>, mediante una encuesta realizada a 156 pacientes con PASC, coincidimos en que los síntomas más comunes son la astenia (82 %), confusión mental (67 %) y trastornos del sueño (59 %).

En una encuesta italiana de modalidad online realizada por Orrú *et al*<sup>108</sup>, que incluyó 507 pacientes con PASC, el síntoma más frecuente fue la astenia (74%), seguido de mialgias (61%) y artralgias (59%), datos similares a los obtenidos en nuestra muestra.

En el estudio de Pretorius *et al*<sup>109</sup> que evaluó 845 pacientes sudafricanos, los síntomas más frecuentes fueron fatiga, confusión mental, disnea, así como artralgias y

mialgias. Lamentablemente, no incluyen la frecuencia de los mismos por lo que no podemos comparar con nuestro estudio.

En la revisión sistemática y metaanálisis de O'Mahoney *et al*<sup>101</sup>, los cinco síntomas más prevalentes informados fueron fatiga (28,4%), dolor/malestar (27,9%), problemas de sueño (23,5%), disnea (22,6%) y alteración de la actividad habitual (22,3%).

Realizamos una evaluación más detallada de los síntomas encontrados en nuestra cohorte:

## Astenia

Los pacientes con PASC experimentan intolerancia al ejercicio y debilidad muscular. Dichos fenómenos son complejos por la interacción entre factores físicos y psicológicos y porque actualmente se desconocen los posibles mecanismos<sup>65</sup>. La astenia que dura seis meses o más, sin una explicación que la justifique, se denomina SFC. Sin embargo, debe tenerse en cuenta que la astenia es una sensación que carece de prueba que la confirme<sup>58</sup>.

El síntoma más frecuente en nuestro estudio ha sido la astenia tanto a los 3 meses (71,4%) como a los 12 meses (84,2%). Ésta es reconocida como una de las secuelas más frecuentes en personas infectadas con SARS-CoV-2, tal y como se refleja en la literatura, siendo el síntoma más frecuente en todas las revisiones evaluadas, como en la revisión bibliográfica de Péramo-Álvarez *et al*<sup>58</sup>. Nuestros datos son comparables, asimismo, con los obtenidos por Tabacof *et al*<sup>107</sup>, Orrú *et al*<sup>108</sup> e Yvonne Goërtz *et al*<sup>110</sup>, que incluyen 507, 157 y 2.113 pacientes, obteniendo una prevalencia de astenia del 74%, 82% y 87% respectivamente.

Otras publicaciones también sitúan la astenia como el síntoma principal, aunque en un porcentaje inferior al obtenido en nuestro estudio. Por ejemplo, Han JH *et al*<sup>100</sup>, hicieron un seguimiento de 397 pacientes ambulatorios de los cuales el 31 % presentaron astenia. En el estudio transversal de Alkwai HM *et al*<sup>102</sup>, la prevalencia de astenia fue inferior, situándola en el 13,6 %. En el estudio de Pretorius *et al*<sup>109</sup> que evaluó 845 pacientes sudafricanos, el síntoma más frecuente fue la astenia, sin embargo, al no incluir la frecuencia no podemos comparar con nuestro estudio.

En el metaanálisis de López-León *et al*<sup>64</sup>, el 58% presentaban astenia y fue el síntoma más frecuente, así como en todos los estudios anteriormente descritos en el índice anterior<sup>100-102,107-109,111</sup>. En algunos estudios, la frecuencia es menor. Es el caso de las publicaciones de Garrigues E, *et al*<sup>112</sup>, en el que el 55% de pacientes presentaban astenia, o del metaanálisis de O'Mahoney *et al*<sup>101</sup>, que reflejan una prevalencia de la astenia del 28%. Sin embargo, en ambos estudios sigue siendo el síntoma con más frecuencia informado.

### Secuelas neurológicas

La evidencia acumulada apunta hacia una prevalencia muy alta de síntomas neurológicos prolongados. Las manifestaciones neurológicas más frecuentes engloban la fatiga, niebla mental, cefalea, deterioro cognitivo, trastornos del sueño, del estado de ánimo, del olfato o del gusto, mialgias, déficit sensoriomotores y disautonomía<sup>30,58</sup>. Los déficits sistémicos y neurocognitivos pueden durar semanas, incluso pueden conducir potencialmente a una discapacidad de por vida<sup>41</sup>.

En nuestro estudio, las alteraciones neurológicas más frecuentes fueron la confusión mental (también conocida como “fogs” en la literatura o dificultad para concentrarse) con una prevalencia del 22,9% y 60,5% a los 3 meses y a los 12 meses respectivamente; y la cefalea con el 20% y 39% de prevalencia a los 3 meses y a los 12 meses respectivamente.

En el metaanálisis realizado por Patel U. *et al*<sup>113</sup> que incluyó 3.304 pacientes con PASC los síntomas neurocognitivos encontrados fueron cefalea (27,8%), fatiga (26,7%), mialgia (23,1%), anosmia (22,8%), disgeusia (12,1%), alteración del sueño (63,1%), confusión (32,6%), dificultad para concentrarse (22%) y síntomas psiquiátricos como trastorno de estrés postraumático (31%), sensación de depresión (20%) y tendencias suicidas (2%). Asimismo, refieren que los pacientes con una infección aguda más grave tuvieron mayores probabilidades de sufrir cefalea y mialgia. Por otra parte, la revisión de Garrigues *et al*<sup>112</sup>, estima la pérdida de memoria en el 34% y los trastornos de la concentración en el 28% de los pacientes.

En la revisión de Gina S. *et al*<sup>113</sup>, en la que se analizan datos clínicos de 600 pacientes obtienen mayor frecuencia de síntomas neurológicos como son confusión mental en el 81,2%, cefalea en el 70,3% y mareo en el 49,5%.

En contraposición, otros estudios encuentran una prevalencia de síntomas neurológicos aún menor. Este es el caso del metaanálisis de O'Mahoney *et al*<sup>101</sup> en el que se objetiva una alteración de la memoria en el 19%, falta de concentración en el 18,9%, disfunción cognitiva en el 17,1 % y cefalea en el 6,8 %. Las cifras fueron concordantes con nuestro estudio salvo en la cefalea, cuya prevalencia es inferior a la presentada por nuestros pacientes.

### **Otras secuelas neurológicas: Anosmia y ageusia**

Las disfunciones quimiosensoriales que incluyen anosmia, hiposmia, ageusia e hipogeusia constituyen uno de los principales síntomas de la infección por SARS-CoV-2<sup>34</sup>. Las disfunciones olfativas y/o gustativas son las manifestaciones neurológicas más frecuentes tras la cefalea, con una prevalencia del 52,7% para la disfunción olfativa y del 43,9% para la gustativa informada en un metaanálisis reciente de Péramo-Álvarez *et al*<sup>58</sup>. El metaanálisis de Patel U. *et al*<sup>113</sup> con 3.304 pacientes, determinó las frecuencias de anosmia en 22,8% y disgeusia en el 12,1%.

En nuestro estudio, las frecuencias de las disfunciones quimiosensoriales son inferiores. A los 3 meses, 12 pacientes (11,4%) presentaron anosmia y/o ageusia. La proporción es mayor a los 12 meses, momento en el que 11 pacientes presentaron anosmia (28,9%) y 7 ageusia/disgeusia (18,4%).

Schwab *et al*<sup>34</sup> estudiaron a más de 400 pacientes en los que la recuperación del gusto a los dos meses fue parcial. En el estudio de Péramo-Álvarez *et al*<sup>58</sup>, la mayoría (76%) se recuperaron de forma completa, mientras que el 24% informaron de la persistencia de anosmia/ageusia hasta siete meses después.

Se ha demostrado que las disfunciones gustativas se correlacionan con niveles altos de IL-6 en suero. Además, la inflamación podría aumentar la exfoliación de las

células epiteliales y constituir fuentes potenciales de ARN viral en la saliva, siendo probable que estas células epiteliales puedan servir como reservorios <sup>34</sup>.

En conclusión, tanto en nuestro estudio como en la literatura, es más frecuente la afectación olfativa que la gustativa y la recuperación es escasa.

### **Otras secuelas neurológicas**

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) post-SARS-CoV-2, la encefalopatía, así como la polineuropatía y miopatía asociadas a la enfermedad del paciente crítico se han descrito en la literatura <sup>58</sup>. En nuestro estudio ningún paciente ha tenido estas alteraciones.

### **Secuelas neurológicas/cardiológicas: **Disfunción autonómica****

El PASC puede presentarse con signos y síntomas de naturaleza autonómica. Estos incluyen, entre otros, palpitaciones, taquicardia, síncope, hipotensión ortostática, mareos, fatiga e intolerancia al ejercicio<sup>114</sup>. Los más comunes son el síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS) y la taquicardia sinusal inapropiada<sup>114,115</sup>. Según la revisión de Stefanou *et al* <sup>30</sup>, la hipótesis de una disfunción autonómica se ha visto reforzada recientemente por los hallazgos de alteración de la regulación de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en pacientes con PASC. Junto con la evidencia de afectación del tronco encefálico en los estudios de neuroimagen, estos datos sugieren que las vías aferentes y eferentes de los nervios vago y glossofaríngeo, que también están implicados en la infección aguda por SARS-CoV-2, podrían estar involucrados en procesos de degeneración desmielinizante o walleriana secundaria a la invasión viral.

En la cohorte de Peluso *et al*<sup>116</sup>, de 179 pacientes, se informaron palpitaciones y mareos en el 20% de los pacientes a los 8 meses, datos similares a los obtenidos por Sigfrid *et al*<sup>117</sup>, con una prevalencia del 23% de POTS y por la guía de consenso de disfunción autonómica en PASC<sup>114</sup>, en una encuesta internacional electrónica realizada a 802 personas se estimó un 19% de POTS.

En nuestro estudio, a los 3 meses encontramos un 1,9 % de pacientes con taquicardia y 2,8% de pacientes con sudoración y mareo. Estas cifras fueron mayores en la revisión a los 12 meses: 17 pacientes (44,7%) referían sudoración, 12 pacientes taquicardia (31,6%) y 10 pacientes mareo (26,3%). Nuestros datos son similares a los publicados en la guía de consenso<sup>114</sup> y en la bibliografía consultada<sup>116,117</sup>.

### Secuelas cardiológicas

Se ha informado una variedad de anomalías cardiovasculares en pacientes más allá de la fase aguda que incluyen miocarditis, infarto de miocardio, disfunción del ventrículo derecho y arritmias. Los mecanismos fisiopatológicos aún no se comprenden bien <sup>46</sup>. El SARS-CoV-2 parece estar asociado con una lesión cardíaca persistente/ *de novo* después de la recuperación, particularmente una lesión miocárdica subclínica en la fase más temprana y disfunción diastólica más tarde <sup>69</sup>. Los estudios publicados en el *Journal of Diabetes* demuestran una mayor probabilidad de diabetes de inicio reciente (NOD, por sus siglas en inglés) durante la fase aguda o durante la recuperación de la infección por SARS-CoV-2, y en el PASC, hechos respaldados por análisis aleatorizados. Los posibles mecanismos son los efectos citolíticos del virus en las células  $\beta$  del páncreas, la activación de los ejes hipotálamo-pituitario-adrenal y simpático-adrenal <sup>68</sup>.

Nuestros pacientes presentaron dolor torácico en el 7,6% de los casos. Cifra muy similar a la publicada en JAMA por Arnold D. *et al* <sup>118</sup>, donde de 163 pacientes el 8,6% presentaron dolor torácico. Dicha cifra es similar a las encontradas en nuestro estudio.

En otros estudios la frecuencia de dolor torácico fue mayor que la nuestra, como es el caso del metaanálisis de López-León *et al* <sup>64</sup>, que estimaron la frecuencia de dolor torácico en el 16% y Carvalho-Shneider *et al* <sup>119</sup>, 17 presentaron dolor torácico (13,1%). En el estudio de Taquet *et al* <sup>106</sup>, que incluyó 273.618 supervivientes de COVID-19 a los 3 y 6 meses a través de registros médicos electrónicos, determinó una prevalencia de dolor torácico del 12,6%.

## Secuelas reumatológicas

Las enfermedades reumáticas de origen autoinmune, que incluyen la artritis reumatoide (AR), la enfermedad del tejido conectivo (ETC), la miositis inflamatoria idiopática, la fibromialgia y el síndrome de fatiga crónica (SFC), comparten síntomas similares con el PASC. Los pacientes con antecedentes de enfermedades reumáticas y un diagnóstico previo de SARS-CoV-2 pueden estar experimentando PASC o un brote de su enfermedad reumática preexistente<sup>50</sup>. Encontramos varios informes de artritis inflamatoria después de la infección por SARS-CoV-2; además se han descrito nuevos casos de diagnóstico de lupus y vasculitis. En general, los CoV causan típicamente artralgia y mialgia en lugar de una verdadera artritis inflamatoria<sup>120</sup>. Se han detectado diversos autoanticuerpos en estos pacientes, con mayor frecuencia de ANA, aCL y anti- $\beta$ 2GP1, aunque a título bajo y no se considerados clínicamente significativo. Este hecho podría deberse a la activación transitoria de células B autorreactivas<sup>50</sup>

### Secuelas reumatológicas: Artritis/artralgias

La artralgia ha sido un síntoma ampliamente informado en el PASC, tal y como indican los estudios Spakota *et al*<sup>50</sup>. Los estudios de Peterson *et al*<sup>121</sup>, Zacharias *et al*<sup>120</sup> y López-León *et al*<sup>64</sup> detectaron la presencia de artralgias entre el 19% y 20 %.

Si comparamos nuestros hallazgos con la literatura, hemos obtenido resultados similares en la evaluación a los 3 meses, con 24 pacientes (22,9%) con artralgias; sin embargo, a los 12 meses sólo 1 paciente (2,6%) refirió artralgias.

### Secuelas reumatológicas: Mialgias

La mialgia es un síntoma prevalente durante la infección aguda por SARS-CoV-2; además, se han informado casos de rabdomiólisis y de afectación muscular hasta en un tercio de los pacientes<sup>120</sup>. Se informa de mialgia en el 44 % de los pacientes según Zacharias *et al*<sup>120</sup>, datos similares a la revisión de Spakota *et al*<sup>50</sup>, con 50% de mialgias y superiores a los que informa López-León *et al*<sup>64</sup>, que estimó las mialgias en el 11%.

Sólo Spakota *et al*<sup>50</sup> evalúa los niveles de creatinina quinasa (elevado en el 27%). Además se evidencia la presencia de miositis en el electromiograma, RNM y biopsia muscular después de SARS-CoV-2, sin detectar la presencia de anticuerpos específicos de miositis.

Nuestros resultados arrojan datos diferentes con una prevalencia de mialgias del 24,7% (26 pacientes) a los 3 meses; además, la recuperación fue escasa, dado que 25 (%) de los pacientes persistieron con mialgias a los 12 meses.

### **Otras secuelas reumatológicas: Vasculitis**

En varias publicaciones se ha descrito el desarrollo de una enfermedad similar a la vasculitis en pacientes con SARS-CoV-2 y con evidencia histológica de vasculitis en varios órganos incluidos el pulmón, hígado, riñón o la piel <sup>120</sup>. Recientemente, cuatro estudios han relacionado al SARS-CoV-2 como “*trigger*” de vasculitis IgA. Asimismo, se han descrito casos de EK atípica o incompleta, de mayor gravedad. Esta afección se ha denominado síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C). Los informes registran una alta incidencia de afectación intestinal, miocarditis, compromiso cardíaco, shock y activación macrofágica en el MIS-C, en comparación con la EK clásica <sup>58</sup>. Actualmente se considera un síndrome raro de complicación post-SARS-CoV-2 que, en una minoría de casos, puede conducir a la muerte <sup>120</sup>.

Reseñamos esta parte por su relevancia clínica, sin embargo, esto no lo hemos evidenciado en el seguimiento de nuestra cohorte.

### **Secuelas respiratorias: Disnea y tos.**

La disnea es uno de los síntomas respiratorios comunes del PASC, con una prevalencia de alrededor del 37 %, según Spakota *et al*<sup>50</sup>. La disnea en PASC también se ha atribuido a la alteración mediada por el sistema inmunitario del sistema nervioso autónomo, lo que da lugar a síndromes de intolerancia ortostática transitoria o a largo

plazo sin ninguna anomalía pulmonar estructural, o como resultado de fibrosis pulmonar  
50.

En el metaanálisis de O'Mahoney *et al*<sup>101</sup>, los 70 estudios incluidos que estudiaron la disnea objetivaron la presencia de la misma en el 22,6%, datos similares a los publicados en el estudio de López-León *et al*<sup>64</sup>, con el 24% de disnea.

Otros estudios encuentran una prevalencia mayor de disnea. Así, en el estudio de Garrigues *et al*<sup>112</sup>, el 42% de un total de 157 pacientes presentaron disnea, frente un porcentaje del 39% de disnea en el estudio de Xiong *et al*<sup>122</sup>.

Garrigues *et al*<sup>112</sup> estimaron la prevalencia de tos en 16,7%, similar al obtenido por López-León *et al*<sup>64</sup>, en el que el 19% de los pacientes presentaron tos.

En nuestro estudio, la disnea estuvo presente en el 53,3% y en el 28,9% a los 3 y 12 meses respectivamente, mientras que presentaban tos, el 20% y el 26,3% a los 3 y 12 meses. Nuestros datos son similares a los publicados en los metaanálisis de O'Mahoney *et al*<sup>101</sup> y de López-León *et al*<sup>64</sup>.

### Secuelas dermatológicas

Definimos a los “Long covid dermatológicos” como pacientes con signos dermatológicos de SARS-CoV-2 que persistieron durante más de 60 días. Los datos del Registro Internacional de Dermatología informaron que los síntomas de la piel en casos de PASC no son infrecuentes y pueden durar hasta 150 días. Según los datos del registro, las lesiones pernias y la *livedo reticularis* persisten durante más tiempo. Otras lesiones son morbiliformes, urticariales, eritema macular, vesicular, papuloescamosas y retiforme-púrpura<sup>123</sup>. El SARS-CoV-2 se ha asociado con el desarrollo de púrpura trombocitopénica inmune<sup>58</sup>. Un estudio retrospectivo francés sugirió que la perniosis es una secuela común y está asociada con microtrombos en la biopsia. Hay informes de casos que relacionan la presencia de SARS-CoV-2 con vasculitis cutánea: púrpura vasculítica, lesiones necróticas con vasculitis confirmada por histopatología, pápulas palpables de color púrpura y ampollas hemorrágicas caracterizadas histológicamente como vasculitis leucocitoclástica

120.

En nuestra evaluación a los 3 meses preguntamos sobre la existencia de alteraciones cutáneas tras SARS-CoV-2 y se documentaron en 2 casos (1,9%) sin especificar el tipo de lesión, esta cifra aumentó en la encuesta presencial con 6 pacientes con alteraciones cutáneas (15,8%), aunque no registramos las alteraciones concretas.

Uno de los estudios evaluados en el metaanálisis de López-León *et al*<sup>64</sup>, muestra datos similares a los nuestros con el 12% de los pacientes con síntomas cutáneos. Otros estudios como el de O'Mahoney *et al*<sup>101</sup> encuentran una frecuencia del 4,2% de alteraciones en la piel.

### **Alopecia**

La alopecia relacionada con la COVID-19 consiste en pérdida repentina del cabello causada por una respuesta inflamatoria grave, o, más a menudo a una forma reversible de pérdida generalizada que aparece con un promedio de 7 a 8 semanas después del SARS-CoV-2. Las anomalías del cabello observadas con más frecuencia son la alopecia areata y alopecia androgenética, ambos relacionados con el estrés fisiológico y psicosocial<sup>124</sup>. En una revisión asiática de Xiong *et al*<sup>122</sup>, de 538 pacientes, se describió alopecia en 154 (28,6%). En una revisión sistemática de Covid-19 y alteraciones cutáneas llevada a cabo por Chularojanamontri *et al*<sup>125</sup>, se observó que la alteración más frecuente a nivel dermatológico fue la caída de cabello (84,9%). El trastorno capilar más común fue el efluvio telógeno, seguido de la alopecia y la alopecia areata. El metaanálisis de López-León *et al*<sup>64</sup>, registra un 25% de alopecia y O'Mahoney *et al*<sup>101</sup> el 8,6%.

Al evaluar nuestros pacientes, presentaron una frecuencia inferior de alopecia, tan solo en 5 pacientes (4,7%) a los 3 meses, un valor muy inferior con respecto a la literatura revisada. Sin embargo, esta cifra fue mayor a los 12 meses, con 11 pacientes (28,9%) que presentaron dicha alteración, concordante con los datos publicados por López-León *et al*<sup>64</sup> y Xiong *et al*<sup>122</sup>.

### **Secuelas psiquiátricas: Estrés y ansiedad**

En una revisión sistemática de Schou *et al*<sup>126</sup>, que evaluó 47 estudios, se identificaron 5 áreas principales de déficit, a saber, depresión/ansiedad, trastorno de estrés postraumático (TEPT), cognición, fatiga y trastornos del sueño. Además, se informó trastorno obsesivo compulsivo. Los resultados sugieren que los pacientes corren el riesgo de sufrir secuelas psiquiátricas tras el SARS-CoV-2, fundamentalmente depresión y/o ansiedad hasta >30 % en el seguimiento. En el estudio de Taquet *et al*<sup>127</sup>, evidenciaron que los pacientes con SARS-CoV-2 presentaron el doble de riesgo de ansiedad respecto a aquellos diagnosticados de otras patologías no SARS-CoV-2. En otra publicación de Taquet *et al*<sup>128</sup>, la incidencia estimada de trastorno de ansiedad fue del 17,4 %.

En el metaanálisis de López-León *et al*<sup>64</sup>, la ansiedad y la depresión presentaron una frecuencia del 13 y del 14% respectivamente, con porcentajes similares en el metaanálisis de O'Mahoney *et al*<sup>101</sup> con depresión en el 13,3% y la ansiedad en el 10,7%.

En nuestra muestra, se analizó la salud mental de los pacientes encuestados (38 pacientes) de larga evolución de PASC. De manera objetiva mediante las escalas validadas, 24 pacientes (63,2%) cumplieron criterios de ansiedad (34,2% leve, 18,4% moderada y 10,5% grave). Otros 24 pacientes (63,2%) presentaron depresión a distintos niveles (26,3% leve, 23,7% moderada, 10,5% moderadamente grave y 2,6% grave). Por lo tanto, las cifras de ansiedad y depresión fueron superiores a la de la literatura revisada.

### **Secuelas psiquiátricas: Insomnio**

De los pacientes encuestados (38 pacientes) de larga evolución de PASC, presentaron insomnio el 50%, resultados similares al estudio Patel *et al*<sup>113</sup>, que describieron alteración del sueño en el 63,1% de los sujetos.

Los datos revisados fueron en la literatura fueron muy heterogéneo. Schou *et al*<sup>126</sup> demuestra que el 85% de los pacientes experimentaron trastornos del sueño a los 4-6 meses de seguimiento. En el estudio de Garrigues *et al*<sup>112</sup>, el insomnio tuvo lugar en el 30,8% de los sujetos. En la revisión de O'Mahoney *et al*<sup>101</sup> los estudios mostraron una frecuencia de problemas de sueño del 23,5% y en el metaanálisis de López-León *et al*<sup>64</sup>, describen insomnio en el 11% de los pacientes.

## Secuelas gastrointestinales

Varias manifestaciones de las condiciones post-COVID pueden involucrar el tracto gastrointestinal, resultando en secuelas como diarrea, dolor abdominal, náuseas, anorexia, vómitos, estreñimiento, distensión abdominal, reflujo ácido y/o sangrado gastrointestinal <sup>61</sup>. En el metaanálisis de O'Mahoney *et al* <sup>101</sup>, el 6,4% de los pacientes refirieron alteraciones digestivas.

Por otro lado, en el metaanálisis de López-León *et al* <sup>64</sup> y Taquet *et al* <sup>106,128</sup> presentan síntomas digestivos entre el 16% y el 15,5 % de los pacientes, respectivamente. En todo caso, cifras superiores a las que obtuvimos a los 3 meses, pero inferiores a las presentadas por los pacientes de nuestra encuesta.

En nuestro estudio, a los 3 meses 7 pacientes (6,7%) presentaron alteraciones digestivas, por lo tanto, datos similares al metaanálisis de O'Mahoney *et al*<sup>101</sup>, y tras la evaluación a los 12 meses, un total de 9 (23,7%) presentaron diarrea y 4 (10,5%) náuseas.

## Fiebre

En nuestro estudio, 4 pacientes (3,8%) y 5 pacientes (13,2%) tenían fiebre a los 3 meses y posteriormente a los 12 meses respectivamente. Estas cifras son similares a la literatura evaluada. En el metaanálisis de O'Mahoney *et al*<sup>101</sup> que incluye 8 estudios, el 4,8% de los pacientes presentaron fiebre. El metaanálisis de López-León *et al* <sup>64</sup>, incluye un estudio que describe a un 11% de pacientes con fiebre intermitente. En dichos estudios no especifican el tiempo de evolución de la fiebre.

### **c) Determinar qué factores dependientes del paciente se asocian a la presencia de PASC: edad, sexo, FRCV y comorbilidades.**

En nuestra cohorte (n = 105), los factores que se asocian a la presencia de PASC fueron: ser mujer, la media etaria de 51,30 años  $\pm$  12,39, la ausencia de HTA, no estar vacunado y el índice de Charlson de 1,18  $\pm$  1,41.

Al comparar nuestros resultados con la literatura emergente, podemos observar que, según el PHOSP-COVID<sup>105</sup> los factores asociados a la no recuperación fueron el sexo femenino, la edad comprendida entre 40-59 años, dos o más comorbilidades y enfermedad aguda más grave. El PASC estaba débilmente asociada con la gravedad de la enfermedad aguda. Bai F *et al*<sup>104</sup> determinaron que el sexo femenino se asoció de forma independiente al PASC en el análisis multivariante (AOR 3,3) frente a hombres, al igual que los estudios de Taquet *et al*, Asadi-Pooya AA. *et al*, Nopp S. *et al*, Townsend Liam *et al*<sup>103,106,129,130</sup>.

En la cohorte prospectiva de Noop *et al*<sup>129</sup> el PASC se relacionó con la edad media de 52 años, el índice de masa corporal elevado (IMC medio de 25,9) y el sexo femenino.

Según Raman *et al*<sup>46</sup>, los factores de riesgo de PASC son sexo femenino, edad avanzada, obesidad, asma, comorbilidades y la enfermedad psiquiátrica previa como determinantes importantes en los distintos estudios. En otras revisiones, como Davis HE *et al*<sup>72</sup>, además del sexo femenino, se incluyen: la diabetes tipo 2, la reactivación del VEB, enfermedad del tejido conectivo, el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, la urticaria crónica y la rinitis alérgica, aunque un tercio de las personas con PASC no tienen condiciones preexistentes identificadas. Según la American Heart Association (AHA)<sup>46</sup> los pacientes obesos presentan un 25% más de riesgo de presentar PASC. En un estudio de cohortes de Tleyjeh IM *et al*<sup>131</sup>, el análisis multivariante mostró que el sexo femenino, la enfermedad pulmonar preexistente y la cefalea en el momento de la presentación fueron predictores de PASC.

Diversos estudios epidemiológicos, como el de Peluso MJ *et al*<sup>54</sup>, determinan que el sexo y la presencia de comorbilidades (obesidad, la diabetes y la enfermedad pulmonar crónica) aumentan el riesgo de desarrollo de PASC. En una revisión de Garg M *et al*<sup>132</sup> se ha descrito que el tabaquismo y el alcoholismo crónico son predictores de PASC. El estudio prospectivo observacional de Su Y *et al*<sup>111</sup> de 309 pacientes detectaron como factor de riesgo para el PASC, la presencia de diabetes tipo 2, la viremia del SARS-CoV-2 y viremia del VEB. En un estudio de cohortes de Tleyjeh IM *et al*<sup>131</sup>, el análisis multivariante mostró que el sexo femenino, la enfermedad pulmonar preexistente, la

cefalea en la infección aguda, el ingreso en la UCI y una infección aguda grave por SARS-CoV-2 fueron predictores de PASC.

En nuestra serie, tanto la edad media como el sexo femenino se asocian a mayor riesgo de desarrollar PASC, mientras que la obesidad, el tabaquismo y la presencia de diabetes (aunque prevalente en nuestra muestra), no fueron estadísticamente significativas. No disponemos de datos sobre alcohol, viremia, ni la presencia de VEB, lo cual podría ser interesante para una futura investigación. Respecto a la etnia, se ha informado una mayor prevalencia de PASC en ciertas razas, incluidas las personas de ascendencia hispana o latina en el estudio de David HE *et al*<sup>72</sup>, no obstante, al no haber suficiente representación étnica en nuestro estudio no se ha podido determinar si es un factor predisponente.

Respecto a la vacunación, en una revisión sistemática y metaanálisis de Felicia Ceban *et al*<sup>133</sup>, que incluyó 17 artículos, refieren que recibir al menos una dosis de una vacuna contra el SARS-CoV-2 se asoció con un efecto protector contra el desarrollo de PASC, en comparación con no vacunados (OR 0,54). Coinciden con la revisión de Peluso MJ *et al*<sup>54</sup>, no incluido en el metaanálisis anterior, en la que describen que la literatura emergente sugiere que la infección después de la vacunación ("infección irruptiva") se asocia con un riesgo menor de PASC, datos que difieren con nuestro estudio.

En cuanto al nivel socioeconómico, se ha observado que un bajo nivel socioeconómico puede afectar al riesgo de que una persona con SARS-CoV-2 desarrolle PASC según los estudios de Peluso MJ *et al*, Davis *et al*, y Raman *et al*<sup>46,54,72</sup>. No obstante, este factor no se analizó en nuestro estudio.

#### **d) Detallar qué factores dependientes de la infección se asocian a PASC.**

En nuestra cohorte de pacientes, los pacientes con PASC tuvieron una infección aguda más grave (ingreso hospitalario, Odds ratio 9,99) pero menor afectación radiológica en la escala Brixia ( $4,08 \pm 3,73$ ) y una puntuación más favorable en la escala de la OMS ( $3,28 \pm 0,90$ ) respecto a los pacientes que no presentan PASC.

La gravedad de la infección aguda fue evaluada en el estudio PHOSP-COVID<sup>105</sup>, en el de Peluso MJ *et al*<sup>54</sup> y en el de Tleyjeh IM *et al*<sup>131</sup>, determinando que a mayor gravedad de la misma hay mayor riesgo de PASC.

Tanto en el metaanálisis de O'Mahoney *et al*<sup>101</sup> que incluyó más de 700.000 participantes como en el estudio RECOVER<sup>21</sup>, en los pacientes con PASC predomina la hospitalización durante la infección aguda, de forma similar a nuestra cohorte.

En una revisión bibliográfica, Garg M *et al*<sup>132</sup> y en la de Tleyjeh IM *et al*<sup>131</sup>, la estancia en la UCI y la necesidad de ventilación mecánica se ha asociado con la presencia de PASC. Sin embargo, este hecho no ha sido valorable en nuestro trabajo debido a la baja representación de pacientes con ventilación mecánica y necesidad de UCI.

En contraposición a los hallazgos previos, encontramos que en los estudios de Townsend Liam *et al*<sup>130</sup> ni en Bai F *et al*<sup>104</sup>, no encontraron asociación entre la gravedad de la COVID-19 (necesidad de ingreso hospitalario, oxígeno suplementario o cuidados intensivos) y el PASC.

## **En los pacientes con PASC con más de 12 meses, realizaremos una encuesta y valoración presencial para determinar:**

### **e) Clasificar el estado funcional y calidad de vida de los pacientes**

En el PASC, la enfermedad mental está fuertemente asociada con el modelo de determinantes sociales, lo que subraya el impacto negativo de la pobreza, la discriminación y la exclusión social. Sólo una minoría de pacientes tiene la oportunidad de ser derivada a los servicios de salud mental<sup>86</sup>. Xiong *et al*<sup>122</sup>, en su estudio realizado en Asia, determina que el 22,7% de los pacientes con PASC presenta síntomas psicosociales (entendido como los aspectos psicológicos, emocionales, sociales y espirituales de una enfermedad).

Esta afectación es muy importante; por ello, en nuestro estudio hemos evaluado la calidad de vida de los pacientes y el estado funcional utilizando para ello las escalas mMRC de disnea, la escala Euroqol y el PCFS.

## 1. Escala mMRC

El PASC puede potencialmente causar disnea inexplicable y persistente (en ausencia de problemas cardiopulmonares). La puntuación de nuestra muestra en la escala de disnea mMRC se sitúa entre el 1 (disnea al andar deprisa o subir una cuesta) con un 36,8% de los pacientes y el 2 (disnea al andar con personas de mi edad) que afecta al 23,7% de los pacientes. En concreto, la media y la DE de nuestra muestra fue de  $1,61 \pm 1,26$ . Nuestros datos coinciden con la literatura revisada.

En el estudio de George Alba *et al*<sup>134</sup>, que incluyó 18 pacientes con PASC y comparó con controles, la puntuación mMRC fue de  $1,6 \pm 0,9$  frente a  $1,4 \pm 0,9$ , respectivamente. En la cohorte de Stephan Nopp *et al*<sup>129</sup>, que incluyó 58 pacientes presentaron en la escala mMRC una mediana de 1 (Rango intercuartilico, 0-1)

Sin embargo, hay publicaciones que sitúan la puntuación de mMRC mayor a 2. En la cohorte transversal de Rehab Hamdy *et al*<sup>135</sup> con 60 pacientes, se obtuvo una puntuación mMRC de  $2,4 \pm 0,7$ ; la cohorte de Garrigues *et al*<sup>112</sup>, 35 pacientes (29%) presentaron un grado mMRC  $\geq 2$ ; Grace Y. Lam *et al*<sup>136</sup>, con 165 pacientes presentaron una puntuación media de mMRC de  $2,0 \pm 0,8$ .

En un estudio anteriormente mencionado, el de Tleyjeh IM *et al*<sup>131</sup>, los factores predisponentes de PASC también se asociaron con puntuaciones en la escala mMRC más altas en el seguimiento.

De los 156 pacientes encuestados por Tabacof *L et al*<sup>107</sup>, 63 pacientes (40%) informaron una puntuación de 3 o más en la Escala mMRC, lo que supone una discapacidad moderada a grave debido a la disnea. Lamentablemente, no indican la puntuación media para poder comparar con nuestros datos.

## 2. Euroqol

En nuestro estudio, las categorías del Euroqol más prevalentes fueron el dolor/malestar (73,7%), la movilidad (55,2%), seguidas de la afectación en las actividades

cotidianas (50%) y finalmente el autocuidado (21%). Nuestra mediana de la puntuación de la escala analógica visual EQ-EVA fue  $5,8 \pm 1,91$ , menor al reflejado en la literatura donde la puntuación oscila entre 6,0 a 7,03.

Ayham Daher *et al*<sup>137</sup>, obtuvieron una puntuación en la escala visual EQ-EVA de 6,3 (RIC 53-80), similar al obtenido por Stephan Nopp *et al*<sup>129</sup>, con una puntuación EQ-EVA de  $6,37 \pm 1,79$ .

En la encuesta llevada a cabo por Tabacof *et al*<sup>107</sup>, que incluyó 156 pacientes, refirieron que los dominios del EQ-5D-5L más afectados fueron el cuidado personal, la ansiedad/depresión y las actividades habituales. La puntuación mediana (rango) de la escala analógica visual EQ-EVA fue 6,4 (no reflejan la desviación típica). En el estudio de Grace Y. Lam *et al*<sup>136</sup>, con 165 pacientes, obtuvieron una puntuación en la EQ-5D-5L de  $6,5 \pm 2,06$ .

Finalmente, las puntuaciones más altas fueron las obtenidas en los 150 pacientes de Garrigues *et al*<sup>112</sup>, con una puntuación de EQ-EVA de  $7,03 \pm 2,15$  y en la cohorte de 91 pacientes de Taboada *et al*<sup>138</sup>, con una puntuación de  $8,76 \pm 1,17$ .

### 3. Escala PCFS

La escala evalúa la heterogeneidad de la afectación del SARS-CoV-2<sup>98</sup>, cuyo rango va del 0 (sin limitación) hasta el 4 (el peor estado de salud).

En la escala PCFS, la mayoría de nuestros pacientes presentaban una limitación leve PCFS de  $1,58 \pm 1,13$ , lo que es similar a otros estudios que han utilizado esta escala: puntuación en torno a 2 o 2,5, en otras palabras, una mayor limitación funcional que la obtenida en nuestra muestra.

En el estudio de Rehab M. Hamdy *et al*<sup>135</sup>, de un total de 60 pacientes con PASC se obtuvo una puntuación en la escala PCFS de  $2,5 \pm 0,7$ , lo que se traduce en un estado funcional peor que pacientes que presentaron la infección aguda pero no desarrollaron PASC. En el estudio anteriormente descrito de Grace Y. Lam *et al*<sup>136</sup>, de 165 pacientes, refieren que aquellos con tolerancia al esfuerzo también informaron de un mayor

deterioro funcional con puntuación en la PCFS más alto (entre 1 y 3) y una puntuación de calidad de vida relacionada con la salud más baja. Stephan Nopp *et al*<sup>129</sup>, analizaron 58 pacientes con PASC con una PCFS media de 2 (RIC, 2-3).

Taboada *et al*<sup>138</sup> realizaron una evaluación prospectiva multicéntrica en el noroeste de España a los 6 meses tras ingreso en la UCI por SDRA secundario a COVID-19, de 91 supervivientes se observó una disminución en la calidad de vida medida por PCFS en 61 (67%) respecto a su basal (previo al ingreso en UCI).

### **f) Evaluar la afectación a nivel psicológico (ansiedad y depresión) en los pacientes con síntomas persistentes.**

Nuestra muestra presentó en la escala GAD-7\* de ansiedad, una puntuación media de  $7,18 \pm 5,31$ , siendo lo más frecuente la ansiedad mínima o ausente (36%) seguido de la ansiedad leve (34,2%), Respecto a la escala de depresión PHQ-9\*\* se obtuvo una puntuación media de  $7,87 \pm 6,24$ , en su mayoría (36,8%) presentaron criterios de depresión mínima o ausente. Los pacientes con sintomatología de depresión o ansiedad presentaron en su mayoría una repercusión o dificultad leve (el 31,6%).

Resultados similares al estudio de Ayham Daher *et al*<sup>137</sup>, que incluyó a 33 pacientes valorados mediante el cuestionario PHQ-9 (mediana de 7, RIC 4-11), pero diferimos en el GAD-7 (mediana de 4, RIC 1-9), en su mayoría depresión y ansiedad leves.

\*Puntuación GAD-7: de 0 – 5 (no ansiedad) 5-9 (ansiedad leve) 10-14 (ansiedad moderada) 15-21 (ansiedad grave).

\*\*Puntuación de PHQ-9: de 0-4 (depresión mínima o ausente), 5-9 (leve), 10-14 (moderada), 15-19 (moderadamente grave) y 20-27 (grave).

En el estudio de Stephen J. Ferrando *et al*<sup>139</sup>, con 75 participantes reclutados coincidimos en la puntuación de GAD-7 (media  $7,3 \pm 5,5$ ), pero diferimos en la puntuación de PHQ-9 (media  $10,1 \pm 6,3$ ).

En la evaluación de Munam Raza Jafri *et al*<sup>140</sup>, que incluyó 70 personas, no señalan la puntuación media en el cuestionario PHQ-9, por lo que no podemos comparar

datos, pero podemos destacar que predomina la depresión leve (38,5%), mientras que en nuestra muestra predomina la depresión mínima o ausente.

En el estudio transversal de Hasan *et al*<sup>141</sup>, llevado a cabo en Bangladesh con 237 pacientes la prevalencia global de ansiedad y depresión fue del 55,7% y 87,3%, respectivamente. La puntuación media del GAD-7 fue de  $5,79 \pm 4,95$  y la puntuación media del PHQ-9 fue de  $5,64 \pm 5,15$ . Entre los pacientes depresivos predominan con el 38,4% la depresión leve y con el 32,1% la depresión moderada. Asimismo, el 37,1%, el 10,5% y el 8% presentaron niveles de ansiedad leve, moderado y severo, respectivamente. Si lo comparamos con nuestros datos, nuestra puntuación media en ambas escalas es inferior y por otro lado, en nuestro estudio no predomina la depresión leve sino la mínima o ausente pero sí coincidimos en el predominio de la ansiedad leve.

En la encuesta de Tabacof *et al*<sup>107</sup>, realizada a 156 pacientes, el 19% obtuvieron una puntuación de 10 o más en el GAD-7, lo que indica un posible trastorno de ansiedad. No obstante, al no incluir ni en el estudio ni en material suplementario la puntuación media, no podemos comparar con nuestro estudio.

### **g) Realizar una evaluación de las secuelas cognitivas.**

La detección de déficits cognitivos en actividades de la vida diaria es un tema de creciente interés en la investigación neuropsicológica y ocupacional. En los últimos años se ha evidenciado cómo el uso de cuestionarios autoinformados sobre sintomatología cognitiva, emocional y del comportamiento en la vida diaria resulta un complemento imprescindible en la evaluación neuropsicológica.

De manera general, el 4% de los pacientes de Taquet *et al*<sup>106,128</sup>, presentaron deterioro cognitivo de 3 a 6 meses tras la infección aguda.

Con respecto a la escala MoCA, la puntuación media global que hemos obtenido es de  $25,76 \pm 3,85$ . Coincidimos con estudios como el de Stephen J. Ferrando *et al*<sup>139</sup>, que incluyó 75 pacientes cuya puntuación en MoCA fue de  $25,7 \pm 2,7$ , y concluyen que es una buena herramienta para la evolución de síntomas neurocognitivos en el PASC. En el

estudio de Sean Lynch *et al*<sup>142</sup>, que incluyó 60 participantes, obtuvieron una puntuación media de 26,1 en el MoCA, con aproximadamente un tercio de la evaluación por debajo de la puntuación límite de 26. En el estudio de Jacqueline E. Shanley *et al*<sup>143</sup>, los 19 participantes obtuvieron una puntuación en el MoCA de  $28 \pm 2$ .

En la revisión de Lily Brown *et al*<sup>144</sup>, con 297 pacientes, el 17 % obtuvo una puntuación de deterioro cognitivo (MoCA <18 puntos), y el 61 % refirieron preocupaciones sobre su memoria. En dicho estudio, los análisis revelaron que la gravedad de los síntomas de depresión se asoció significativamente con la gravedad del deterioro cognitivo entre los pacientes con PASC. No obstante, no indican la puntuación media para poder comparar.

El ISP evalúa síntomas de mal funcionamiento prefrontal en la vida diaria. En nuestro estudio evaluamos la afectación cognitiva mediante la escala ISP con una puntuación global de  $40,97 \pm 32,92\%$ ; llama la atención que los varones puntúan más en problemas en el control atencional y las mujeres obtienen puntuaciones mayores en problemas en el control ejecutivo. Dicha escala ha sido ampliamente utilizada en España<sup>145</sup>, así como en otros países de habla hispana. El desafío es validar una versión en inglés y probablemente este hecho ha condicionado que no encontremos ningún estudio que lo haya relacionado con el SARS-CoV-2 ni con el PASC, dando lugar a que nuestro estudio sea el primero en habla hispana en evaluarlo<sup>145</sup>.

---

## 7. LIMITACIONES

---

# LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Las limitaciones inherentes a nuestro estudio incluyen la siguientes:

La muestra está constituida fundamentalmente por pacientes valorados en Medicina Interna en HCUVA. Por ello, aquellos que no fueron diagnosticados, ingresados o derivados a nuestro centro, no han sido incluidos en nuestra cohorte, lo que podría incurrir en un sesgo de selección.

Al tratarse de un estudio observacional, algunos antecedentes personales y clínicos de los pacientes fue obtenida en base a la información de las historias clínicas, por lo que podrían existir algunos sesgos inherentes de recogida. Este es el caso del registro del IMC y el hábito tabáquico.

Respecto al cuestionario integral, al tener carácter voluntario y presencial, un número de pacientes a pesar de cumplir criterios de PASC, rechazaron realizarlo por motivos personales o por dificultad para poder acudir a la consulta.

Nuestro estudio presenta diversas fortalezas:

En nuestro estudio hemos intentado controlar los factores de confusión descartando pacientes cuyas secuelas o situación basal previa pudiera dificultar el determinar si los síntomas son por progresión de su patología basal o debidos a la infección por SARS-CoV-2.

Se ha evaluado una importante muestra de pacientes en un hospital de tercer nivel que incluye tanto pacientes ingresados como ambulatorios en práctica clínica real, por lo que consideramos que su validez en nuestro entorno es elevada. Hemos evaluado un gran número de pacientes hospitalizados susceptibles de presentar PASC, con un periodo de seguimiento amplio.

El cuestionario integral fue realizado por la investigadora principal, con el propósito de evitar un sesgo de medición.

Y finalmente, disponemos de grupo control que permite evaluar determinadas condiciones predisponentes.

---

## 8. CONCLUSIONES

---

# CONCLUSIONES

1. La prevalencia de PASC en nuestra muestra ha sido de 105 de un total de 404 pacientes (26%).
2. En los pacientes que cumplen criterios de PASC (n = 105), predominan las mujeres (n = 64; 61%) con una media etaria inferior (51,30 +/- 12,39 años), en su mayoría de nacionalidad española (n = 92; 87,6%) con menor IMC (media 23,53 +/- 6,63), menos frecuencia de FRCV y menor índice de Charlson (media 1,18 +/- 1,41) respecto al grupo no PASC o a la muestra inicial de 404 pacientes.
3. Los síntomas referidos por los pacientes con más frecuencia han sido la astenia, disnea, mialgias, embotamiento mental y las artralgias, con tendencia a la mejoría a lo largo del tiempo. Existe cierta fluctuación de los síntomas, como las alteraciones cutáneas que no están presentes al inicio del PASC y aparecen en una fase más tardía.
4. Los factores dependientes del paciente asociados a la presencia de PASC fueron ser mujer, edad media de 51,30 años  $\pm$  12,39, no tener hipertensión arterial (OR 2,17), no estar vacunado contra el SARS-CoV-2 (OR 3,04) y índice de Charlson de  $1,18 \pm 1,41$ .
5. Los factores dependientes de la gravedad de la infección asociados a la presencia de PASC fueron el ingreso hospitalario (Odds ratio 9,99) y una puntuación en la escala de Brixia ( $4,08 \pm 3,73$ ) y en la OMS ( $3,28 \pm 0,90$ ) más favorables en comparación con los pacientes que no presentan PASC.
6. Los pacientes con PASC en nuestra cohorte presentan afectación en su calidad de vida relacionada con la salud en diferentes ámbitos: la mayoría presenta una afectación de grado 1 o 2 en la escala mMRC, concretamente el 36,8% de los pacientes padecen disnea al subir cuestas y el 23,7% al seguir el ritmo de personas de su misma edad; en la escala Euroqol predominan el dolor/malestar (73,7%) y la dificultad en la movilidad (55,2%), con una puntuación media en el EQ-EVA de  $5,38 \pm 1,915$ ; finalmente, la media de PCFS fue de  $1,58 \pm 1,13$ , lo que indica limitaciones en sus actividades cotidianas e implica reducir o evitar actividades para eludir los síntomas.
7. En cuanto a la afectación psicológica de los pacientes PASC evaluados en el cuestionario integral, obtuvimos una puntuación media en la escala GAD-7 de

ansiedad de 7,18 +/- 5,30, en la que 24 pacientes (63,2%) presentaron ansiedad a distintos niveles con predominio del grado leve 34,2%. En la escala de depresión PHQ-9 se obtuvo una puntuación media de 7,87 +/- 6,235, con 14 pacientes (36,8%) que cumplen criterios de depresión mínima o ausente y 10 pacientes (26,3%) con depresión leve.

8. Respecto a la evaluación neurológica, los pacientes que referían alteraciones cognitivas han presentado una mayor puntuación en ISP (es decir, más síntomas prefrontales auto informados). En dicha escala observamos que los varones presentan más problemas en el control atencional, motivacional, en el control de la conducta emocional y social, mientras que las mujeres los presentan en el control ejecutivo. La puntuación media global de la escala MoCA fue de 25,76 +/- 3,845, siendo inferior a la normalidad en 14 pacientes (36,8%) y con predominado de la afectación en el área atencional.

## COLORARIOS

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus de RNA monocadenario capaz de evadir la acción inmune del huésped permitiendo la replicación y el daño tisular. Desencadena una gran cascada inflamatoria y produce una enfermedad multisistémica que ha tenido un impacto global debido a su capacidad de propagación rápida y su tasa de mortalidad.

Si bien la etiología de la infección aguda es clara, no lo es para el caso de la sintomatología persistente habiendo en la actualidad diversas hipótesis. La comprensión de la fisiopatología del PASC es importante para predecir, prevenir y tratar las consecuencias a largo plazo de SARS-CoV-2.

En la literatura se ha evidenciado que las pruebas de imagen normales macroscópicamente (sobre todo evaluado en neuroimagen), no descartan cambios estructurales, por lo las discrepancias entre los síntomas y las mediciones objetivas no deberían hacernos dudar del PASC, sino impulsar aún más nuestros esfuerzos de investigación.

Es importante señalar que el uso de escalas clínicas, neurológicas y funcionales estandarizadas es fundamental para la evaluación inicial y el seguimiento de los pacientes.

Finalmente, el PASC puede ser una enfermedad incapacitante dando lugar a limitaciones físicas, secuelas neuropsiquiátricas, secuelas socioeconómicas y afectación de la funcionalidad de los individuos. Por ello, es necesaria una valoración multidisciplinar de las secuelas, planificar las terapias de rehabilitación, fortalecer los servicios de salud mental, los recursos comunitarios y los grupos de apoyo informales.

---

## 9. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Wang LF, Cowled C. Bats and Viruses: A New Frontier of Emerging Infectious Diseases. First Edition. Australia: Wiley-Blackwell; 2015. Pag 30-31.
2. RJ de Groot , SC Baker , RS Baric , CS Brown , C. Drosten , L. Enjuanes , RAM Fouchier , M. Galiano , AE Gorbalenya , ZA Memish , S. Perlman , LLM Poon , EJ Snijder , GM Stephens , PCY Woo , AM Zaki , M. Zambon, J. Ziebuhr Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV): anuncio del grupo de estudio del coronavirus J. Virol. , 87 ( 2013 ) , págs. 7790 - 7792.
3. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. Vol. 85, Infection, Genetics and Evolution. Elsevier B.V.; 2020.
4. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, Wan EY. Long-term complications of COVID-19. Am J Physiol Cell Physiol. 2022 Jan 1;322(1):C1-C11. doi: 10.1152/ajpcell.00375.2021. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34817268; PMCID: PMC8721906.
5. Who coronavirus Dashboard. [Internet]. [Citado 19 de febrero de 2024]. Recuperado a partir de: covid19.who.int.
6. <https://www.worldometers.info/coronavirus/country/spain/>.
7. Johns Hopkins [Internet]. US: Universidad Johns Hopkins; [Citado 14 de Febrero de 2023]. Recuperado a partir de: <https://coronavirus.jhu.edu/>.
8. Coronavirus Roylab stats [Internet]. [Citado 14 de febrero de 2023]. Recuperado a partir de: <http://https://roylabstats.com/> <https://www.youtube.com/watch?v=NMre6IAAAiU>.
9. Chowdhury A, Sajid M, Jahan N, Adelusi TI, Maitra P, Yin G, Wu X, Gao Y WS. A secondary approach with conventional medicines and supplements to recuperate current COVID-19 status. Biomed Pharmacother. 142:111956.
10. Toor SM, Saleh R, Sasidharan Nair V, Taha RZ, Elkord E. T-cell responses and therapies against SARS-CoV-2 infection. Vol. 162, Immunology. Blackwell Publishing Ltd; 2021. p. 30–43.
11. Chetta M, Rosati A, Marzullo L, Tarsitano M, Bukvic N. A SARS-CoV-2 host infection model network based on genomic human Transcription Factors (TFs) depletion. Heliyon. 2020 Oct;6(10):e05010. doi: 10.1016/j.heliyon.2020.e05010. Epub 2020 Sep 19. PMID: 3298.
12. Temmam, S., Vongphayloth, K., Baquero, E. et al. Bat coronaviruses related to SARS-CoV-2 and infectious for human cells. Nature; 2022. 604, 330–336.
13. Ortiz, Edgar Iván; Herrera, Enrique; De La Torre, Alejandro. Coronavirus (COVID 19) infection in pregnancy. Colombia médica, 2020, vol. 51, no 2.
14. Actualización de la situación epidemiológica de las variantes de SARS-CoV-2 en España [Internet]. Available from:

<https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Integrac>

15. Wang Q, Iketani S, Li Z, Liu L, Guo Y, Huang Y, Bowen AD, Liu M, Wang M, Yu J, Valdez R, Lauring AS, Sheng Z, Wang HH, Gordon A, Liu L, Ho DD. Alarming antibody evasion properties of rising SARS-CoV-2 BQ and XBB subvariants. *Cell*. 2023 Jan 19;186(2):279-2.
16. Sharma T GBCP. Distinctive Features of the XBB.1.5 and XBB.1.16 Spike Protein Receptor-Binding Domains and Their Roles in Conformational Changes and Angiotensin-Converting Enzyme 2 Binding. *Int J Mol Sci*. 2023 Aug 9;24(16):12586. doi: 10.3390/ijms241612586. PMID: 37628766; PMCID: PMC10454900.
17. Yang S YXYJFSWYAWPWJLJYLNWXJWYSFJRWCY. Fast evolution of SARS-CoV-2 BA.2.86 to JN.1 under heavy immune pressure. *Lancet Infect Dis*. 2024 Feb;24(2):e70-e72. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00744-2. Epub 2023 Dec 15. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2024 Jan 3;: PMID: 38109919.
18. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106(14):5871-6.
19. Jesuthasan A, Massey F, Manji H, Zandi MS, Wiethoff S. Emerging potential mechanisms and predispositions to the neurological manifestations of COVID-19. *J Neurol Sci*. 2020;(January):428:117608.
20. Peacock TP, Brown JC, Zhou J, Thakur N, Sukhova K, Newman J, et al. The altered entry pathway and antigenic distance of the SARS-CoV-2 Omicron variant map to separate domains of spike protein. *bioRxiv*. 2022;12.31:474-653.
21. Thaweethai T JSKELELBMG et al. . RECOVER Consortium. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *JAMA*. 2023 Jun 13;329(22):1934-1946. doi: 10.1001/jama.2023.8823. PMID: 37278994; PMCID: PMC10214179.
22. Peacock TP, Brown JC, Zhou J, Thakur N, Newman J, Kugathasan R, et al. The SARS-CoV-2 variant, Omicron, shows rapid replication in human primary nasal epithelial cultures and efficiently uses the endosomal route of entry. *bioRxiv* [Internet]. 2022;2021.12.31.474653. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.31.474653v1%0Ahttps://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.12.31.474653v1.abstract>
23. Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Aportaciones de esta actualización [Internet]. INFORMACIÓN CIENTÍFICA-TÉCNICA Transmisión de SARS-CoV-2 Actualización, 7 de mayo 2021; 2021 [cited 2022 Mar 4]. Available from: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210507\\_TRANSMISION.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20210507_TRANSMISION.pdf)

24. Jarrott B, Head R, Pringle KG, Lumbers ER, Martin JH. "LONG COVID"—A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(1):1–10.
25. Orenes-Piñero E, Navas-Carrillo D, Moreno-Docón A, Ortega-García JA, Torres-Cantero AM, García-Vázquez E, et al. Confirmation of SARS-CoV-2 airborne dissemination indoors using "COVID-19 traps." *Journal of Infection*. 2022;
26. . Orenes-Piñero E, Baño F, Navas-Carrillo D, Moreno-Docón A, Marín JM, Misiego R, et al. Evidences of SARS-CoV-2 virus air transmission indoors using several untouched surfaces: a pilot study. *Sci Total Environ* 2021;751:142317. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.142317.
27. Barrera E. *Fisiopatología de la COVID-19 en diferentes órganos y sistemas*. 1ª. Elsevier; 2022. Capítulo 2. Pág. 10.
28. Liao M, Liu Y, Yuan J, Wen Y, Xu G, Zhao J, et al Paisaje unicelular de células inmunes broncoalveolares en pacientes con COVID-19 . *Nat Med*. 2020; 26 ( 6 ): 842–4.
29. Libby P, Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J*. 2020;41(32):3038–44.
30. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Jan;13:204062232210768.
31. Tsatsakis A, Calina D, Falzone L, et al. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: an integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food Chem Toxicol* 2020; 146: 111769.
32. Chilazi M, Duffy EY, Thakkar A, Michos ED. COVID y enfermedad cardiovascular: lo que sabemos en 2021. *Curr Atheroscler Rep*. 2021 13 de mayo; 23 (7): 37.
33. Ruggeri RM, Campennì A, Deandreis D, Siracusa M, Tozzoli R, Petranović Ovčariček P, et al. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Rev Clin Immunol* [Internet]. 2021;17(7):737–59. Available from: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2021.1932467>
34. M. S. Taste Dysfunction and Long COVID-19. *Front Cell Infect Microbiol* [Internet]. 14:11:716563. Available from: doi: 10.3389/fcimb.2021.716563. PMID: 34336725; PMCID: PMC8317431.
35. Ayres JS. A metabolic handbook for the COVID-19 pandemic. *Nat Metab*. 2020 Jul;2(7):572-585. doi: 10.1038/s42255-020-0237-2. Epub 2020 Jun 30. PMID: 32694793; PMCID: PMC7325641.
36. World Health Organization . 2020. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 46.

37. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021 Sep 1;18(9).
38. CDC. Post-COVID Conditions. Updated Sept. 16, 2021. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>.
39. OMS. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus.COVID-19: Clinical care.6 October 2021. [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1).
40. Lledó GM, Sellares J, Brotons C, Sans M, Antón JD, Blanco J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome: a new tsunami requiring a universal case definition. *Clinical Microbiology and Infection.* 2022;28(3):315–8.
41. Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, Harkins MS, Hong E, Alaouieh DA, Mansueto G DAATNM of PAS of SC 2 infection. *CNNRep* 2021 J 28;21(9):44. doi: 10. 1007/s11910 021 01130 1. P 34181102; PP.
42. Nikolich JŽ, Rosen CJ. Toward Comprehensive Care for Long Covid. *N Engl J Med.* 2023;388(23):2113-2115. doi:10.1056/NEJMp2304550.
43. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? Vol. 133, *Polish Archives of Internal Medicine. Medycyna Praktyczna Cholerzyn;* 2023.
44. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med.* 2021 Jan 1;268.
45. Perego E, Callard F, Stras L, Melville-Jóhannesson B, Pope R, Alwan NA. Why the Patient-Made Term “Long Covid” is needed. *Wellcome Open Res.* 2020 Sep 24;5:224.
46. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J.* 2022 Mar 14;43(11):1157-1172. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031. PMID: 35176758; PMCID: PMC8903393.
47. P. Garner For 7 Weeks I Have Been through a Roller Coaster of Ill Health, Extreme Emotions, and Utter Exhaustion. *The BMJ.* Available from: (2020) Accessed 31 July 2020 <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-people-who-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-and-cope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms/>.
48. U.S. Department of Health Human Services. Guidance on “Long COVID” as a Disability Under the ADA, Section 504, and Section 1557.. July 26, 2021. [https://www.ada.gov/long\\_covid\\_joint\\_guidance.pdf](https://www.ada.gov/long_covid_joint_guidance.pdf).

49. Glynne P, Tahmasebi N, Gant V GRLC following mild SC 2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. *JIMed* 2022 J 67. doi: 10.1136/jim.2021.002051. E 2021 O 5. P 34611034; PP.
50. Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective — a narrative review. Vol. 41, *Clinical Rheumatology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 337–48.
51. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol*. 2022 Feb;23(2):194-202. doi: 10.1038/s41590-021-01104-y. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35105985; PMCID: PMC9127978.
52. Brüssow H TKC 19: long covid and its societal consequences. *EMicrobiol* 2021 A 4091. doi: 10.1111/1462.2920.15634. E 2021 J 22. P 34110078.
53. Topol E.J. COVID Immune Responses Explained. Medscape. 2020; Disclosures. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/933621> .
54. Peluso MJ, Deeks SG. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. *Trends Immunol*. 2022 Apr;43(4):268-270. doi: 10.1016/j.it.2022.02.008. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35272932; PMCID: PMC8901423.
55. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022 Mar 14;43(11):1157-1172. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031. PMID: 35176758; PMCID: PMC8903393.
56. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022 Mar 11;375(6585):1122-1127. doi: 10.1126/science.abm8108. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35271343.
57. Schmidt C. COVID-19 long haulers. Vol. 39, *Nature biotechnology*. NLM (Medline); 2021. p. 908–13.
58. Peramo-Álvarez FP, López-Zúñiga MÁ, López-Ruz MÁ. Medical sequels of COVID-19. Vol. 157, *Medicina Clinica*. Ediciones Doyma, S.L.; 2021. p. 388–94.
59. Pretorius E, Vlok M, Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Steenkamp J, et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol*. 2021 Dec 1;20(1).
60. Zuo T, Wu X, Wen W, Lan P. Gut Microbiome Alterations in COVID-19. *Genomics Proteomics Bioinformatics* [Internet]. 2021;19(5):679–88. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.gpb.2021.09.004>
61. Norouzi Masir M, Shirvaliloo M. Symptomatology and microbiology of the gastrointestinal tract in post-COVID conditions. *JGH Open*. 2022;6(10):667–76.
62. Madewell ZJ, Yang Y, Jr IML, Halloran ME, Dean NE. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. *medRxiv*. 2020;(165):1–13.

63. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021;11(1):1–12. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
64. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al (2021) Más de 50 efectos a largo plazo de COVID-19: una revisión sistemática y metanálisis. 2021; .01.27.21250617. Publicado el 30 de enero de 2021. 10.1101/2021.01.27.21250617.
65. Soares MN, Eggelbusch M, Naddaf E, Gerrits KHL, van der Schaaf M, van den Borst B, et al. Skeletal muscle alterations in patients with acute Covid-19 and post-acute sequelae of Covid-19. Vol. 13, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. John Wiley and Sons Inc; 2022. p. 11–22.
66. Piotrowicz K, Gąsowski J, Michel JP, Veronese N. Post-COVID-19 acute sarcopenia: physiopathology and management. Vol. 33, *Aging Clinical and Experimental Research*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021. p. 2887–98.
67. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, Primus-de Jong C, Cleemput I, Van den Heede K. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):1473-1487. doi: 10.108.
68. Sathish T, Anton MC, Sivakumar T. New-onset diabetes in “long COVID.” *J Diabetes*. 2021;13(8):693–4.
69. Ramadan MS, Bertolino L, Zampino R, Durante-Mangoni E, Iossa D, Ursi MP, et al. Cardiac sequelae after coronavirus disease 2019 recovery: a systematic review. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(9):1250–61.
70. Gómez Herrero H GAÁGBCGPVFI. Residual lesions on chest-Xray after SARS-CoV-2 pneumonia: Identification of risk factors. *Med Clin (Barc)*. 2022 May 13;158(9):418-421. English, Spanish. doi: 10.1016/j.medcli.2021.04.001. Epub 2021 May 6. PMID: 34059358; PMCID: PMC8101868.
71. Thomas M, Price OJ, Hull JH. Pulmonary function and COVID-19. *Curr Opin Physiol*. 2021;21:29-35.
72. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2. Epub 2023 Jan 13. Erratum in: *Nat Rev Microbiol*. 2023 Jun;21(6):408.
73. Tudoran C, Tudoran M, Pop GN, Giurgi-Onocu C, Cut TG, Lazureanu VE, et al. Associations between the Severity of the Post-Acute COVID-19 Syndrome and Echocardiographic Abnormalities in Previously Healthy Outpatients Following Infection with SARS-CoV-2. 2021; Available from: <https://doi.org/10.3390/biology10060469>
74. Wisnivesky JP, Govindarajulu U, Bagiella E, Goswami R, Kale M, Campbell KN, Meliambro K, Chen Z, Aberg JA, Lin JJ. Association of Vaccination with the Persistence of

- Post-COVID Symptoms. *J Gen Intern Med.* 2022 May;37(7):1748-1753. doi: 10.1007/s11606-022-.
75. Storz MA. Lifestyle Adjustments in Long-COVID Management: Potential Benefits of Plant-Based Diets. *Curr Nutr Rep.* 2021 Dec;10(4):352-363. doi: 10.1007/s13668-021-00369-x. Epub 2021 Sep 10. PMID: 34506003; PMCID: PMC8429479.
  76. Facente SN, Reiersen AM, Lenze EJ, Boulware DR, Klausner JD. Fluvoxamine for the Early Treatment of SARS-CoV-2 Infection: A Review of Current Evidence. *Drugs* [Internet]. 2021;81(18):2081–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40265-021-01636-5>
  77. Barreara E. Seguimiento del paciente post-COVID. In: Elsevier, editor. *Fisiopatología de la COVID-19 en diferentes órganos y sistemas.* 2022. p. 9.
  78. O’Byrne L, Webster KE, MacKeith S, Philpott C, Hopkins C, Burton MJ. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2022;2022(9).
  79. PHOSP-COVID [Internet]. Available from: <https://www.phosp.org>.
  80. Long Covid Support [Internet]. Available from: <https://www.longcovid.org/>
  81. Long Covid Support Kids. Available from: <https://es.longcovidkids.org/>
  82. c19recoveryawarenes. Available from: <https://www.c19recoveryawareness.com/>
  83. Researching COVID to Enhance Recovery [Internet]. Available from: <https://recovercovid.org>
  84. Heal Covid [Internet]. Available from: <https://www.cuh.nhs.uk/news/national-drug-trial-to-prevent-deaths-after-covid-patients-leave-hospital>
  85. Elisabeth Mahas. Covid-19: What do we know about “long covid”? *BMJ* 2020; 370:2815.
  86. Berenguera A, Jacques-Aviñó C, Medina-Perucha L PD. Long term consequences of COVID-19. *Eur J Intern Med.* 2021 Oct;92:34-35. doi: 10.1016/j.ejim.2021.08.022. Epub 2021 Sep 2. PMID: 34509350; PMCID: PMC8410511.
  87. COVID-19 SUPPORT GROUP [Internet]. Available from: <https://www.wearebodypolitic.com/covid-19>
  88. Long Covid SOS. Available from: <https://www.longcovidsos.org/film>
  89. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.: A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383.

90. Rubio-Rivas, M., Mora-Luján, J.M., Formiga, F. et al. WHO Ordinal Scale and Inflammation Risk Categories in COVID-19. Comparative Study of the Severity Scales. *J GEN INTERN MED* 37, 1980–1987 (2022). <https://doi.org/10.1007/s11606-022-07511-7>.
91. Borghesi A, Maroldi R. COVID-19 outbreak in Italy: experimental chest X-ray scoring system for quantifying and monitoring disease progression. *Radiol Med*. 2020 May;125(5):509-513. doi: 10.1007/s11547-020-01200-3. Epub 2020 May 1. PMID: 32358689; PMCID: PM.
92. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988 Mar; 93(3):580-6.
93. M. Herdman, X. Badia, S. Berra. El EuroQol-5D: una alternativa sencilla para la medición de la calidad de vida relacionada con la salud en atención primaria. Cuestionario de atención primaria. 2001; Vol. 28. Núm. 6. páginas 425-430.
94. K. Kroenke, R.L. Spitzer, J.B. Williams. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J. Gen. Intern. Med.*, 16 (9) (2001), pp. 606-613.
95. R.L. Spitzer, K. Kroenke, J.B. Williams, B. Löwe. A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Arch. Intern. Med.*, 166 (10) (2006), pp. 1092-1097.
96. Ruiz-Sánchez de León JM, Pedrero-Pérez EJ, Lozoya-Delgado P, Llanero-Luque M, Rojo-Mota G, Puerta-García C. Inventario de síntomas prefrontales para la evaluación clínica de las adicciones en la vida diaria: proceso de creación y propiedades psicométricas [Prefrontal Symptoms Inventory for clinical evaluation of addictions in everyday life: development process and psychometric properties]. *Rev Neurol*. 2012 Jun 1;54(11):649-63. Spanish. PMID: 22627746.
97. Nasreddine Z: Evaluación cognitiva de Montreal (MoCA), 2019. Disponible en: [www.mocatest.org](http://www.mocatest.org)
98. Frederikus A. Klok, Gudula J.A.M. Boon, Stefano Barco, Matthias Endres, J.J. Miranda Geelhoed, Samuel Knauss, Spencer A. et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. 2020 Jul.
99. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(2):e210830. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.0830.
100. Han JH, Womack KN, Tenforde MW, Files DC, Gibbs KW, Shapiro NI, Prekker ME, Erickson HL, Steingrub JS, Qadir N, Khan A, Hough CL, Johnson NJ, Ely EW, Rice TW, Casey JD, Lindsell CJ, Gong MN, Srinivasan V, Lewis NM, Patel MM SW. Influenza and Other Viruses in the Acutely Ill (IVY) Network. Associations between persistent symptoms after mild COVID-19 and long-term health status, quality of life, and psychological distress. *Influenza Other Respir Viruses*. 2021;16(4):680-.

101. O'Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2023 Jan 1;55.
102. Alkwai HM, Khalifa AM, Ahmed AM, Alnajib AM, Alshammari KA, Alrashidi MM AHG. Persistence of COVID-19 symptoms beyond 3 months and the delayed return to the usual state of health in Saudi Arabia: A cross-sectional study. *SAGE Open Med*. 2022 Oct 8;10:20503121221129918. doi: 10.1177/20503121221129918. PMID: 36226231; PMCID: PMC954845.
103. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, Barzegar Z, Kabiri M, Zeraatpisheh Z, Farjoud-Kouhanjani M, Jafari A, Sasannia S, Ashrafi S, Nazeri M, Nasiri S, Shahisavandi M. Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol*. 2022 Mar;94(3):979-984. doi: 10.1002/jmv.27404. Epub 2021 Oct 24. PMID: 34672377; PMCID: PMC8662118.
104. Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, Barbanotti D, Castoldi R, Mulè G, Augello M, Mondatore D, Allegrini M, Cona A, Tesoro D, Tagliaferri G, Viganò O, Suardi E, Tincati C, Beringheli T, Varisco B, Battistini CL, Piscopo K, Vegni E, Tavelli A, Terzoni S, Marchetti G, Monforte AD. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Apr;28(4):611.e9-611.e16. doi: 10.1016/j.cmi.2021.11.002. Epub 2021 Nov 9. PMID: 34763058; PMCID: PMC8575536.
105. Evans RA, McAuley H, Harrison EM, Shikotra A, Singapuri A, Sereno M, Elneima O, et al. PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021 Nov;9(11):1275-1287. doi: 10.1016/S2213-2600(21)00383-0. Epub 2021 Oct 7. Erratum in: *Lancet Respir Med*. 2022 Jan;10(1):e9. PMID: 34627560; PMCID: PMC8497028.
106. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021 Sep 28;18(9):e1003773. doi: 10.1371/journal.pmed.1003773. PMID: 34582441; PMCID: PMC8478214.
107. Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, Cortes M, Kontorovich A, McCarthy D, Rizk D, Rozanski G, Breyman E, Nasr L, Kellner C, Herrera JE PD. Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2022 Jan 1;101(1):48-52. doi: 10.1097/PHM.0000000000001910. PMID: 34686631; PMCID: PMC8667685.
108. Orrù G, Bertelloni D, Diolaiuti F, Mucci F, Di Giuseppe M, Biella M, Gemignani A, Ciacchini R, Conversano C. Long-COVID Syndrome? A Study on the Persistence of Neurological, Psychological and Physiological Symptoms. *Healthcare (Basel)*. 2021 May 13;9(5):57.
109. Pretorius E, Venter C, Laubscher GJ, Kotze MJ, Oladejo SO, Watson LR, et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in

- individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Dec 1;21(1).
110. Goërtz YMJ VHMDJVAMRMFHW SBCPRFF van LNHBSYVH van 't HAJDSMA. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020. PMID: 33257910; PMCID: PMC7491255.
  111. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):881-895.e20. doi: 10.1016/j.cell.2022.01.014. Epub 2022 Jan 25. PMID: 35216672; PMCID: PMC8786632. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):881-895.e20.
  112. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. Vol. 81, *Journal of Infection*. W.B. Saunders Ltd; 2020. p. e4–6.
  113. Patel UK, Mehta N, Patel A, Patel N, Ortiz JF, Khurana M, et al. Long-Term Neurological Sequelae Among Severe COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus*. 2022 Sep 28;
  114. Blitshteyn S, Whiteson JH, Abramoff B, Azola A, Bartels MN, Bhavaraju-Sanka R, et al. Multi-disciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of autonomic dysfunction in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *PM and R*. 2022 Oct 1;14(10):1270–91.
  115. Bisaccia G, Ricci F, Recce V, Serio A, Iannetti G, Chahal AA, et al. Post-acute sequelae of covid-19 and cardiovascular autonomic dysfunction: What do we know? Vol. 8, *Journal of Cardiovascular Development and Disease*. MDPI; 2021.
  116. Peluso MJ KJLS, GSDMMS, DMSMHR, TV, et al. Implementación rápida de una cohorte para el estudio de secuelas posagudas de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19. *medRxiv*. 2021 doi: 10.1101/2021.03.11.21252311.
  117. Sigfrid L. DTPE, JEOP, LWGA, BC, LDMJ, et al. Covid prolongado en adultos dados de alta de hospitales del Reino Unido después de COVID-19: un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico que utiliza el Protocolo de caracterización clínica de la OMS de ISARIC. *medRxiv*. 2021 doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100186.
  118. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: Results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021 Apr 1;76(4):399–401.
  119. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufiles E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Feb 1;27(2):258–63.

120. Zacharias H, Dubey S, Koduri G, D’Cruz D. Rheumatological complications of Covid 19. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2021;20(9):102883. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102883>
121. Petersen MS, Kristiansen F, Dahl Hanusson K, Danielsen ME, Steig BÁ, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands-a longitudinal study among non-hospitalized patients.
122. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021 Jan 1;27(1):89–95.
123. McMahon DE, Gallman AE, Hruza GJ, Rosenbach M, Lipoff JB, Desai SR, French LE, Lim H, Cyster JG, Fox LP, Fassett MS, Freeman EE. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *Lancet Infect Dis*. 2021 Mar;21(3):313-314. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30986-5. Epub 2021 Jan 15. PMID: 33460566; PMCID: PMC7836995.
124. Ică OM, Mitroi G, Ianoși SL, Tutunaru CV, Leru PM, Matei D, et al. Defining the short-term and long-term skin manifestations of COVID-19: insights after more than three years of the pandemic. Vol. 64, *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. Publishing House of the Romanian Academy; 2023. p. 291–304.
125. Chularojanamontri L TPRCHSPOPWKK. New-onset and exacerbated skin diseases after COVID-19 infection: a systematic review. *J Dermatol*, 2022, 49(11):e419– e421. <https://doi.org/10.1111/1346-8138.16501> PMID: 35775731 PMCID: PMC9349745.
126. Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 – A systematic review. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2021;97(March):328–48. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.018>
127. Taquet M., Luciano S., Geddes JR HPA bidireccionales entre C 19 y trastorno psiquiátrico: estudios de cohortes retrospectivos de 62 354 casos de C 19 en los EEUU *Psiquiatría* 2021; 8 :130–140.
128. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al.. Resultados neurológicos y psiquiátricos a los 6 meses en 236 379 sobrevivientes de COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo utilizando registros de salud electrónicos . *Lancet Psiquiatría* 2021; 8 : 416–427.
129. Nopp S, Moik F, Klok FA, Gattinger D, Petrovic M, Vonbank K, Koczulla AR, Ay C, Zwick RH. Outpatient Pulmonary Rehabilitation in Patients with Long COVID Improves Exercise Capacity, Functional Status, Dyspnea, Fatigue, and Quality of Life. *Respiration*. 2022;101(6):593-601. doi: 10.1159/000522118. Epub 2022 Feb 24. PMID: 35203084; PMCID: PMC9059007.
130. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020 Nov 9;15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784. PMID: 33166287; PMCID: PMC7652254. *PLoS One*. 2020 Nov 1;15(11 November).

131. Tleyjeh IM, Saddik B, Ramakrishnan RK, AlSwaidan N, AlAnazi A, Alhazmi D, Aloufi A, AlSumait F, Berbari EF, Halwani R. Long term predictors of breathlessness, exercise intolerance, chronic fatigue and well-being in hospitalized patients with COVID-19: A cohort study with 4 months median follow-up. *J Infect Public Health*. 2022 Jan;15(1):21-28. doi: 10.1016/j.jiph.2021.11.016. Epub 2021 Nov 18. PMID: 34861604; PMCID: PMC8600938.
132. Garg M, Maralakunte M, Garg S, Dhooria S, Sehgal I, Bhalla AS, Vijayvergiya R, Grover S, Bhatia V, Jagia P, Bhalla A, Suri V, Goyal M, Agarwal R, Puri GD, Sandhu MS. The Conundrum of “Long-COVID-19”: A Narrative Review. *Int J Gen Med*. 2021 Jun 14;14:2491-.
133. Ceban F, Kulzhabayeva D, Rodrigues NB, Di Vincenzo JD, Gill H, Subramaniapillai M, et al. COVID-19 vaccination for the prevention and treatment of long COVID: A systematic review and meta-analysis. Vol. 111, *Brain, Behavior, and Immunity*. Academic Press Inc.; 2023. p. 211–29.
134. Alba GA, Ziehr DR, Rouvina JN, Hariri LP, Knipe RS, Medoff BD, Hibbert KA, Kowal A, Hoenstine C, Ginns LC, Lewis GD, Hardin CC. Exercise performance in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection compared to patients with unexplained dyspnea. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug 28;39:101066. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101066. PMID: 34476393; PMCID: PMC8401400.
135. Hamdy RM, Abdelaziz OH, Shamseldain HE, Eltrawy HH. Functional outcomes in post Covid-19 patients with persistent dyspnea: multidisciplinary approach. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2023 Jun;39(6):1115-1122. doi: 10.1007/s10554-023-02819-9. Epub 2023 Mar 6. PMID: 36879082; PMCID: PMC9988204.
136. Lam GY, Befus AD, Damant RW, et al. Exertional intolerance and dyspnea with preserved lung function: an emerging long COVID phenotype? *Respir Res*. 2021;22(1):1–4. doi: 10.1186/s12931-021-01814-9.
137. Daher A, Balfanz P, Cornelissen C, Müller A, Bergs I, Marx N, et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med [Internet]*. 2020;174(July):106197. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106197>
138. Taboada M MECARTPRRLSSYRANCVEOMCMSPT. Quality of life, functional status, and persistent symptoms after intensive care of COVID-19 patients. *Br J Anaesth*. 2021 Mar;126(3):e110-e113. doi: 10.1016/j.bja.2020.12.007. Epub 2020 Dec 10. PMID: 33413976; PMCID: PMC7833644.
139. Ferrando SJ, Lynch S, Ferrando N, Dornbush R, Shahar S, Klepacz L. Anxiety and posttraumatic stress in post-acute sequelae of COVID-19: prevalence, characteristics, comorbidity, and clinical correlates. *Front Psychiatry*. 2023;14.

140. Jafri MR, Zaheer A, Fatima S, Saleem T, Sohail A. Mental health status of COVID-19 survivors: a cross sectional study. *Virology* [Internet]. 2022;19(1):1–5. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12985-021-01729-3>
141. Hasan MJ, Tabssum T, Ambia NE, Zaman MS, Rahman M, Khan AS. Mental Health of the COVID-19 Patients in Bangladesh. *Mymensingh Med J*. 2021 Jan;30(1):189-195. PMID: 33397873.
142. Lynch S FSDRSSAKL. Screening for brain fog: Is the montreal cognitive assessment an effective screening tool for neurocognitive complaints post-COVID-19? *Gen Hosp Psychiatry*. 2022 Sep-Oct;78:80-86. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2022.07.013. Epub 2022 Jul 30. PMID: 35930974; PMCID: PMC9359801.
143. Shanley JE, Valenciano AF, Timmons G, Miner AE, Kakarla V, Rempe T, et al. Longitudinal evaluation of neurologic-post acute sequelae SARS-CoV-2 infection symptoms. *Ann Clin Transl Neurol*. 2022 Jul 1;9(7):995–1010.
144. Brown LA, Ballentine E, Zhu Y, McGinley EL, Pezzin L, Abramoff B. The unique contribution of depression to cognitive impairment in Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Brain Behav Immun Health*. 2022 Jul;22:100460. doi: 10.1016/j.bbih.2022.100460.
145. Pedrero-Pérez EJ RS de LJM. Diez años del inventario de síntomas prefrontales (ISP). Una revisión sistemática [Ten years of the prefrontal symptoms inventory (PSI). A systematic review]. *Rev Neurol*. 2022 Aug 16;75(4):77-86. Spanish. doi: 10.33588/rn.7504.2022120. PMID: 35866532; PMCID: PMC10280713.

---

# 10. ANEXOS

---

## ANEXO 1. ENCUESTA

### ENCUESTA DE VALORACIÓN DE AFECTACIÓN POR SARS-CoV-2

#### Instrucciones

Tómese unos minutos para completar esta encuesta sobre el estado general de su salud. Valoramos sus comentarios y sus respuestas se mantendrán confidenciales. Gracias por su aporte.

#### Información clínica

|                     |   |                     |
|---------------------|---|---------------------|
| Nombre (Opcional)   | Fecha de diagnóstico o inicio de síntomas de SARS-CoV-2 | ( / / )             |
| Edad:               | ¿Estaba vacunado/a cuando presentó la infección?        | Si/No. Dosis: 1/2/3 |
| Género:             | ¿Ha precisado ingreso hospitalario?                     | Si/No.              |
| Peso:<br>Talla:     | ¿Ha precisado ingreso en UCI?                           | Si/No.              |
| País de nacimiento: |   |                     |

Marque con una X si tiene o toma medicación para las siguientes enfermedades.

|                      |                          |  |                          |
|----------------------|--------------------------|--|--------------------------|
| Diabetes             | <input type="checkbox"/> | Artritis reumatoide,                     | <input type="checkbox"/> |
| Hipertensión         | <input type="checkbox"/> | Enfermedad reumatológica o lupus         |                          |
| Colesterol           | <input type="checkbox"/> | Tabaco                                   | <input type="checkbox"/> |
| Insuficiencia renal  | <input type="checkbox"/> | Asma                                     | <input type="checkbox"/> |
| Hemodiálisis         | <input type="checkbox"/> | Enfermedad pulmonar crónica              | <input type="checkbox"/> |
| Tiroides             | <input type="checkbox"/> | Enfermedad hepática o cirrosis           | <input type="checkbox"/> |
| Ictus                | <input type="checkbox"/> | Trasplante (Especificar)                 | <input type="checkbox"/> |
| Infarto cardíaco     | <input type="checkbox"/> | (Renal/Hígado/Páncreas/ Pulmón/ corazón) |                          |
| Trombosis (TEP/TVP)  | <input type="checkbox"/> | Depresión                                | <input type="checkbox"/> |
| Cáncer (Especificar) | <input type="checkbox"/> | Otras (Especificar)                      |                          |
| Linfoma, leucemia    | <input type="checkbox"/> |  |                          |
| Inmunodepresión      | <input type="checkbox"/> |  |                          |

**SÍNTOMAS.** Marque con una X si presenta ACTUALMENTE los siguientes síntomas DEBIDO A la infección por SARS-CoV-2.

|                                    |                          |  |                          |
|------------------------------------|--------------------------|--|--------------------------|
| Fiebre                             | <input type="checkbox"/> | Picor o mucosidad nasal                            | <input type="checkbox"/> |
| Cansancio                          | <input type="checkbox"/> | Dolor muscular                                     | <input type="checkbox"/> |
| Tos (o aumento de su tos habitual) | <input type="checkbox"/> | Náuseas/vómitos                                    | <input type="checkbox"/> |
| Palpitaciones                      | <input type="checkbox"/> | Diarrea  | <input type="checkbox"/> |
| Sudoración                         | <input type="checkbox"/> | Cefalea  | <input type="checkbox"/> |
| Manchas en la piel                 | <input type="checkbox"/> | Embotamiento, problemas de memoria o concentración | <input type="checkbox"/> |
| Caída del pelo                     | <input type="checkbox"/> | Mareo  | <input type="checkbox"/> |
| Pérdida de gusto                   | <input type="checkbox"/> | Insomnio   | <input type="checkbox"/> |
| Alteración del olfato              | <input type="checkbox"/> | Otras (Especificar)                                | <input type="checkbox"/> |
| Malestar general                   | <input type="checkbox"/> | _____  |                          |

**Síntomas generales. Me he sentido falta de aire o dificultad para respirar. Elija una respuesta rodeando con un círculo.**

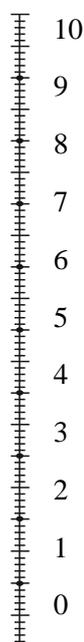
|                                 |  |                                |                           |   |
|---------------------------------|--|--------------------------------|---------------------------|---|
| <b>Con el ejercicio intenso</b> | Al subir una cuesta o ir rápido en llano | Caminando con gente de mi edad | A los 100 metros en llano | Al salir de casa, al vestirme o desvestirme |
|---------------------------------|--|--------------------------------|---------------------------|---|

**Síntomas generales. Elija una respuesta rodeando con un círculo.**

|   |                                 |                                      |                                      |
|---|---------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| <b>Movilidad.</b>   | No tengo problemas para caminar | Tengo algunos problemas para caminar | Tengo que estar en la cama           |
| <b>Cuidado personal</b>   | No tengo problemas              | Algunos problemas                    | Incapaz de realizar cuidado personal |
| <b>Actividades cotidianas (Trabajar, estudiar, tareas domésticas, actividades familiares o en tiempo libre)</b> | No tengo problemas              | Algunos problemas                    | Soy incapaz.                         |
| <b>Dolor o malestar</b>   | No tengo dolor                  | Moderado dolor o malestar            | Mucho dolor o malestar               |

140

Termómetro EUROQOL de autovaloración del estado de salud. Nos gustaría que nos indicara en esta escala, en su opinión lo bueno o lo malo que está su estado de salud en el día de HOY, siendo 10 el mejor estado de salud y 0 el peor



| En las últimas 2 semanas, ¿Con qué frecuencia se siente molesto/a por lo siguiente. Coloque una Cruz por fila.                                   | No. En absoluto    | Varios días       | Más de la mitad de los días | Casi todos los días |
|--|--------------------|-------------------|-----------------------------|---------------------|
| 1. Me he sentido nervioso/a o ansioso/a  |                    |                   |                             |                     |
| 2. Incapaz de parar o controlar la preocupación  |                    |                   |                             |                     |
| 3. Preocupado/a demasiado sobre diferentes cosas   |                    |                   |                             |                     |
| 4. Dificultad para relajarme   |                    |                   |                             |                     |
| 5. Estoy tan cansado/a que incluso es difícil sentarse   |                    |                   |                             |                     |
| 6. Me enfado o irrito con facilidad  |                    |                   |                             |                     |
| 7. Tengo miedo de que algo malo pueda ocurrir  |                    |                   |                             |                     |
| 8. Poco interés o placer en hacer cosas  |                    |                   |                             |                     |
| 9. Me siento con bajo ánimo, deprimido/a o sin esperanza   |                    |                   |                             |                     |
| 10. Tengo dificultad en quedarme dormido/a o duermo demasiado  |                    |                   |                             |                     |
| 11. Sentirme cansado/a o con poca energía  |                    |                   |                             |                     |
| 12. Poco o mucho apetito   |                    |                   |                             |                     |
| 13. Me siento mal por mí mismo/a o que voy a decepcionarme o decepcionar a mi familia  |                    |                   |                             |                     |
| 14. Dificultad para concentrarme en cosas como leer el periódico o ver la televisión   |                    |                   |                             |                     |
| 15. Me muevo o hablo tan lento/a que otras personas se han dado cuenta – o por el contrario, con tanta energía que me he movido más de lo normal |                    |                   |                             |                     |
| 16. Pensamientos de desear la muerte o querer hacerte daño de alguna manera  |                    |                   |                             |                     |
| Si has tenido un problema, ¿Cómo de difícil le ha resultado para trabajar, hacer tareas o relacionarse con amistades                             | Ninguna dificultad | Alguna dificultad | Mucha dificultad            | Extrema dificultad  |

| ¿Cómo estás ACTUALMENTE afectado por el SARS-CoV-2 en tu día a día?  | Marque X en una ÚNICA casilla de las siguientes |
|--|---|
| Ninguna limitación en mi vida diaria y ningún síntoma, dolor, ansiedad ni depresión relacionada con el covid   |   |
| Tengo LEVES limitaciones en mi vida y puedo llevar a cabo tareas y actividades aunque todavía presento síntomas, dolor, ansiedad o depresión relacionadas con el covid                     |   |
| Por los síntomas, SUFRO LIMITACIONES en mi vida diaria y ocasionalmente EVITO O REDUZCO actividades diarias o necesito espaciarlas. Pero soy capaz de realizarlas.                         |   |
| SUFRO LIMITACIONES en mi vida diaria y NO SOY CAPAZ de realizar actividades diarias por los síntomas, dolor, ansiedad o depresión, pero puedo cuidarme a mi mismo/a sin ayuda.             |   |
| SUFRO SEVERAS LIMITACIONES en mi vida diaria: NO SOY CAPAZ de realizar actividades diarias y NECESITO ASISTENCIA o cuidados de otra persona por los síntomas, dolor, depresión u ansiedad. |   |

## ANEXO 1.1. INVENTARIO ISP DE LA ENCUESTA<sup>96</sup>

### **INVENTARIO DE SÍNTOMAS PREFRONTALES (ISP)**

#### **INSTRUCCIONES**

A continuación se le plantearán 46 afirmaciones sobre cuestiones de la vida cotidiana que usted puede experimentar o no. Marque en la opción que mejor le represente. Señale con una X sobre la casilla NUNCA O CASI NUNCA si cree que esa afirmación no es correcta sobre usted; POCAS VECES si es algo que le ha pasado, pero en contadas ocasiones; A VECES SÍ Y A VECES NO, si le sucede o no le sucede con la misma frecuencia; MUCHAS VECES si es algo que le pasa a menudo; y SIEMPRE O CASI SIEMPRE si la afirmación define su modo habitual de pensar o actuar.

**POR FAVOR, RESPONDA A TODAS LAS PREGUNTAS.**

|    |   | NUNCA<br>O CASI<br>NUNCA | POCAS<br>VECES | A VECES<br>SÍ Y A<br>VECES NO | MUCHAS<br>VECES | SIEMPRE<br>O CASI<br>SIEMPRE |
|----|---|--------------------------|----------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|
| 1  | Tengo problemas para empezar una actividad. Me falta iniciativa                           |                          |                |                               |                 |                              |
| 2  | Me resulta difícil concentrarme en algo   |                          |                |                               |                 |                              |
| 3  | No puedo hacer dos cosas al mismo tiempo (por ejemplo, preparar la comida y hablar)       |                          |                |                               |                 |                              |
| 4  | Río o lloro con demasiada facilidad   |                          |                |                               |                 |                              |
| 5  | Me enfado mucho por cosas insignificantes. Me irrito con facilidad                        |                          |                |                               |                 |                              |
| 6  | Tengo poca capacidad para resolver problemas  |                          |                |                               |                 |                              |
| 7  | Mezclo algunos episodios de mi vida con otros. Me confundo al intentar ponerlos por orden |                          |                |                               |                 |                              |
| 8  | Llego tarde a mis citas   |                          |                |                               |                 |                              |
| 9  | Me cuesta adaptarme a los cambios de mis rutinas  |                          |                |                               |                 |                              |
| 10 | Hablo con desconocidos como si les conociera  |                          |                |                               |                 |                              |
| 11 | Me distraigo con facilidad  |                          |                |                               |                 |                              |
| 12 | Tengo problemas para cambiar de tema en las conversaciones                                |                          |                |                               |                 |                              |
| 13 | Ciertas cosas me cabrean demasiado y en esos momentos me paso de la raya                  |                          |                |                               |                 |                              |
| 14 | Estoy como aletargado, como adormecido  |                          |                |                               |                 |                              |
| 15 | Tengo dificultades para tomar decisiones  |                          |                |                               |                 |                              |
| 16 | Hablo fuera de turno interrumpiendo a los demás en las conversaciones                     |                          |                |                               |                 |                              |
| 17 | Me olvido de que tengo que hacer cosas pero me acuerdo cuando me lo recuerdan             |                          |                |                               |                 |                              |
| 18 | Se me echa la hora encima con mucha facilidad   |                          |                |                               |                 |                              |
| 19 | No hago las cosas sin que alguien me diga que las tengo que hacer                         |                          |                |                               |                 |                              |
| 20 | Tengo dificultades para seguir el argumento de una película o un libro                    |                          |                |                               |                 |                              |
| 21 | Tengo dificultad para pensar cosas con antelación o para planificar el futuro.            |                          |                |                               |                 |                              |

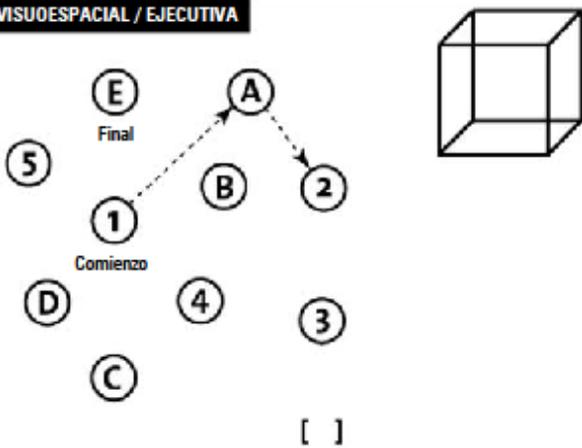
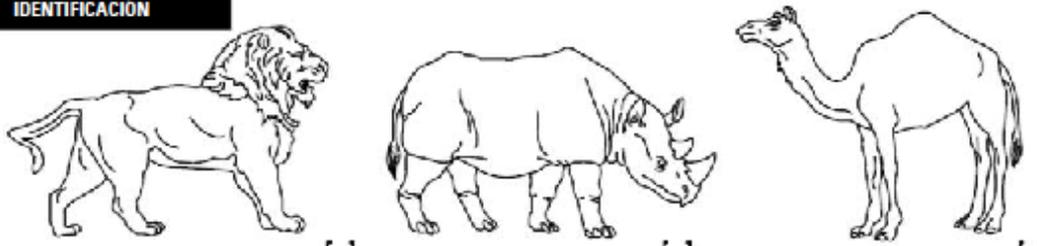
|    |   | NUNCA<br>O CASI<br>NUNCA | POCAS<br>VECES | A VECES<br>SÍ Y A<br>VECES NO | MUCHAS<br>VECES | SIEMPRE<br>O CASI<br>SIEMPRE |
|----|---|--------------------------|----------------|-------------------------------|-----------------|------------------------------|
| 22 | Puedo pasar de la risa al llanto con facilidad                              |                          |                |                               |                 |                              |
| 23 | Descuido mi higiene personal  |                          |                |                               |                 |                              |
| 24 | No me entusiasmo con las cosas. No me interesa ninguna actividad            |                          |                |                               |                 |                              |
| 25 | Corro riesgos sólo por el placer de hacerlo aunque me meta en líos por ello |                          |                |                               |                 |                              |
| 26 | Me cuesta cambiar de planes cuando las cosas están saliendo mal             |                          |                |                               |                 |                              |
| 27 | Cuento chistes inapropiados en situaciones inapropiadas                     |                          |                |                               |                 |                              |
| 28 | Actúo como si las demás personas no existieran                              |                          |                |                               |                 |                              |
| 29 | Me cuesta ponerme en marcha. Me falta energía                               |                          |                |                               |                 |                              |
| 30 | Repito los mismos errores. No aprendo de la experiencia                     |                          |                |                               |                 |                              |
| 31 | Cuando hay ruido en la calle tengo problemas para pensar con claridad       |                          |                |                               |                 |                              |
| 32 | Me cuesta planificar las cosas con antelación                               |                          |                |                               |                 |                              |
| 33 | Toco o abrazo a la gente aunque no los conozca demasiado                    |                          |                |                               |                 |                              |
| 34 | Doy portazos, golpeo muebles o lanzo cosas por el aire cuando me cabreo     |                          |                |                               |                 |                              |
| 35 | Me cuesta encontrar la solución a los problemas                             |                          |                |                               |                 |                              |
| 36 | Hago las cosas impulsivamente   |                          |                |                               |                 |                              |
| 37 | Hago comentarios sobre temas muy personales delante de los demás            |                          |                |                               |                 |                              |
| 38 | Tengo ganas de hacer algunas cosas, pero luego no las hago                  |                          |                |                               |                 |                              |
| 39 | Hago o digo cosas embarazosas   |                          |                |                               |                 |                              |
| 40 | Me confundo cuando estoy haciendo cosas en un orden                         |                          |                |                               |                 |                              |
| 41 | Tengo explosiones emocionales sin una razón importante                      |                          |                |                               |                 |                              |
| 42 | Tengo problemas para entender lo que otros quieren decir                    |                          |                |                               |                 |                              |
| 43 | Me manifiesto ante los demás de una manera sensual. Coqueteo demasiado      |                          |                |                               |                 |                              |
| 44 | Hago o digo cosas que no debo cuando estoy con otras personas.              |                          |                |                               |                 |                              |
| 45 | Hago comentarios sexuales inapropiados                                      |                          |                |                               |                 |                              |
| 46 | Todo me resulta indiferente. Me dan igual las cosas                         |                          |                |                               |                 |                              |

# ANEXO 1.2. INVENTARIO MOCA DE LA ENCUESTA<sup>97</sup>

## MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA) (EVALUACIÓN COGNITIVA MONTREAL)

NOMBRE:  
Nivel de estudios:  
Sexo:

Fecha de nacimiento:  
FECHA:

|  |  |   |      |         |        |      |  |   |        |       |
|--|--|---|------|---------|--------|------|--|---|--------|-------|
| <b>VISUOESPACIAL / EJECUTIVA</b>                                   |  |    |      |         |        |      | Copiar el cubo<br><input type="checkbox"/>                           | <b>Dibujar un reloj (Once y diez)</b><br>(3 puntos) | Puntos |       |
|  |  | <input type="checkbox"/>  |      |         |        |      | <input type="checkbox"/>   |   |        | ___/5 |
| <b>IDENTIFICACIÓN</b>  |  |  |      |         |        |      | <input type="checkbox"/>   |   |        | ___/3 |
| <b>MEMORIA</b>   | Lea la lista de palabras, el paciente debe repetirles. Haga dos intentos. Recuérdeseles 5 minutos más tarde.   | ROSTRO  | SEDA | IGLESIA | CLAVEL | ROJO | Sin puntos   |   |        |       |
|  | 1er intento  |   |      |         |        |      |  |   |        |       |
|  | 2º intento   |   |      |         |        |      |  |   |        |       |
| <b>ATENCIÓN</b>  | Lea la serie de números (1 número/seg.) El paciente debe repetirla. <input type="checkbox"/> 2 1 8 5 4<br>El paciente debe repetirla a la inversa. <input type="checkbox"/> 7 4 2                                  |   |      |         |        |      | ___/2  |   |        |       |
|  | Lea la serie de letras. El paciente debe dar un golpecito con la mano cada vez que se diga la letra A. No se asignan puntos si ≥ 2 errores.  | <input type="checkbox"/> FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOFAB                               |      |         |        |      | ___/1  |   |        |       |
|  | Restar de 7 en 7 empezando desde 100. <input type="checkbox"/> 93 <input type="checkbox"/> 86 <input type="checkbox"/> 79 <input type="checkbox"/> 72 <input type="checkbox"/> 65                                  |   |      |         |        |      | ___/3  |   |        |       |
|  | 4 o 5 sustracciones correctas: 3 puntos, 2 o 3 correctas: 2 puntos, 1 correcta: 1 punto, 0 correctas: 0 puntos.  |   |      |         |        |      |  |   |        |       |
| <b>LENGUAJE</b>  | Repetir: El gato se esconde bajo el sofá cuando los perros entran en la sala. <input type="checkbox"/> Espero que él le entregue el mensaje una vez que ella se lo pida. <input type="checkbox"/>                  |   |      |         |        |      | ___/2  |   |        |       |
|  | Fluidez del lenguaje. Decir el mayor número posible de palabras que comiencen por la letra "P" en 1 min. <input type="checkbox"/> _____ (N ≥ 11 palabras)  |   |      |         |        |      | ___/1  |   |        |       |
| <b>ABSTRACCIÓN</b>   | Similitud entre p. ej. manzana-naranja = fruta <input type="checkbox"/> tren-bicicleta <input type="checkbox"/> reloj-regla  |   |      |         |        |      | ___/2  |   |        |       |
| <b>RECUERDO DIFERIDO</b>   | Debe acordarse de las palabras SIN PISTAS  | ROSTRO  | SEDA | IGLESIA | CLAVEL | ROJO | Puntos por recuerdos SIN PISTAS únicamente                           |   |        |       |
|  |  | [ ]   | [ ]  | [ ]     | [ ]    | [ ]  |  |   |        |       |
| <b>Optativo</b>  | Pista de categoría   |   |      |         |        |      |  |   |        |       |
|  | Pista elección múltiple  |   |      |         |        |      |  |   |        |       |
| <b>ORIENTACIÓN</b>   | <input type="checkbox"/> Día del mes (fecha) <input type="checkbox"/> Mes <input type="checkbox"/> Año <input type="checkbox"/> Día de la semana <input type="checkbox"/> Lugar <input type="checkbox"/> Localidad |   |      |         |        |      | ___/6  |   |        |       |
| © Z. Nasreddine MD Versión 07 noviembre 2004<br>www.mocatetest.org |  | Normal ≥ 26 / 30  |      |         |        |      | <b>TOTAL</b> ___/30<br>Añadir 1 punto si tiene ≤ 12 años de estudios |   |        |       |

Interpretación: < 10 puntos (Deterioro cognitivo); de 20 a 23 (Deterioro cognitivo leve); ≥ 26 (normal).

## ANEXO 2. ÍNDICE DE CHARLSON

Índice de Charlson<sup>89</sup>. Componentes y puntuación

| Comorbilidad                          | Puntuación |
|---------------------------------------|------------|
| Infarto de miocardio                  | 1          |
| Insuficiencia cardíaca congestiva     | 1          |
| Enfermedad vascular periférica        | 1          |
| Enfermedad cerebrovascular            | 1          |
| Demencia                              | 1          |
| Enfermedad pulmonar crónica           | 1          |
| Enfermedad del tejido conectivo       | 1          |
| Úlcera péptica                        | 1          |
| Afección hepática benigna             | 1          |
| Diabetes                              | 1          |
| Hemiplejía                            | 2          |
| Insuficiencia renal moderada o severa | 2          |
| Diabetes con afección orgánica        | 2          |
| Cáncer                                | 2          |
| Leucemia                              | 2          |
| Linfoma                               | 2          |
| Enfermedad hepática moderada o severa | 3          |
| Metástasis                            | 6          |
| SIDA                                  | 6          |

Por cada década a partir de los 50 años se añade 1 punto adicional.

Interpretación: Se clasifica la comorbilidad como 0-1 puntos (ausencia de comorbilidad), 2 puntos (baja comorbilidad) y  $\geq 3$  puntos (alta).

Asimismo, la mortalidad anual se establece de la siguiente manera: Puntuación 0: 12%, puntuación 1-2: 26%, puntuación 3-4: 52% y puntuación 5: 85%.

### ANEXO 3. ESCALA OMS

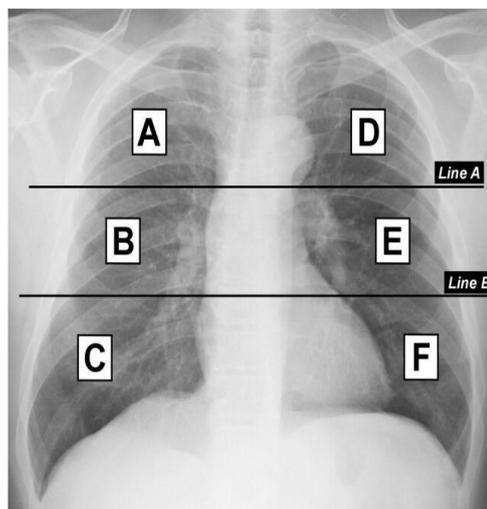
The WHO ordinal clinical severity scale<sup>90</sup>.

|  |
|--|
| 0: No clinical or virological evidence of infection  |
| 1: Ambulatory, no activity limitation  |
| 2: Ambulatory, activity limitation   |
| 3: Hospitalized, no oxygen therapy   |
| 4: Hospitalized, oxygen mask or nasal prongs   |
| 5: Hospitalized, noninvasive mechanical ventilation (NIMV) or high-flow nasal cannula (HFNC)             |
| 6: Hospitalized, intubation and invasive mechanical ventilation (IMV)                                    |
| 7: Hospitalized, IMV + additional support such as pressors or extracardiac membranous oxygenation (ECMO) |
| 8: Death   |

### ANEXO 4. ESCALA RADIOLÓGICA BRIXIA

La escala radiológica brixia<sup>91</sup>, como observamos en la figura se realiza en 2 pasos:

En el primer paso, los pulmones se dividen en seis zonas en la proyección frontal del tórax (proyección posteroanterior o anteroposterior según la posición del paciente). Zonas superiores (A y D): por encima de la pared inferior del arco aórtico. Zonas medias (B y E): por debajo de la pared inferior del arco aórtico y por encima de la pared inferior de la vena pulmonar inferior derecha (es decir, las estructuras hiliares). Zonas inferiores (C y F): debajo de la pared inferior de la vena pulmonar inferior derecha (es decir, las bases pulmonares).



En el segundo paso, se asigna una puntuación (de 0 a 3) a cada zona en función de las anomalías pulmonares detectadas en la proyección frontal de tórax de la siguiente manera:

Puntuación 0: Sin anomalías pulmonares; Puntuación 1: Infiltrados intersticiales; Puntuación 2: Infiltrados intersticiales y alveolares (predominio intersticial); Puntuación 3: Infiltrados intersticiales y alveolares (predominio alveolar).

## ANEXO 5. mMRC

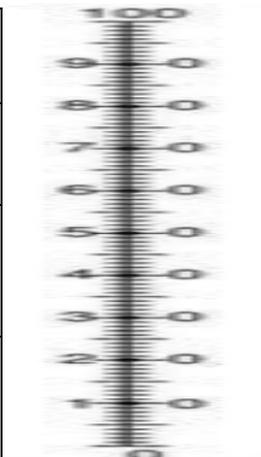
Escala modificada del Medical Research Council (mMRC)<sup>92</sup>

|         |   |
|---------|---|
| Grado 0 | Solo me quedo sin aliento con el ejercicio intenso  |
| Grado 1 | Me falta el aliento cuando me apresuro en terreno llano o cuando camino cuesta arriba   |
| Grado 2 | En terreno llano, camino más lento que las personas de la misma edad debido a la falta de aire, o tengo que detenerme para respirar cuando camino a mi propio ritmo en el llano |
| Grado 3 | Me detengo para respirar después de caminar unos 100 metros o después de unos minutos en terreno llano  |
| Grado 4 | Me falta demasiado el aire como para salir de casa o estoy sin aliento cuando me visto  |

## ANEXO 6. EUROQOL

Escala EUROQOL<sup>93</sup> y termómetro de autovaloración del estado de salud.

|                        |                    |                           |                                      |
|------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------------------------|
| Movilidad.             | No tengo problemas | Algunos problemas         | Tengo que estar en la cama           |
| Cuidado personal       | No tengo problemas | Algunos problemas         | Incapaz de realizar cuidado personal |
| Actividades cotidianas | No tengo problemas | Algunos problemas         | Soy incapaz.                         |
| Dolor o malestar       | No tengo dolor     | Moderado dolor o malestar | Mucho dolor o malestar               |



## ANEXO 7. PHQ-9

El Cuestionario sobre la Salud del Paciente (PHQ-9)<sup>94</sup>

| En las últimas 2 semanas, ¿Qué tan seguido ha tenido molestias debido a los siguientes problemas?   | Ningún día | Varios días | Más de la mitad de los días | Casi todos los días |
|---|------------|-------------|-----------------------------|---------------------|
| 1. Poco interés o placer en hacer cosas   | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 2. Me siento con bajo ánimo, deprimido/a o sin esperanza  | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 3. Tengo dificultad en quedarme dormido/a o duermo demasiado  | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 4. Sentirme cansado/a o con poca energía  | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 5. Poco o mucho apetito   | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 6. Me siento mal por mí mismo/a o que voy a decepcionarme o decepcionar a mi familia  | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 7. Dificultad para concentrarme en cosas como leer el periódico o ver la televisión   | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 8. Me muevo o hablo tan lento/a que otras personas se han dado cuenta – o por el contrario, con tanta energía que me he movido más de lo normal | 0          | 1           | 2                           | 3                   |
| 9. Pensamientos de desear la muerte o querer hacerte daño de alguna manera  | 0          | 1           | 2                           | 3                   |

La gravedad de los síntomas de depresión puede organizarse en 4 categorías:

De 0-4 (depresión mínima o ausente); de 5-9 (depresión leve); de 10-14 (depresión moderada); de 15-19 (depresión moderadamente grave) y de 20-27 (depresión grave).

## ANEXO 8. GAD-7

La Escala del Trastorno de Ansiedad Generalizada (GAD-7)<sup>95</sup>

| En las últimas 2 semanas, ¿Con qué frecuencia se siente molesto/a por lo siguiente? | En absoluto | Varios días | Más de la mitad de los días | Casi todos los días |
|---|-------------|-------------|-----------------------------|---------------------|
| 1. Me he sentido nervioso/a o ansioso/a   | 0           | 1           | 2                           | 3                   |
| 2. Incapaz de parar o controlar la preocupación                                     | 0           | 1           | 2                           | 3                   |
| 3. Preocupado/a demasiado sobre diferentes cosas                                    | 0           | 1           | 2                           | 3                   |
| 4. Dificultad para relajarme  | 0           | 1           | 2                           | 3                   |
| 5. Estoy tan cansado/a que incluso es difícil sentarse                              | 0           | 1           | 2                           | 3                   |
| 6. Me enfado o irrito con facilidad   | 0           | 1           | 2                           | 3                   |
| 7. Tengo miedo de que algo malo pueda ocurrir                                       | 0           | 1           | 2                           | 3                   |

Cada uno de los 7 ítems se puntúa de 0 a 3, aportando una puntuación de gravedad de 0 a 21.

Interpretación:

0 – 5: No ansiedad

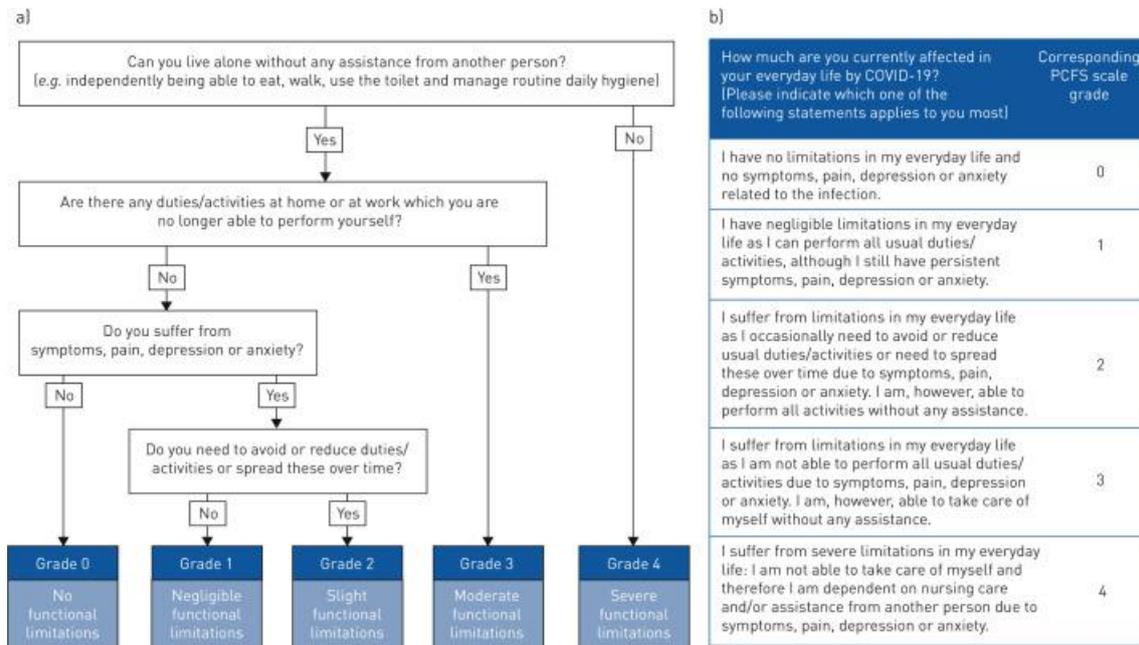
5-9 = Ansiedad Leve

10-14 = Ansiedad moderada

15-21 = Ansiedad grave

## ANEXO 9. PCFS

Métodos de autoinforme del paciente para la escala de estado funcional post-COVID-19 (PCFS)<sup>98</sup>. Un diagrama de flujo



## ANEXO 10. COMITÉ ÉTICO HCUVA.

Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca

### CERTIFICA

Que el CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 26/09/2022, acta 07/2020 ha evaluado la propuesta de la investigadora **Dra. Sonia Marín Real** referida al estudio:

**Título:** EVALUACIÓN CLÍNICA Y CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON SINTOMATOLOGÍA PERSISTENTE TRAS LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

**Código Interno:** 2022-7-7-HCUVA

**Versión Protocolo Evaluada:** 1.0 13/06/2022

**Versión Hoja Información al Paciente Evaluada:** GENERAL / 1.0 13/06/2022

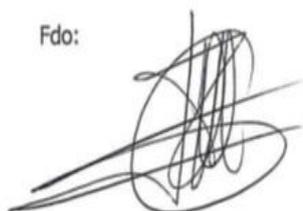
1º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIm emite un **DICTAMEN FAVORABLE** y acepta que dicho estudio sea realizado por la **Dra. Sonia Marín Real** como investigadora principal en el *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*.

Lo que firmo en Murcia, a 26 de septiembre de 2022

Fdo:



Dr. D. Antonio Piñero Madrona  
Presidente del CEIm Hospital Virgen de la Arrixaca