

ARTICULO ORIGINAL / ORIGINAL ARTICLE

Caracterización y permanencia de signos y síntomas en pacientes COVID-19 positivos y negativos que acuden al Consultorio de Neumología del Hospital General de Luque, Paraguay**Characterization and permanence of signs and symptoms in positive and negative COVID-19 patients who attend the Pneumology Clinic of the General Hospital of Luque, Paraguay**

Pérez Bejarano Domingo¹ , Medina Diego¹, Aluán Adib¹, González Lourdes¹, Cuenca Elisa¹, López Estela¹, Enciso Ana¹, Duarte Javier¹, Arbo Guillermo², Rolón Ángel Ricardo³, Rios-González Carlos Miguel³

¹Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Hospital General de Luque, Central, Luque, Paraguay

²Sanatorio Santa Julia, Asunción, Paraguay

³Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Instituto Nacional de Salud, Asunción, Paraguay

Correspondencia: Domingo Pérez Bejarano, domineumo@yahoo.com

Responsable editorial: Miriam Espinola-Canata

Cómo referenciar este artículo: Pérez Bejarano D, Medina D, Aluán A, González L, Cuenca E, López E, et al. Caracterización y permanencia de signos y síntomas en pacientes COVID-19 positivos y negativos que acuden al Consultorio de Neumología del Hospital General de Luque, Paraguay. Rev. salud publica Parag. 2021; 11(1):41-47

Recibido el 23 de enero del 2021, aprobado para publicación el 15 de febrero del 2021

RESUMEN

Introducción: El coronavirus, causante de la enfermedad COVID-19, continúa planteando incógnitas, muchas de ellas relacionadas con sus síntomas y la perdurabilidad de estos de acuerdo a las características clínicas de cada paciente.

Objetivo: Caracterizar los síntomas que persisten después del periodo agudo de la COVID-19 en el Hospital General de Luque.

Metodología: Estudio observacional, descriptivo y transversal mediante el cual se consignaron síntomas referidos en el periodo pos agudo (14 días) de individuos que fueron sometidos a investigación para evaluar infección por SARS-CoV-2. Se realizó un análisis comparativo entre aquellos con diagnóstico confirmado y los que tuvieron resultados negativos.

Resultados: Se incluyeron a 145 individuos (105 con COVID-19 confirmados) y con edad promedio de 40,4±10,6 años, entre los meses de octubre hasta diciembre 2020. El intervalo transcurrido entre el inicio de síntomas y fecha de entrevista fue de 44,8 días en promedio (rango de 15 – 186 días), 92% presentaba síntomas los 21 días o más, 85,9% a los 30 días o más y el 23% a los 60 días o más. La severidad del cuadro agudo y el score de afección multiorgánica se mostraron como variables asociadas a la persistencia de los síntomas.

Conclusión: Aunque el término de COVID-19 prolongado (Long COVID) necesita aún de ajustes conceptuales, vemos que, caracterizadas en esta muestra, una frecuencia importante presenta síntomas más allá del periodo agudo.

Palabras clave: COVID prolongado; COVID-19; SARS-CoV-2; Syndrome Post-COVID

ABSTRACT

Introduction: The coronavirus, the cause of the COVID-19 disease, continues to pose unknowns, many of them related to its symptoms and their durability according to the clinical characteristics of each patient.

Objective: To characterize the symptoms that persist after the acute period of COVID-19 at the General Hospital of Luque.

Methodology: Observational, descriptive and cross-sectional study by which referred symptoms were recorded in the post-acute period (14 days) of individuals who were subjected to investigation to evaluate infection by SARS-CoV-2. A comparative analysis was performed between those with a confirmed diagnosis and those with negative results.

Results: 145 individuals, average age of 40.4 ± 10.6 years, were included (105 with confirmed COVID-19), between the months of October and December 2020. The interval between the onset of symptoms and the date of the interview was 44.8 days on average (range 15 - 186 days), 92% had symptoms at 21 days or more, 85.9% at 30 days or more and 23% at 60 days or more. The severity of the acute infection and the multiorgan affection score were shown as variables associated with the persistence of symptom.

Conclusion: Although the term of prolonged COVID-19 (Long COVID) still needs conceptual adjustments, we see that, characterized in this sample, a significant frequency presents symptoms beyond the acute period.

Keywords: Long COVID; COVID-19; SARS-CoV-2; Post-COVID Syndrome.

INTRODUCCIÓN

Las personas que padecen COVID-19 han reportado una amplia gama de síntomas, que van desde síntomas

leves hasta enfermedades graves. Los síntomas pueden aparecer de 2 a 14 días después de la exposición al virus^(1,2).

Inicialmente el espectro clínico de los pacientes se simplificó en dos escenarios: a) síntomas leves (incluso ausentes) con recuperación rápida y b) síntomas progresivos que podrían necesitar internación pudiendo incluso requerir una Unidad de Cuidados Intensivos⁽¹⁾.

Debido a una variación constante en las manifestaciones de la enfermedad, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso dos vertientes en la historia natural de la enfermedad: complicaciones y secuelas⁽²⁾. Los modelos de enfermedades agudas o subagudas estaban estereotipados en un relato lineal de un inicio y de un fin, más aún en las enfermedades virales potencialmente pandémicas y en relación al *SARS-CoV-2*, es lo esperado.

Islam M et al, ha encontrado que solo el 65% de los pacientes con COVID-19 retorna a su nivel basal de salud en un periodo de 14-21 días desde el diagnóstico⁽³⁾. Asimismo, se ha encontrado que algunos casos con padecimiento prolongado muestran síntomas diferentes de aquellos que presentaron en fase aguda⁽⁴⁾.

Varios artículos describen estos hallazgos utilizando distintos esquemas clínicos de seguimiento, confirmando y consignando frecuencias llamativas de padecimiento prolongado⁽⁵⁻⁷⁾. Ninguno de ellos ha utilizado un modelo de contraste para evaluar si los descubrimientos son propios de la COVID-19 o podrían atribuirse, por ejemplo, a condicionantes que pueden impactar sobre determinados grupos poblacionales en tiempos de pandemia⁽⁸⁾.

Es sabido que el COVID-19 comparte una presentación clínica similar a otra virosis tales como los causados por *influenza virus*, *adenovirus*, *virus de Epstein-Barr*, entre los cuales se puede destacar la fatiga, dificultad respiratoria y molestias en la garganta^(9,10).

OBJETIVO

Caracterizar los síntomas que persisten después del periodo agudo de la COVID-19 en el Hospital General de Luque.

MATERIAL Y MÉTODOS

Este estudio cuantitativo, observacional, descriptivo con componente analítico que incluyó a una muestra no probabilística consecutiva y por conveniencia de individuos. El HGL formó parte de un procedimiento de titulación de anticuerpos en individuos adultos que se sometieron a hisopado nasofaríngeo como parte del protocolo diagnóstico ante la sospecha de padecer COVID-19.

El criterio de inclusión fue la realización previa de hisopado nasofaríngeo para investigación de infección por *SARS-CoV-2* mediante RT-PCR y cumplimiento de los 14 días de aislamiento obligatorios. Los datos se analizaron según dos grupos: a) los COVID-19 (+): aquellos con confirmación diagnóstica mediante RT-PCR o en quienes se comprobó niveles elevados de anticuerpos anti-*SARS-CoV-2* y b) los COVID-19 (-) aquellos quienes no demostraron RNA en RT-PCR y que no desarrollaron anticuerpos.

La prueba de biología molecular (RT-PCR) se realizó acorde al protocolo de la OMS⁽⁹⁾ y la detección de anticuerpos fue realizada mediante detección de inmunoglobulinas contra la nucleocápside viral (Elecsys anti-*SARS-CoV-2* assay, Roche, Basel, Suiza)^(10,11). Cabe consignar que este estudio dispuso de un número limitado de kits diagnósticos para inmunología. Se excluyeron pacientes con síntomas agudos (de novo) después del periodo de diagnóstico, menores a 18 años y embarazadas.

Se habilitó un "Consultorio de Control Post-COVID" en el sector de Neumología del Hospital, con el objetivo de realizar vigilancia clínica a los pacientes con confirmación de infección por *SARS-CoV-2* y a aquellos que tuvieron resultados negativos pese a los síntomas. La convocatoria se realizó mediante publicidad en redes sociales vinculadas al HGL (Facebook ©) y grupos de WhatsApp ® facilitando un número de teléfono para agendamiento pertinente.

Mediante consulta presencial y utilizando como instrumento una ficha de recolección de datos, se consignaron reseñas antropométricas (edad, sexo e índice de masa corporal), tiempo transcurrido desde inicio de enfermedad hasta la actual consulta, severidad de la COVID-19 (leve: manejo ambulatorio; no leve: hospitalizados) y comorbilidades (tabaquismo, hipertensión arterial, diabetes mellitus, asma, cardiopatías u otras). Los síntomas agudos referidos durante el padecimiento de la infección fueron agrupados de la siguiente manera: dolor de garganta, rinorrea, congestión nasal (afección de vías aéreas superiores), cefalea, anosmia, disgeusia (afección neurológica), tos, expectoración, falta de aire (afección pulmonar), náuseas, vómitos, diarreas, dolores abdominales (afección gastrointestinal), mialgias, dolores generalizados, dolores de espalda, artralgias (afección osteoartromuscular) y fatiga y/o fiebre (afección inespecífica). Arbitrariamente fueron etiquetados como presencia de enfermedad multiorgánica si se consignaron síntomas de tres o más grupos arriba mencionados. Cuando se relataba afección de vías aéreas superiores y pulmonar en conjunto, se contaban como un solo grupo. Fue utilizado el cuestionario propuesto por Yelin D et al⁽¹²⁾, evaluar los síntomas en el momento de la consulta (fatiga, cefalea, mialgias, disnea, artralgias, falta de concentración, dolor de espalda, trastorno de la memoria, opresión torácica, tos, palpitaciones, mareos

y hormigueos). Se consignó cualquier otro síntoma que el encuestado refiriera como nuevo, o notado después de la infección por COVID-19. El instrumento fue validado por dos expertos.

Para participar del estudio a todos los participantes se les explicó los objetivos del estudio, y se les solicitó la firma de un consentimiento informado. Fueron respetados los principios de confidencialidad, igualdad, justicia y respeto hacia las personas. El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Caaguazú (Ref.: Dictamen CEIDIFCM N° 12/20)

Para el análisis estadístico descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión calculadas en tablas Microsoft Excel (2016). Para el análisis estadístico inferencial se utilizaron el test t de Student y el chi cuadrado.

Las diferencias se consideraron significativas si el valor p era inferior a 0,05. Todos los análisis de datos se llevaron a cabo utilizando el software JASP, versión 0.14.0.0 (JASP Team, University of Amsterdam (2020).

RESULTADOS

Desde el cinco de octubre hasta el siete de diciembre del 2020 se habilitó un "Consultorio de Control Pos-COVID" en el área de Neumología del Hospital General de Luque. Se agendaron 120 individuos (80% trabajadores de salud) que refirieron diagnóstico de COVID-19 y otras 58 personas (trabajadores de salud) que refirieron resultado negativo a la RT-PCR. Se excluyeron 18 individuos del primer grupo por síntomas "de novo", embarazo y/o negativa a firma de consentimiento informado. Del segundo grupo se excluyeron 15 asintomáticos y 3 que mostraron títulos significativos de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 (incorporándose al primer grupo). De este modo se incluyeron 145 individuos (105 con diagnóstico de COVID-19, tres de ellas mediante detección serológica de anticuerpos y 40 personas con pruebas moleculares negativas para infección por SARS-CoV-2 y ausencia de anticuerpos contra el virus).

La muestra aquí estudiada está caracterizada por un grupo de adultos (solo 7 adultos mayores), que conlleva las siguientes comorbilidades: obesidad (35,9%), hipertensión arterial (21,4%), tabaquismo (17,2%), asma bronquial (15,2%), diabetes mellitus (7,6%) y cardiopatías (4,1%).

Hubo diferencia estadística significativa entre las edades y las frecuencias de hipertensión arterial entre los grupos.

Los datos antropométricos, demográficos y las comorbilidades se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de los pacientes con COVID-19 o no y que recibieron atención y seguimiento en el Hospital General de Luque.

	TOTAL N=145	COVID-19 (+) (n1=105)	COVID-19 (-) (n2=40)
Edad en años, promedio (DS) *	40,45 (10,6)	41,92 (10,9)	36,6 (8,9)
Sexo Femenino, n (%)	103 (71,03)	71 (67,6)	32 (80)
Índice masa corporal K/m^2 , promedio (DS)	28,55 (5,8)	28,88 (5,9)	27,6 (5,5)
Comorbilidades, n (%)			
Tabaquismo	25 (17,2)	18 (17,1)	7 (17,5)
Hipertensión arterial *	31 (21,4)	30 (28,6)	1 (2,5)
Diabetes mellitus	11 (7,6)	9 (8,6)	2 (5)
Asma Bronquial	22 (15,2)	15 (14,6)	7 (17,5)
Cardiopatías	6 (4,1)	4 (3,8)	2 (5)
Obesidad	52 (35,9)	38 (36)	14 (35)

* Indica diferencia significativa entre los grupos ($p < 0,05$)

El intervalo transcurrido entre inicio de síntomas y fecha de entrevista fue de 44,8 días en promedio (rango de 15 – 186 días), 92% presentaba síntomas los 21 días o más, 85,9% a los 30 días o más y el 23% a los 60 días o más.

Los pacientes incluidos refirieron que el cuadro sintomático fue leve (manejo domiciliario) en 80% de los casos y que la afección multiorgánica se consignó en 62,7% del total de casos.

El análisis de subgrupos con antecedentes de cuadros leves (73,3% en COVID-19 vs 95% en no COVID-19) también arrojó diferencias en la frecuencia de síntomas de largo plazo ($p < 0,05$) (Tabla 2).

Tabla 2. Características, tiempo transcurrido de la enfermedad aguda y frecuencia de síntomas persistentes en 145 individuos que recibieron atención en el Hospital General de Luque

	COVID-19 (+)	COVID-19 (-)	Valor p
Cuadro agudo leve	77 (73,3)	38 (95)	0,001
Afección multiorgánica (cuadro agudo severo)	70 (66,6)	21 (52,5)	0,005
Días. Inicio de síntomas-entrevista,	41,7 (22)	52,8 (30,4)	0,000
Persistencia de síntomas	69 (65,7)	13 (30,9)	0,001

Al comparar la presencia de síntomas persistentes de acuerdo los resultados (positivo o negativo), se puede observar que 65,7% de los positivos presentaron síntomas persistentes (OR:4,21), a diferencia del 30,9% de los negativos (OR: 1,01) ($p < 0,05$). La severidad del cuadro agudo o la afección multiorgánica (determinada arbitrariamente en este estudio como aquella que afectó a tres o más sistemas) se mostraron como variables asociadas a persistencia de los síntomas (OR: 4,23) ($p < 0,05$).

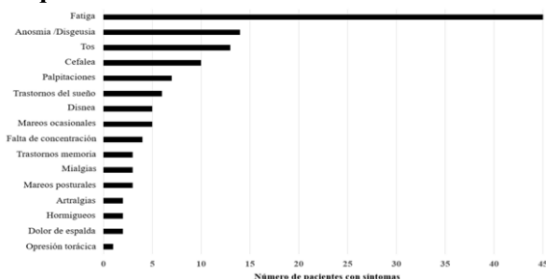
La comparación de las características: género (Masculino OR: 1,29 vs. Femenino OR:1,85), obesidad (OR:2,12), tabaquismo (OR:1,23), hipertensión arterial (OR:1,21), diabetes mellitus (OR:3,95), y asma bronquial (OR:1,51) no expusieron determinantes de los síntomas residuales aquí consignados.

Al analizar la asiduidad de estas manifestaciones según diferentes cronologías llama la atención su alta tasa de presentación: 89% en aquellos que consultaron después de 21 días del evento agudo, 78% después de 30 días, 13% después de los 60 días y 2% a más de 12 semanas.

Los síntomas persistentes referidos fueron: fatiga

(42%), anosmia y/o disgeusia (13,3%), tos (12%), cefalea (9,5%), palpitaciones (7%), trastornos del sueño (6%), disnea (5%), mareos ocasionales (5%), falta de concentración (8%), trastornos de la memoria (3%), mialgias, (3%), mareos posturales (3%), artralgias (2%), hormigueos (2%), dolor de espalda (2%) y opresión torácica (1%) (Gráfico 1).

Gráfico 1. Frecuencia de presentación de síntomas durante el seguimiento clínico de 105 pacientes que padecieron COVID-19. Hospital General de Luque



DISCUSIÓN

La OMS ha emitido recientemente una alerta epidemiológica sobre las complicaciones y secuelas de la COVID-19, advirtiendo del sustancial crecimiento de síntomas reportados más allá del cuadro agudo de la virosis. La intensa respuesta inflamatoria no se limita al sistema respiratorio, sino que se registran eventos en el aparato cardiovascular, en el sistema nervioso central y periférico pudiendo verificarse huellas psicológicas y psiquiátricas⁽¹³⁾.

Los Centros de Prevención y Control de Enfermedades (CDC) también se pronunciaron al respecto añadiendo síntomas renales y dermatológicos al espectro de este síndrome multisistémico que pudiera resultar de diferentes procesos fisiopatológicos a lo largo del espectro de la enfermedad: daño orgánico durante la fase de infección aguda, manifestación de un estado hiperinflamatorio persistente, actividad viral persistente como nichos o reservorios o una inadecuada respuesta de los anticuerpos⁽¹⁴⁾.

A nuestro parecer este es el primer estudio que evalúa comparativamente la persistencia de síntomas posteriores a cuadros respiratorios entre grupos confirmados o descartados para COVID-19 (+), donde se asienta que existe mayor frecuencia de síntomas residuales entre los infectados por *SARS-CoV-2*, incluso ajustando la asimetría de severidad entre las muestras analizadas.

La proporción de secuelas encontradas en esta muestra es alta (65,7%), siendo hasta 85% en aquellos que tuvieron cuadro agudo moderado o severo y 58%

en los que tuvieron la enfermedad leve, lo cual se encuadra dentro de cifras mencionadas en recientes publicaciones y que van desde 35% a 87,4%^(6,15-18).

El grupo de comparación que hemos estudiado aquí (RT-PCR y anticuerpos anti-*SARS-CoV-2* negativos) da una fortaleza diferenciada a los hallazgos, no obstante se debe mencionar que 30,9% de estos individuos también refirieron síntomas seculares. Esto contrasta notoriamente con otros modelos clásicos de enfermedades agudas, como por ejemplo la influenza, en la cual se reporta que el 90% recupera el estado basal dentro de las dos semanas⁽¹⁹⁾. Claro está que el análisis hecho en periodo pandémico, ante la notable contagiosidad del nuevo coronavirus y la incertidumbre en los desenlaces de esta enfermedad condiciona a la población a un estado afectivo con umbral diferenciado, del cual podrían inferirse apreciaciones no tan neutrales^(8, 20). Eurich et al demostraron mediante un estudio de cohorte que la neumonía adquirida en la comunidad confiere mayor riesgo de mortalidad a largo plazo⁽²¹⁾, mientras que Chen et al. encontraron discapacidad respiratoria y deterioro psicológico dos años después de constatar mejoría en las imágenes y funciones pulmonares de pacientes que padecieron influenza A (H7N9)⁽²²⁾. Una de las primeras hipótesis que apaciguan las tensiones sería apuntar a las comorbilidades subyacentes o a la severidad de las mismas como explicadores de la cronicidad.

Claramente la COVID-19 es una enfermedad multiorgánica compleja que no se restringe solo al sistema cardiopulmonar y esto se manifiesta no solo en la fase aguda, sino también en la fase de recuperación pos-aguda. No siendo una enfermedad lineal a veces desconcierta con fases cíclicas, migrando de diferentes sistemas y hasta fluctuando en severidad. Los términos “COVID prolongado” o “Portador prolongado de COVID” son utilizados de manera errática ante la falta de consenso y caracterización definitiva de esta condición que podría ser subyacente a situaciones clínicas: Síndrome de Fatiga Post-viral, Síndrome de COVID Prolongado o Síndrome Post-cuidados intensivos⁽²³⁾.

Greenhalgh et al proponen definir a los síntomas que se extienden más allá de la tercera semana desde el inicio de los síntomas como COVID-19 pos-agudo y a aquellos que se extienden más allá de 12 semanas como COVID-19 crónico⁽²⁴⁾. En base a esto, en la muestra aquí estudiada constatamos 89% de COVID pos-agudo y 2% que se presentaron como COVID crónico.

Según el “COVID Symptom Study app” analizado y publicado en un artículo de pre impresión, COVID-19 prolongado se da con mayor probabilidad en los adultos mayores, en los obesos y en los del sexo

femenino⁽²⁵⁾. Al igual que otros estudios, la muestra en este estudio incluyó mayoritariamente a mujeres, pero la variable sexo no fue asociada significativamente con la persistencia de síntomas^(7,26).

La gran mayoría de los individuos que formaron parte de nuestro trabajo refirieron síntomas leves. Aunque los grupos comparados tuvieron diferentes proporciones de severidad del cuadro agudo, un subanálisis entre aquellos que refirieron síntomas leves sostuvo la diferencia significativa. Otra variable estadísticamente destacable fue la afección multiorgánica durante el estadio inicial de la COVID. El grupo de Stavem y cols halló que las comorbilidades y la intensidad de los síntomas agudos guardaban relación con las secuelas⁽¹⁷⁾, pero Townsend et al. no encontraron asociación entre la severidad de la enfermedad y la persistencia de los síntomas⁽¹⁵⁾.

La gama más frecuente de síntomas encontrada en nuestro trabajo comparada a otros estudios se muestra en la tabla 3, donde se observa diferentes órdenes de prelación clínica, así como distintos tiempos de evaluación.

Tabla 3. Estudios sobre síntomas persistentes post-COVID, tiempo de evaluación y prelación de los síntomas más frecuentes

Arnold y cols (6) >12 semanas	Skaalum y cols (7) Media 18 semanas	Carroll y cols (16) Media 8,5 semanas.	Tolba y cols (26) Pos recuperación	Tenforde y cols (3) < 3 semanas	Satavem y cols (17) Media 15 semanas	Pérez y cols Media 6,4 semanas
Fatiga	Fatiga	Fatiga	Fatiga	Tos	Diseña	Fatiga
Diseña	Anosmia/disgeusia	Diseña	Ansiedad	Fatiga	Anosmia/disgeusia	Anosmia/disgeusia
Insomnio	Artralgias	Artralgias	Artralgias	Congestión	Artralgias	Tos
Mialgia	Rinorrea	Dolor torácico	Cefalea	Diseña	Mialgias	Cefalea
Dolor torácico	Diseña	Tos	Dolor Torácico	Anosmia/disgeusia	Cefalea	Palpitaciones

La fatiga, citada como el síntoma más frecuente, podría deberse a varias causas: a) problema pulmonar, ya que el parénquima pertenece a la categoría de tejido de cicatrización intermedia y la resolución clínica e histopatológica requiere tiempo, a más de eso se ha demostrado que incluso en los asintomáticos COVID-19 pueden constatarse opacidades en las tomografías⁽²⁷⁾ y función pulmonar queda objetivamente limitada en hasta 39% de los casos⁽²⁸⁾ b) problema cardiológico, debido a que puede existir miocarditis subclínica como lo demostraron Puntmann et al, al realizar resonancia magnética cardiovascular en una cohorte prospectiva donde 67% pertenecían a la categoría de enfermedad leve⁽²⁹⁾, c) problema miopático, pues en un tercio de los infectados por SARS-CoV-2 se comprueban mialgias y elevación de la creatin-kinasa, desconociendo aún si esto es efecto directo de la infección al músculo o por efectos tóxicos de la citocinas⁽³⁰⁾, d) problema neuropsiquiátrico, porque a más del impacto social e individual de la pandemia per se, otras teorías del campo de la psiconeuroinmunología apuntan a

disfunciones neuromusculares, procesos desmielinizantes, psicosis, cambios de humor y otros eventos⁽³¹⁾, e) Síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica, caracterizada por fatiga, mialgia difusa, síntomas depresivos y sueño no reparador⁽³²⁾.

Otros síntomas encontrados en este estudio fueron: trastornos del sueño, disnea, mareos ocasionales, falta de concentración, trastornos de la memoria, mialgias, mareos posturales, artralgias, hormigueos, dolor de espalda y opresión torácica. Es interesante puntualizar que arbitrariamente hemos diferenciado “mareos posturales” de “mareos ocasionales”, ya que con el primer término quisimos significar al menos uno de los componentes del síndrome de tolerancia ortostática que incluye a la hipotensión ortostática, al síncope vasovagal y al síndrome de taquicardia ortostática postural y que requieren de pruebas objetivas para el diagnóstico⁽³³⁾.

Una de las principales limitaciones del estudio se centra que provino de un muestreo no probabilístico, por lo que no se podrá generalizar los resultados, a su vez la predominancia del sexo femenino, la escasa inclusión de adultos mayores y de pacientes severos o críticos y hasta la exclusión de asintomáticos pueden dificultar la generalización de la interpretación de los hallazgos.

CONCLUSIÓN

A lo largo de estos meses de pandemia, la COVID-19 se ha mostrado como una enfermedad multisistémica y muchas veces impredecible.

Nos ha señalado que su expresión clínica va más allá de un modelo agudo y que la persistencia de algunos síntomas viene siendo testimoniada por publicaciones crecientes. Aún existen indefiniciones sobre la terminología a ser utilizada para este conglomerado de afecciones.

En este estudio se ha encontrado una alta proporción de pacientes que se mantienen sintomáticos más allá de tres semanas desde inicio de la enfermedad, siendo la fatiga la queja más frecuente.

La constatación de otras manifestaciones y el dibujo de todo un espectro clínico en el periodo que sigue al episodio agudo de la infección por SARS-CoV-2 es una exhortación para los médicos de atención primaria, clínicos y especialistas a estar alertas para el correcto manejo de la situación.

Conflicto de interés: Los autores declaran la no existencia de conflicto de intereses.

Financiación: Fondos propios de los autores.

Contribuciones: DB, DM y AA: concepción y diseño del estudio, análisis e interpretación de los resultados y

las conclusiones, revisión crítica del manuscrito, aprobación final del manuscrito. LC, EC, EL y AL: concepción y diseño del estudio, recolección/obtención de datos/resultados, redacción del borrador, aprobación final del manuscrito. JD, GA, RR y CR: análisis e interpretación de los resultados y las conclusiones, revisión crítica del manuscrito, aprobación final del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1- Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020; 323(13): 1239–1242. doi:10.1001/jama.2020.2648.

2- Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological Alert: Complications and sequelae of COVID-19. 12 August 2020, Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2020.

3- Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, y cols. IVY Network Investigators/CDC COVID-19 Response Team IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993–8. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6901e1.htm>.

4- Islam M, Cotler J, Jason L. Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics, *Fatigue: Biomedicine, Health & Behavior*, 2020; 8(2): 61-69, DOI: 10.1080/21641846.2020.1778227

5- Istituto Superiore Sanità. Sorveglianza Integrata COVID-19 in Italia. Published 2020. Acceso el 29 noviembre, 2020. https://www.epicentro.iss.it/coronavirus/bollettino/Infografica_3giugno%20ITA.pdf

6- Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, y cols. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 2020. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086

7- Skalum Petersen M, Kristiansen MF, Hanusson KD. Long COVID in the Faroe Islands - a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 30:ciaa1792. doi: 10.1093/cid/ciaa1792.

8- Serafini G, Parmigiani B, Amerio A y cols. The psychological impact of COVID-19 on the mental

health in the general population. *QJM*. 2020;113(8):531-537. doi:10.1093/qjmed/hcaa201

9- Organización Mundial de la Salud. Pruebas de laboratorio para el nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) en casos sospechosos de infección en humanos Orientaciones provisionales 17 enero 2020. [Internet]. ISBN 978-92-4-000123-7. [citado 19 julio 2020]. Disponible en <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665>

10- National SARS-CoV-2 Serology Assay Evaluation Group. Performance characteristics of five immunoassays for SARS-CoV-2: a head-to-head benchmark comparison. *Lancet Infect Dis*. 2020 Dec;20(12):1390-1400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30634-4.

11- Muench P, Jochum S, Wenderoth V y cols. Development and Validation of the Elecsys Anti-SARS-CoV-2 Immunoassay as a Highly Specific Tool for Determining Past Exposure to SARS-CoV-2. *J Clin Microbiol* 2020; 58 (10): e01694-20. doi: 10.1128/JCM.01694-20

12- Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *Lancet Infect Dis* 2020; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30701-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30701-5).

13- Pan American Health Organization / World Health Organization. Epidemiological Alert: Complications and sequelae of COVID-19. [Internet]. 12 Agosto 2020. [citado 19 diciembre 2020]. Disponible en <https://www.paho.org/en/documents/epidemiological-alert-complications-and-sequelae-covid-19-12-august-2020>

14- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Late Sequelae of COVID-19. [Internet]. 13 Noviembre 2020. [citado 19 diciembre 2020]. Disponible en <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/late-sequelae.html>

15- Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J y cols. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE* 2020; 15(11): e0240784. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>

16- Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11; 324(6): 603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603

17- Stavem K, Ghanima W, Olsen MK y cols. Persistent symptoms 1.5-6 months after COVID-19 in non-hospitalised subjects: a population-based cohort study. *Thorax*. 2020 Dec 3:thoraxjnl-2020-216377.

- 18- Tenforde M, Kim S, Lindsell C y cols. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:993-998.
- 19- Petrie JG, Cheng C, Malosh RE, et al. Illness severity and work productivity loss among working adults with medically attended acute respiratory illnesses: US Influenza Vaccine Effectiveness Network 2012–2013. *Clin Infect Dis* 2016;62:448–55.
- 20- Islam MS, Ferdous MZ, Potenza MN. Panic and generalized anxiety during the COVID-19 pandemic among Bangladeshi people: An online pilot survey early in the outbreak. *J Affect Disord.* 2020;276:30-37.
- 21- Eurich D, Marrie T, Minhas-Sandhu J y cols. Ten-Year Mortality after Community-acquired Pneumonia A Prospective Cohort . *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192 (5): 597–604. DOI: 10.1164/rccm.201501-0140OC
- 22- Chen, J., Wu, J., Hao, S. et al. Long term outcomes in survivors of epidemic Influenza A (H7N9) virus infection. *Sci Rep* 2017; 7, 17275
- 23- National Institute for Health Research. Living with COVID: NIHR publishes dynamic themed review into 'ongoing COVID. 15 noviembre 2020. [Internet]. Citado 19 diciembre 2020. Disponible en <https://www.nihr.ac.uk/news/living-with-covid-nihr-publishes-dynamic-themed-review-into-ongoing-covid/25891>
- 24- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
- 25- Sudre C, Murray B, Varsavsky y cols. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *medRxiv* 2020.10.19.20214494
- 26- Tolba M, Abo Omirah M, Hussein A. Assessment and Characterization of Post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract.* 2020, Sep 29: e13746. doi: 10.1111/ijcp.13746 linmed.2020-0896.
- 27- Inui S, Fujikawa A, Jitsu M y cols. Chest CT Findings in Cases from the Cruise Ship “Diamond Princess” with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020 Mar 17; 2(2): e200110. doi: 10.1148/ryct.2020200110.
- 28- Torres R, Vasconcello L, Alsina X y cols. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology* 2020 Nov 29. doi: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013
- 29- Puntmann V, Carerj L, Wieters I y cols. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology* 2020 Julio 27. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557.
- 30- Manzano GS, Woods JK, Amato AA. Covid-19-Associated Myopathy Caused by Type I Interferonopathy. *N Engl J Med.* 2020; 383 (24): 2389 - 2390 . doi:10.1056/NEJMc2031085
- 31- Troyer, E.A., Kohn, J.N., Hong, S., Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms, *Brain, Behavior, and Immunity* 2020, 20 abril 2020, doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>
- 32- Perrin R, Riste L, Hann M y cols. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144: 110055. doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110055
- 33- Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P y cols. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2020 Nov 26:clinmed.2020-0896. doi: 10.7861/c