



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE
POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”

TÍTULO

“SÍNDROME POST-COVID: PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A SU
PRESENTACIÓN”

T E S I S

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

PRESENTA

KEVIN FERNANDO REYNA PÉREZ

ASESORES

DR. PAOLO ALBERTI MINUTTI

DR. JUAN CARLOS ANDA GARAY

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2023



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA RECOLECTORA DE FIRMAS

“SÍNDROME POST-COVID: PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A SU PRESENTACIÓN”



DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

JUAN CARLOS ANDA GARAY

JEFE DE MEDICINA INTERNA

TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

PAOLO ALBERTI MINUTTI

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL S. XXI
“DR. BERNARDO SEPULVEDA”



27 FEB 2023



DIRECCION DE EDUCACION
E INVESTIGACION EN SALUD



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud No. 3601
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COPIEMUS 17 CE 09 015 034
Registro CONSOÉTICA CONSOÉTICA 00 CEI 023 2017002

2022 P. Lunes, 13 de Junio de 2022

M.C. PAOLO ALBERTO MINUTTI

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificar, que el protocolo de investigación con título **SÍNDROME POST-COVID: PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A SU PRESENTACIÓN** que sometí a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**.

Número de Registro Institucional
R-2022-3601-087

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en Junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requiera solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE:

Dr. Carlos Fredy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

000/000

IMSS
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

AGRADECIMIENTOS

A mis amados padres, Teresa y Guillermo, por regalarme la vida y enseñarme a vivirla de la mejor manera: haciendo lo que me gusta por y para los demás.

A mis también amados hermanos, Willy y Vane, testigos de mi infancia y mi crecimiento personal, sin ustedes esta travesía no hubiera sido tan amena.

A mi abuelo Eligio, por enseñarme que la perseverancia es virtud y que el trabajo duro tiene sus recompensas, mi mayor ejemplo de tenacidad y humildad.

Al resto de mi familia que se alegra y enorgullece de mis progresos, son parte fundamental de mi vida.

A mis primeras maestras, Maricarmen, Virgen y Abigail, por enseñarme el camino y cimbrar las bases de la Medicina Interna.

Al resto de mis profesores de curso, especialmente al Dr. Juan Carlos Anda Garay, por confiar en mí y depositar la semilla del pensamiento crítico y el juicio racional.

A mí gran maestro y amigo, Paolo, artífice e impulsor de mi tránsito intelectual y de mi desarrollo profesional, por hurgar en los vericuetos de mi mente y de mi alma para concebir a la Medicina Interna como algo único y singular.

A mis amigos de la residencia, *Los Vatos*, cómplices de este periplo fantástico que nos hizo estrechar los lazos de unión y conformar una segunda familia.

ÍNDICE

1. Índice
2. Resumen
3. Antecedentes
 - 3.1.Introducción
 - 3.2.Epidemiología en México
 - 3.3.Factores de Riesgo
 - 3.4.Mecanismos fisiopatológicos
 - 3.5.Espectro clínico de las manifestaciones post COVID-19.
4. Planteamiento del problema y Pregunta de investigación
5. Justificación
6. Objetivos
 - 6.1.Objetivo general
 - 6.2.Objetivos particulares
7. Material y Métodos
 - 7.1.Tipo de estudio
 - 7.2.Universo
 - 7.3.Muestra
 - 7.4.Tamaño de muestra
 - 7.5.Criterios de inclusión
 - 7.6.Criterios de exclusión
8. Variables
9. Estrategia de trabajo
10. Análisis estadístico
11. Consideraciones bioéticas
12. Recursos, financiamiento y factibilidad
 13. Resultados
 14. Discusión
 15. Conclusiones
 16. Referencias

17. Anexos

RESUMEN

Título: “SÍNDROME POST-COVID: PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A SU PRESENTACIÓN”

Antecedentes: Las secuelas por COVID-19 son frecuentes y potencialmente incapacitantes. Los adultos jóvenes, en especial aquellos con comorbilidades y/o afección severa por SARS-CoV-2, son población vulnerable y con mayor riesgo para adquirir síndrome post-COVID. En México, el espectro completo de éste síndrome no se conoce con exactitud.

Objetivos: Determinar la prevalencia de síntomas asociados a síndrome post-COVID y los factores asociados a su presentación.

Tipo de estudio: estudio transversal, analítico y ambilectivo.

Material y Métodos: Se obtuvieron los registros de pacientes ingresados en área COVID entre mayo de 2020 y abril 2021, aquellos con confirmación diagnóstica de infección por SARS-CoV2 fueron incluidos, se captaron las variables clínicas, bioquímicas y radiológicas, posteriormente se localizó a los sujetos para realizarles una encuesta sobre síntomas prolongados por infección por SARS-CoV-2. Se analizaron las asociaciones entre los factores de riesgo con la aparición de dichas manifestaciones.

Recursos e infraestructura: Los recursos para este proyecto fueron proporcionados por los investigadores para recolectar los datos de los expedientes clínicos y realizar la encuesta telefónica. Se utilizó equipo de cómputo para captura de datos y programa SPSS para el análisis de los resultados. No se requirió de un presupuesto extra

Experiencia del grupo: Todos los colaboradores de este proyecto tienen experiencia en la atención de enfermedad por COVID-19 y en la identificación y tratamiento de síntomas post-COVID, además de adiestramiento en investigación clínica.

Resultados: Se encuestaron 306 sujetos, más de la mitad fueron hombres (64%) con una edad de edad 53 (43-64) años. La mayoría tenían alguna comorbilidad (79.0%), siendo obesidad la más frecuente (37.3 %). A dos años del egreso hospitalario 73% tuvieron síntomas post-COVID, siendo la presencia de fatiga lo más común (46.7%). Los factores de riesgo encontrados fueron la SaFiO2 (OR1.8, IC95%1.0 - 2.9, $p= 0.02$) y estancia hospitalaria mayor (OR 1.9, IC95% 1.1 - 3.1, $p=0.01$).

Conclusiones: Se observó una gran prevalencia de síntomas post-COVID aún a dos años de la enfermedad. Los más frecuentes fueron fatiga y disnea. Siendo los sujetos más afectados aquellos con mayor estancia hospitalaria y menor SaFiO₂ durante la enfermedad aguda. Existió una tendencia a mayor frecuencia de síntomas post-COVID en sujetos con sobrepeso u obesidad. Todo lo anterior pone de relevancia el establecer protocolos de vigilancia, tratamiento y rehabilitación de los individuos recuperados de COVID-19.

INVESTIGADORES

Alumno:

Kevin Fernando Reyna Pérez

Residente de 4to año de la especialidad en medicina interna.

UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

Tel. 56276900 Ext: 22128

Universidad Nacional Autónoma de México

Correo electrónico: freynap@gmail.com

Tutores:

Dr. Paolo Alberti Minutti

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna

UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

Tel. 56276900 Ext: 21909

Correo electrónico: paolo.alberti@gmail.com

Dr. Juan Carlos Anda Garay

Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna

UMAE Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS.

Tel. 56276900 Ext: 21909

Correo electrónico: estumed@hotmail.com

Datos de la tesis

Título SÍNDROME POST-COVID: PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A SU PRESENTACIÓN

MARCO TEÓRICO

Introducción

Durante los últimos 3 años se presentó un fenómeno sin comparación a nivel mundial, el coronavirus SARS-CoV-2, responsable de la COVID-19, ha infectado más de 300 millones de personas a lo largo del mundo y causado más de 5.5 millones de muertes, lo cual ha repercutido en la esfera biológica, psicológica, social y económica. (1) Mientras que la mayoría de los esfuerzos de la comunidad médica y científica se han dirigido al diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad aguda, ha surgido una segunda pandemia: el COVID prolongado o síndrome post-COVID, del cual la evidencia es limitada.

La infección por el virus SARS-COV-2 es una entidad patológica que abarca principalmente enfermedad pulmonar y cardiovascular, no obstante, también ocasiona manifestaciones y complicaciones neurológicas, gastrointestinales, dermatológicas y mio-articulares. (2) Estas pueden ocurrir en diferentes momentos de la enfermedad: como manifestación inicial, durante la fase aguda o después, durante el periodo de convalecencia.

Definición

El síndrome post-COVID o COVID-19 prolongado se define como las secuelas a largo plazo de la infección por el virus SARS-CoV-2, y que se presentan como síntomas persistentes o recurrentes varias semanas después de la recuperación microbiológica, evidenciada a través de estudios moleculares. (3)

Existe heterogeneidad en la definición operacional, inicialmente, se nombró de este modo a la persistencia de síntomas más allá de 4 semanas de la infección aguda. Las guías NICE, en el Reino Unido, lo han definido como síntomas persistentes o emergentes más allá de 12 semanas y que no pueden atribuirse a otra enfermedad. (4) Por su parte, la Organización Mundial de la Salud, ha definido a la “condición post-COVID-19”, a aquella que ocurre en sujetos afectados 3 meses posteriores a la infección aguda y que dura al menos 2 meses y que no puede explicarse por otra causa. (5) Destaca que, ha sido también nombrado como síndrome post-agudo, crónico o de largo plazo.

Para fines de esta investigación, utilizaremos la definición propuesta por la OMS.

Epidemiología

La prevalencia de las complicaciones a largo plazo de la enfermedad COVID-19, de acuerdo con estudios observacionales y registros hospitalarios, es de 10 a 30 %, con signos y síntomas que pueden durar más de 90 días. (3) Un meta análisis reciente encontró que 80 % de los sobrevivientes de la enfermedad presentan al menos un síntoma post-COVID. Este estudio identificó más de 50 signos y síntomas en pacientes quienes se habían recuperado de la infección aguda por SARS-CoV-2. (4) En otras publicaciones, como la de Dennis y col., quienes evaluaron pacientes > 18 años, con tasas de hospitalización < 20 % y con bajo riesgo mortalidad, 60 % de los individuos tuvieron diversos síntomas prolongados por COVID, con hasta 42 % de los individuos con 10 o más síntomas relacionados. (5)

Epidemiología en México

En nuestro país, existen pocas publicaciones respecto a síndrome post-COVID, pues se han publicado solo 2 estudios transversales que describen los síntomas relacionados, así como la posible asociación con factores de riesgo:

- 2020. Galván-Tejada y cols. (6) Reportan un estudio de casos y controles de 219 participantes, 141 sobrevivientes a COVID-19 y 78 controles en hospitales de 2do y 3er nivel de atención en el estado de Zacatecas en el período de estudio del 25 de julio al 20 de septiembre de 2020 donde se estimó de manera indirecta una frecuencia de síntomas post-COVID de 19% a 60 días. En este estudio, los síntomas más frecuentemente reportados fueron escalofríos, disnea, anosmia o disgeusia y náusea y vómito.
- 2021. Estudio realizado por el dr. González-Hermosillo y cols. (7), reportan un estudio descriptivo de 130 casos sobrevivientes a COVID-19 en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” (INCICH). Se encontró que, a 3 y 6 meses tras la hospitalización por COVID, 91.5 % de los sobrevivientes reportaron al menos 1 síntoma que no existía antes de la infección. Por otro lado, se identificó fatiga en 53 % de su población, con el grupo etáreo de 40 a 50 años positivamente asociado a dicha manifestación.

Factores de riesgo

La identificación de factores de riesgo asociados a síndrome post-COVID es crucial. A pesar de que la mayoría de los estudios se han centrado en la incidencia y prevalencia de dichas manifestaciones, algunos de ellos han identificado factores de riesgo potenciales, entre los que destacan las comorbilidades preexistentes (principalmente hipertensión, diabetes y arritmias cardíacas), la gravedad de la fase aguda de la enfermedad y biomarcadores (elevación de la proteína C-reactiva, dímero-D y disminución de los linfocitos absolutos). (6) (7)

En una cohorte prospectiva reciente, se analizaron 4182 casos incidentes de COVID-19 a través de una plataforma electrónica en donde los individuos reportaron sus propios síntomas durante la fase aguda de la enfermedad, tras 28 y 56 días de esta. Así, se identificó que dicha sintomatología era más probable con el incremento de la edad, el índice de masa corporal y en personas del sexo femenino. Destaca, la estrecha relación del asma (OR 2.14) y la presencia de 5 o más síntomas en la fase aguda de la enfermedad (OR 3.53) con el riesgo incrementado de presentar síndrome post-COVID. (8).

En el caso de las manifestaciones articulares, la mayoría de los casos reportados posterior a la infección por COVID-19 han ocurrido en hombres, entre los 40 a 70 años y con predominio en individuos con afección severa aguda de la enfermedad. (9) No obstante que información contradictoria ha sido publicada, la heterogeneidad de los resultados publicados, puede explicarse por las diversas metodologías empleadas, lo que limita la robustez de los resultados y sus conclusiones.

Aspectos fisiopatológicos

Las características clínicas y la patogenia relacionada a la afección por COVID-19 no se entienden por completo, sin embargo, se han identificado mecanismos potenciales que contribuyen al desarrollo del síndrome post-COVID e incluyen:

- ❖ Cambios fisiopatológicos específicos del virus.
- ❖ Aberraciones inmunológicas y daño inflamatorio en respuesta a la infección aguda.
- ❖ Secuelas del síndrome post-UCI.

Uno de los mecanismos fisiopatológicos propuestos más estudiados incluye el daño tisular viral directo: se ha demostrado que la entrada a las células por parte del virus SARS-CoV-2 es a través del receptor ACE-2, expresado en una gran variedad de localizaciones en las células corporales, lo que permite la entrada del virus a través de la activación de la proteína Spike por la serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2). Estos receptores son expresados en

células endoteliales, bulbo olfatorio, epitelio gastrointestinal, células β pancreáticas, podocitos renales, etc. Lo que sugiere que el daño viral directo podría contribuir a las complicaciones a largo plazo. (13)

Otras vías sugeridas que podrían llevar a complicaciones crónicas por COVID-19 incluyen daño endotelial, desregulación del sistema inmune e hipercoagulabilidad que a menudo conduce a trombosis.

La desregulación del sistema inmunitario ha sido sugerida debido a hallazgos por autopsia de células T autorreactivas en aquellas personas que fallecieron por COVID-19, probablemente como un mecanismo similar al que ocurre en enfermedades autoinmunes. En este sentido, existe evidencia sólida que demuestra el mimetismo molecular entre el SARS-CoV-2 y las proteínas del tronco encefálico humano, y la posible reacción cruzada consecuente que condiciona daño al centro respiratorio del cerebro y falla respiratoria concomitante. (11) Otro ejemplo es la sucesión de casos de síndrome de Guillain-Barré posterior a la infección por SARS-CoV-2. (12) Así, diversos autores han postulado que epítomos mimetizadores podrían estar presentes en las diversas células corporales, principalmente tejido articular y muscular, y causar inflamación local aguda. Algunas otras teorías han propuesto la presencia de complejos inmunes circulantes o la posible localización del virus directamente en el tejido articular, aunque en una gran proporción de los casos no se ha logrado aislar este microorganismo en el líquido sinovial. (10)

Por último, pese a que en la actualidad los desenlaces a corto plazo en pacientes críticamente enfermos, incluyendo mortalidad y sobrevida a 28 días, han mejorado de manera dramática, el pronóstico a largo plazo y la calidad de vida no ha cambiado. En un ensayo clínico aleatorizado, Yende et al. (16), identificaron que hasta 1/3 de los pacientes que egresaron de la unidad de cuidados intensivos murieron en los próximos 6 meses. Lo anterior señala la persistencia en el deterioro funcional y la calidad de vida de los afectados, por lo que el enfoque no sólo debe contemplar la situación aguda, sino también los desenlaces a largo plazo, razón por la que en la actualidad se ha consolidado el síndrome post-cuidados intensivos (post-UCI) como una entidad nosológica diferente y de interés común. (17) La infección por el virus SARS-CoV-2 tiene una interrelación estrecha con esta entidad, pues hasta 5 % de los aquejados precisarán de cuidados del paciente crítico. En este sentido, el síndrome post-UCI comprende alteraciones en la esfera física y mental que ocurren durante o posterior a la estancia en la unidad de cuidados intensivos. (18) Los mecanismos fisiopatológicos son multifactoriales: isquemia microvascular, de fibras nerviosas, mayor catabolismo e inmovilidad condicionan desgaste musculoesquelético, con la miopatía y/o neuropatía asociados. (19) Por otro lado, la gran cantidad de estresores físicos y

psicológicos en el paciente crítico resultan en deterioro cognitivo y mental, con el desarrollo concomitante de depresión, ansiedad o estrés pos traumático, dichos factores que aumentan la probabilidad de presentar síndrome post-COVID.

Espectro clínico de las manifestaciones clínicas post-COVID

La presentación clínica de COVID-19 es diversa, a menudo con síntomas respiratorios y cardiovasculares en la mayoría de los pacientes en el periodo agudo y post agudo de la enfermedad. No obstante, es de destacar que el virus SARS-CoV-2 puede desarrollar una amplia gama de complicaciones a largo plazo. (20)

Más allá de los reportes iniciales de pacientes con fatiga meses posterior a la infección, hoy en día se identifica afección multiorgánica en afectados por COVID-19. Estudios previos han reportado complicaciones como fibrosis pulmonar, tromboembolismo venoso, trombosis arteriales a nivel periféricos, coronario o cerebral, síndrome demencial, afecciones reumáticas y complicaciones dermatológicas, con sus manifestaciones clínicas acompañantes: fiebre, tos, ausencia de apetito, disnea, diarrea, odinofagia, cefalea, mareo, ausencia de sabor, ausencia de olor, fatiga, mialgia, artralgia, entre otros. (12) Pese a que la batería de signos y síntomas en COVID-19 prolongado es amplia, factores específicos del paciente se han identificado como predictores del desarrollo de los síntomas y en cuanto a su temporalidad.

Queda claro que aún hay mucho por conocer de la enfermedad COVID-19, pues a más de 2 años de su emergencia sigue activa en todo el mundo. Por ello, es necesario continuar con la investigación que ayude a entender y mitigar las complicaciones agudas y crónicas a corto, mediano y largo plazo en aquellos afectados.

Planteamiento del problema y pregunta de investigación

En población mexicana la información en cuanto a síndrome post-COVID es limitada y el espectro clínico de sus características es aún desconocido. Además, es necesario demostrar que a más de 1 año de la fase aguda de la enfermedad, los síntomas persisten y repercuten en la calidad de vida de los afectados, por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia del síndrome post-COVID y los factores asociados a su presentación en un hospital de tercer nivel en México?

Justificación

En México, la población está conformada principalmente por adultos jóvenes, comórbidos y con gran expresión de la enfermedad por COVID-19 de moderada a grave, con un perfil de inflamación en la fase aguda de la enfermedad relevante. Por ende, se presume que tenemos mayor probabilidad de presentar síntomas post-COVID con respecto a poblaciones de países desarrollados. Además, menos del 50% de nuestra población cuenta con seguridad social, lo que vulnera y limita el acceso a atención médica de calidad, incluyendo la terapia de rehabilitación, lo que impacta en la salud en general, en la calidad de vida y en la productividad.

Por todo lo anterior, es preciso realizar estudios destinados a evaluar la frecuencia, duración y el tipo de síntomas persistentes inducidos por la infección por SARS-CoV-2, y determinar la relación entre factores de riesgo y su aparición a más de 1 año de su presentación con el fin de diseñar estrategias oportunas de vigilancia y otorgar recursos terapéuticos correspondientes.

Objetivos

Objetivo general

Determinar la prevalencia y los factores asociados a la presentación del síndrome post-COVID.

Objetivos particulares

Describir síntomas y su frecuencia en el síndrome post-COVID.

Material y Métodos

Tipo de estudio:

Se realizó un estudio transversal, analítico, ambilectivo.

Universo

Pacientes con antecedente de infección por SARS CoV-2 y que actualmente cursen con síndrome post-COVID.

Muestra

Pacientes ingresados a hospitalización del Hospital de Especialidades del CMN SXXI con diagnóstico de enfermedad por COVID-19 entre mayo de 2020 y abril de 2021.

Tamaño de muestra

Se realizó un muestreo aleatorio proporcional para estimar el tamaño de la muestra de la prevalencia de síntomas prolongados por COVID-19, con un universo finito y con una proporción

esperada (p_0)=45 % (21), margen de error de 5 %, con un nivel de confianza ($Z\alpha$) de 95 %. A través de la siguiente fórmula:

$$n = N \times Z\alpha^2 \times p_0 \times q_0 / e^2 (N-1) + Z\alpha^2 \times p_0 \times q_0$$

$$q_0: 1-0.45 = 0.55$$

$$\alpha: 0.05$$

$$Z\alpha: 1.96$$

$$n = 1,000,000 \times 1.96^2 \times 0.45 \times 0.55 / 0.05^2 \times (1,000,000 - 1) + 1.96^2 \times 0.45 \times 0.55$$

$$n = 380$$

Por lo tanto, el tamaño de muestra necesario para una prevalencia esperada de 45 %, fue de 380 y se agregó un 10% extra por potenciales pérdidas de seguimiento o datos incompletos, por lo que quedó un tamaño de muestra final de **420 sujetos**.

Criterios de inclusión

Se tomaron los criterios actuales para COVID-19 prolongado de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud:

- Haber presentado infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR.
- Adultos de 18 a 90 años egresados por infección aguda por COVID-19 en el período comprendido de mayo de 2020 a abril de 2021.
- Síntomas prolongados o aparición de nuevos síntomas, más allá de 3 meses del inicio de la enfermedad COVID-19.
- Síntomas que duraron al menos 2 meses y que no pueden ser explicados por otras causas.
- Datos completos en el expediente respecto a las variables clínicas, bioquímicas y radiológicas.
- Aceptaron participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- Tener alguna enfermedad/padecimiento que explique la sintomatología crónica investigada.

- Incapaces de ser contactados.

Descripción de Variables

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN
CLÍNICAS				
Edad	Cuantitativa Continua	Número de años vividos desde el nacimiento.	Edad en años referida en la encuesta telefónica.	Numérica / años de vida
Género	Cualitativa Nominal	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, desde la perspectiva sociocultural y biológica	Se toma del referido en nota de ingreso	Masculino/Femenino
IMC	Cuantitativa Continua	Relación del peso con la altura	Relación del peso con la talla al cuadrado	Kg/m ²
Tabaquismo	Cualitativa dicotómica	Adicción a fumar tabaco.	Antecedente de fumar tabaco.	Si / No
Índice Tabáquico	Cuantitativa Continua	Designa una unidad que permite juzgar el consumo de tabaco de una persona	Cálculo de la posibilidad de que un fumador desarrolle EPOC o cáncer	Cantidad de años fumados/20
Consumo de Alcohol	Cualitativa dicotómica	Adicción a consumo de alcohol	Antecedente de beber bebidas alcohólicas	Si / No
ENFERMADES DE BASE				
Comorbilidad	Cualitativa Dicotómica	Ocurrencia de más de una patología en la misma persona.	Presencia de 2 o más trastornos o enfermedades crónicas pre-existentes.	Si / No
Diabetes Mellitus	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad metabólica crónica caracterizada por niveles elevados de glucosa en sangre.	Glucosa en ayuno > 126 mg/dL o HbA1C > 6.5 % en 2 o más determinaciones o glucosa al azar > 199 mg/dL con síntomas por diabetes	Si / No

HIPERTENSIÓN ARTERIAL	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad crónica caracterizada por un aumento de la resistencia vascular debido a vasoconstricción arteriolar e hipertrofia de la pared vascular que conduce a elevación de la presión arterial sistémica $\geq 140/90$ mmHg	Presión arterial alta igual o por encima de 140/90 mmHg en 2 o más determinaciones	Si / No
Obesidad	Cualitativa Dicotómica	Exceso del peso corporal a expensas de tejido adiposo redundante.	Exceso de grasa y un índice de masa corporal (IMC) mayor a 30 kg/m ²	Si / No
Enfermedad Cardíaca Crónica	Cualitativa Dicotómica	Antecedente de alguna enfermedad cardíaca pre-existente.	Enfermedad cardíaca previa referida en los registros médicos.	Si / No
Enfermedad Renal Crónica	Cualitativa Dicotómica	Pérdida progresiva, permanente e irreversible de la tasa de filtración glomerular.	Registros clínicos donde se documente la presencia de enfermedad renal crónica.	Si / No
Neumopatía Crónica	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad pulmonar inflamatoria crónica que causa síntomas respiratorios persistentes y la obstrucción del flujo de aire de los pulmones debida a anomalías de la vía aérea y/o alveolares	Presencia de síntomas compatibles con EPOC con estudio espirométrico que demuestra limitación al flujo aéreo ($FEV_1/FVC < 0.7$)	Si / No
Artritis Reumatoide	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad inflamatoria crónica que afecta preferentemente a las articulaciones de forma simétrica con o sin manifestaciones extra articulares	Se tomara como presente a aquellas personas que tengan diagnóstico confirmado de artritis reumatoide.	Si / No
Lupus Eritematoso Sistémico	Cualitativa Dicotómica	Enfermedad autoinmune, crónica y multisistémica, de causa desconocida y de curso clínico variable, que se caracteriza por períodos de remisión y reactivación	Se tomara como presente a aquellas personas que tengan diagnóstico confirmado de lupus eritematoso sistémico.	Si / No
Inmunosupresión	Cualitativa Dicotómica	Supresión o disminución de las reacciones inmunitarias debida a la administración deliberada de fármacos inmunosupresores, o secundaria a procesos patológicos como inmunodeficiencias, tumores o malnutrición.	Se tomara como presente a aquellas personas que tengan enfermedades sistémica que condicionen inmunosupresión o ingesta crónica de fármacos inmunosupresores.	Si / No

Enfermedad Psiquiátrica	Cualitativa Dicotómica	Gama de afecciones de trastornos que afectan el estado de ánimo, pensamiento y/o comportamiento.	Se tomará como presente a aquellas personas que tengan diagnóstico por psiquiatría previamente documentado.	Si / No
CARACTERÍSTICAS AGUDAS COVID-19				
Ventilación Mecánica	Cualitativa Dicotómica	Estrategia terapéutica que consiste en asistir mecánicamente la ventilación pulmonar cuando ésta es inexistente o ineficaz.	Antecedente de haber estado bajo ventilación mecánica invasiva consignado en expediente clínico	Si / No
Días con Ventilación Mecánica	Cuantitativa Continua	Cantidad de días en número bajo ventilación mecánica invasiva por COVID-19	Días referidos en expediente clínico	Días
Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa Continua	Cantidad de días en número en que se estuvo hospitalizado por COVID-19	Días referidos en expediente clínico	Días
LABORATORIO				
RT-PCR SARS-CoV-2 POSITIVA	Cualitativa Politómica	Prueba de reacción en cadena de polimerasa que evidencia material genético de virus SARS-CoV-2 en hisopado nasofaríngeo	Positivo: presencia de material genético de SARS-CoV-2 Negativo: ausencia de material genético de SARS-CoV-2	Si / No
FERRITINA	Cualitativa Politómica	Determinación cuantitativa de la cantidad de ferritina en una muestra de sangre	Normal <300 ng/mL; Elevada: >300 ng/mL	Normal/Elevada
DIMERO-D	Cualitativa Politómica	Determinación cuantitativa de la cantidad de Dímero-D en el plasma de una muestra sanguínea	Normal: <0.5 microgramos/mL; Elevado: >0.5 microgramos/mL	Normal/Elevado
PROTEINA C REACTIVA	Cualitativa Politómica	Determinación cuantitativa de la cantidad de Proteína C Reactiva en el plasma de una muestra sanguínea	Normal: <0.05mg/dL; Elevada: >0.05/dL	Normal/Elevada
VSG	Cualitativa Politómica	Tiempo que tardan los eritrocitos en decantarse en una muestra sanguínea	Aumentada: >30 mm/h; Normal: <30 mm/h	Aumentada/Normal
LINFOCITOS	Cualitativa Politómica	Número de linfocitos totales circulantes en la biometría hemática	Linfopenia < 1500 linfocitos totales; Linfocitosis: > 3500 linfocitos totales	Linfopenia/Linfocitosis
CREATININA	Cualitativa Politómica	Niveles de creatinina en una muestra de sangre	Elevado: >1.2 mg/dL; Normal <1.2 mg/dL	Normal/Elevado
IMAGEN				

HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS DE INFECCIÓN POR SARS-CoV-2	Cualitativa Dicotómica	Imágenes tomográficas por consolidación en vidrio deslustrado con o sin consolidación mixta, engrosamiento pleural, engrosamiento septal interlobulillar y broncograma aéreo	Se tomará como positivo cuando el estudio tomográfico arroje características típicas o indeterminadas para el diagnóstico por imagen de enfermedad por COVID-19 y sin alguna otra entidad que las explique, de lo contrario se tomara como negativo	Positivo / Negativo
SÍNTOMAS PROLONGADOS				
FIEBRE	Cualitativa dicotómica	Aumento de la temperatura corporal por encima de 38.3 ° C.	Temperatura corporal > 38.3C después del cuadro agudo.	Si / No
TOS	Cualitativa dicotómica	Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones.	Se tomará como presente la referencia de tos intermitente, en accesos o persistente posterior al periodo agudo de COVID-19 en encuesta telefónica, de lo contrario se tomará como ausente	Presente / Ausente
HIPOREXIA	Cualitativa dicotómica	Disfunción gastrointestinal que se caracteriza por: la inhabilidad para tolerar alimentos vía enteral, disminución de la motilidad intestinal, permeabilidad intestinal incrementada, translocación bacterial y, en ocasiones, diarrea hemorrágica.	Pérdida parcial del apetito referida en encuesta telefónica	Si / No
DISGEUSIA	Cualitativa dicotómica	Trastorno del gusto que se manifiesta por alguna alteración en la percepción o disminución del sentido del gusto	Pérdida parcial o total del gusto referida en encuesta telefónica	Si / No
DISOSMIA	Cualitativa dicotómica	Trastorno del olfato que se caracteriza por alguna alteración en la percepción o disminución del sentido del olfato	Pérdida parcial o total del olfato referida en encuesta telefónica	Si / No
FATIGA	Cualitativa dicotómica	Sensación subjetiva de cansancio que no es resultado de un esfuerzo continuo, que nos e alivia con el descanso, que ocurre después de un esfuerzo físico o mental/cognitivo mínimo y que no tiene explicación médica.	Se tomará como presente la sensación de cansancio que ocurre después de un esfuerzo mínimo físico o mental y que no se alivia con el descanso, referido en encuesta telefónica, de lo contrario se tomará como ausente.	Si / No

MIALGIA	Cualitativa dicotómica	Dolor muscular en uno o varios músculos, por diversas causas y acompañado en ocasiones de debilidad o pérdida de fuerza y dolor a la palpación	Se tomará como presente la referida en encuesta telefónica, de lo contrario se tomará como ausente	Si / No
ARTRALGIA	Cualitativa dicotómica	Dolor articular en una o varias articulaciones, por diversas causas y acompañado en ocasiones de debilidad o pérdida de fuerza y dolor a la palpación	Se tomará como presente la referida en encuesta telefónica, de lo contrario se tomará como ausente	Si / No
DISNEA	Cualitativa dicotómica	Sensación subjetiva de dificultad para respirar o falta de aire	Se tomará como presente la referida en encuesta telefónica, de lo contrario se tomará como ausente	Si / No
DIARREA	Cualitativa dicotómica	Se define como diarrea la deposición, tres o más veces al día (o con una frecuencia mayor que la normal para la persona) de heces sueltas o líquidas.	Se tomará como presente la deposición, 3 o más veces al día, de evacuaciones líquidas, de lo contrario se tomará como ausente	Si / No
ODINOFAGIA	Cualitativa dicotómica	Dolor que se experimenta al tragar alimentos sólidos y líquidos, así como en algunos casos la propia saliva.	Se tomará como presente la referida en encuesta telefónica, de lo contrario se tomará como ausente	Si / No
CEFALEA	Cualitativa dicotómica	Sensación dolorosa en cualquier parte de la cabeza, que va desde un dolor agudo a un dolor leve y puede ocurrir con otros síntomas.	Se tomará como presente la referida en encuesta telefónica, de lo contrario se tomará como ausente	Si / No
MAREO	Cualitativa dicotómica	Es la sensación de inestabilidad en la marcha sin percepción de giro de objetos, que desaparece al sentarse o acostarse.	Se tomará como presente la referida en encuesta telefónica, de lo contrario se tomará como ausente	Si / No

Estrategia de trabajo

Procedimientos

El estudio consistió en la realización de una encuesta telefónica sobre la presencia de síntomas persistentes o recurrentes relacionados a síndrome post-COVID en pacientes recuperados de infección por SARS-CoV-2 a más de 1 año de su presentación aguda, así como la determinación de factores asociados con su presentación.

En esa encuesta telefónica, los participantes fueron interrogados en cuanto a la presencia o ausencia de síntomas a través de un cuestionario estandarizado utilizado previamente en estudios de cohorte (25).

Los siguientes síntomas fueron recogidos de manera sistemática: fiebre, tos, ausencia de apetito, disnea, diarrea, odinofagia, cefalea, mareo, ausencia de sabor, ausencia de olor, fatiga, mialgia, artralgia.

Recopilación de datos

- 1) Se revisaron los censos de ingreso del servicio de medicina interna en el periodo referido.
- 2) Se seleccionaron a los pacientes que presentaron el diagnóstico de “neumonía por COVID-19”, “neumonía atípica en estudio”, “enfermedad por COVID-19”, “COVID-19”, “infección por SARS-CoV-2”.
- 3) Se buscaron, en el archivo clínico/electrónico, los expedientes de los pacientes seleccionados, confirmando los casos según los criterios de inclusión y exclusión.
- 4) Se realizó una base de datos con identificación del paciente por un número identificar dónde se recolectaron todas las variables.
- 5) Se realizó la encuesta telefónica, en donde se capturaron las variables en la base de datos ya realizada.
- 6) Se realizó el análisis estadístico.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis estadístico descriptivo de todas las variables. Las variables continuas se presentaron como medias y desviación estándar si tenían una distribución normal, de lo contrario se presentaron como medianas y rangos; Para las variables cualitativas dicotómicas y politémicas se definieron como frecuencias absolutas (porcentajes). Para la comparación de grupos se utilizaron pruebas estadísticas de *t*-student o Mann-Whitney para las variables continuas y test de Chi-cuadrada o exacto de Fisher para las variables categóricas. La información demográfica, comorbilidades, datos clínicos agudos y valores de laboratorio se incluyeron como predictores de síntomas prolongados. El modelo de regresión lineal múltiple se utilizó para estimar la razón de momios (OR) y el intervalo de confianza de 95 % (IC) para la asociación entre síntomas prolongados y factores de riesgo. Todos los test fueron de 2 colas y un valor de $p < 0.05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente proyecto se solicitó la aprobación por el Comité local de ética del HE del CMN "Siglo XXI" del IMSS. Dada la naturaleza del presente protocolo se consideró un estudio con un riesgo mínimo de acuerdo a la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo 17 Sección II, ya que sólo utilizó información contenida en el expediente clínico/electrónico y la recopilada a través de encuesta telefónica.

Este protocolo respetó las disposiciones enunciadas en la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas (64° en Fortaleza, Brasil en octubre de 2013), informe de Belmont y ley general de salud en materia de investigaciones vigente considerando velar por la salud, bienestar y derechos de los sujetos de investigación; La presente investigación fue realizada por personal calificado, reduciendo al mínimo la posibilidad de daños y/o riesgos de cualquier tipo. Se garantizó la confidencialidad de los sujetos en todo momento, así como la protección de sus datos personales; Su participación fue libre de toda coacción y se confirmó mediante la aceptación de participación por medio de consentimiento informado, otorgándose la opción de realizarse de forma digital o física según las preferencias de los sujetos de investigación. Se respetaron los principios bioéticos de autonomía, justicia, beneficencia y no maleficencia.

Recursos, financiamiento y factibilidad

Recursos humanos: El investigador que llevó a cabo el estudio y los tutores de tesis que asesoraron su elaboración.

Recursos materiales: Expedientes clínicos, Encuesta pre elaborada, Papelería para registro de datos, Computadora para captura de datos.

Recursos financieros: No se requirió de un presupuesto extra.

RESULTADOS

Población de Estudio

Durante el período comprendido de abril del 2020 a mayo de 2022 se atendieron 2074 sujetos por neumonía atípica, 1065 egresaron a domicilio de manera satisfactoria. 645 sujetos fueron excluidos por diversos motivos (336 con Rt-PCR para virus SARS-CoV-2 negativo y 309 no cumplieron criterios de selección). Se seleccionaron 409 sujetos, de los cuales 20 fallecieron por motivos diferentes a COVID-19, cuatro declinaron participar y 90 no fueron localizados, por lo que se encuestaron 306 sujetos (FIGURA 1).

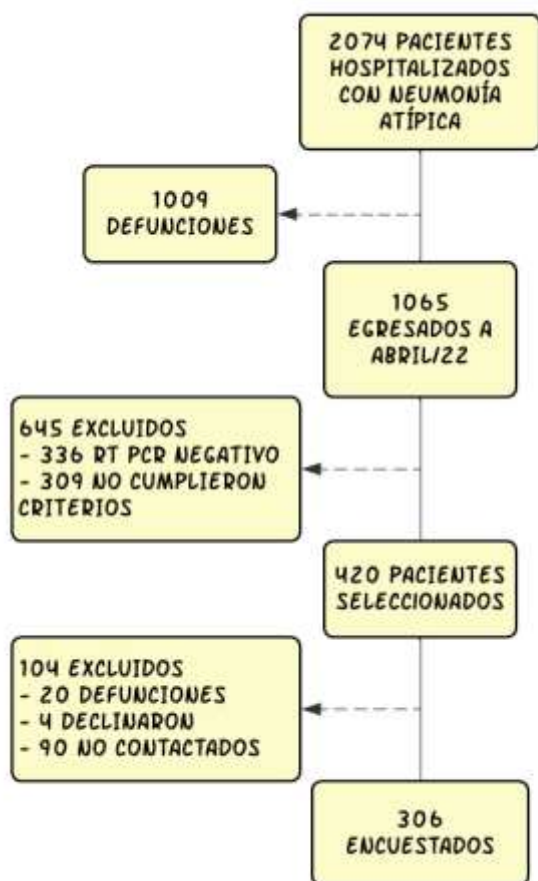


FIGURA 1
Características Demográficas y Clínicas

El promedio de edad de los 306 sujetos encuestados fue 53 (43-64) años, 194 (63 %) fueron hombres. Solamente 1 sujeto recibió inmunización vs SARS-CoV-2 previo a la enfermedad (TABLA 1). Las comorbilidades más frecuentes fueron obesidad, hipertensión y diabetes, en 114 (37.3 %), 105 (34.3 %) y 91 (29.7 %), respectivamente. 79 % de los sujetos presentó al menos 1 comorbilidad, mientras que 16 % presentó al menos 3 enfermedades crónicas. La estancia

hospitalaria promedio fue de 11 (7-15) días. Las variables clínicas y bioquímicas al ingreso hospitalario se muestran en la TABLA 1.

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Edad (años)	53 (43 - 64)
Hombres (%)	194 (63.4)
IMC	29.1 (25.4 - 32.5)
Vacunación Previa (%)	1 (0.3)
<i>Tabaquismo</i>	61 19.9
<i>Alcoholismo</i>	33 10.8
COMORBILIDADES (%)	
<i>Al menos una comorbilidad</i>	242 (79.1)
<i>≥ 3 Comorbilidades</i>	49 (16)
<i>Obesidad</i>	114 (37.3)
<i>Hipertensión</i>	105 (34.3)
<i>Diabetes</i>	91 (29.7)
<i>Enfermedad Cardíaca Crónica</i>	25 (8.2)
<i>Enfermedad Renal Crónica</i>	18 (5.9)
<i>Enfermedad Psiquiátrica</i>	13 (4.2)
<i>Neuropatía Crónica</i>	12 (3.9)
<i>Reumatológicas</i>	6 (2)
VARIABLES AL INGRESO	
PCR SARS-CoV2 Positiva	306 (100)
Neumonía por Radiografía	304 (99.3)
Frecuencia Respiratoria	24 (21 - 26)
Frecuencia Cardíaca	103 (88 - 116)
Saturación de O ₂	81 (70 - 87)
SaFiO ₂	187 (150 - 255)
Leucocitos	8.43 (6.26 - 11.5)
Linfocitos	0.83 (0.65 - 1.1)
Ferritina	909 (480 - 1564)
Proteína C Reactiva	7.59 (2.7 - 16.2)
Dímero D	900 (570 - 1682)
Creatinina	0.7 (0.6 - 1.0)
TERAPIA DE OXÍGENO	
<i>Puntas Nasales</i>	115 (37.6)
<i>Mascarilla Reservorio</i>	120 (39.2)
<i>Cánulas Nasales de Alto Flujo</i>	28 (9.2)
<i>Ventilación Mecánica Invasiva</i>	42 (13.7)
<i>Oxígeno Domiciliario</i>	211 (69.0)
Días de Estancia Hospitalaria	11 (7 - 15)

IMC: Índice de Masa Corporal; SaFiO₂: Relación de Saturación de O₂ sobre la Fracción Inspirada de Oxígeno Arterial. Los resultados de las variables cuantitativas se expresan en mediana (Rango Inter-Cuartílico).

En general, los marcadores de inflamación fueron elevados. Los pacientes presentaron linfopenia, hiperferritinemia, elevación de PCR, velocidad de sedimentación globular y dímero-D.

La SaFio2 promedio en los pacientes con y sin síntomas pos COVID fue de 187 (150-255). Todos los sujetos utilizaron dispositivos de oxígeno, 28 (9.2 %), cánulas nasales de alto flujo y 42 (13.7 %) ventilación mecánica invasiva.

A 1 y 2 años del egreso hospitalario, 225 (73 %) sujetos tuvieron al menos 1 síntoma persistente que no tenían antes de la COVID-19 (TABLA 2).

Tabla 2. Síntomas post-COVID

Prevalencia (%)		
Ausentes	81	(26.5)
Presentes	225	(73.5)
Fatiga	143	(46.7)
Disnea	91	(29.7)
Artralgias	86	(28.1)
Mareo	79	(25.8)
Palpitaciones	79	(25.8)
Disosmia	65	(21.2)
Mialgias	58	(19)
Odinofagia	48	(15.7)
Tos	46	(15)
Disgeusia	46	(15)
Cefalea	43	(14.1)
Hiporexia	27	(8.8)
Fiebre	6	(2)

Como en otros estudios, la fatiga fue el síntoma persistente más frecuente, presente en 143 (46 %) individuos (FIGURA 2), seguido de disnea en 91 (29 %) y artralgias en 86 (28.1 %).

Proporción de individuos con síntomas pos Covid

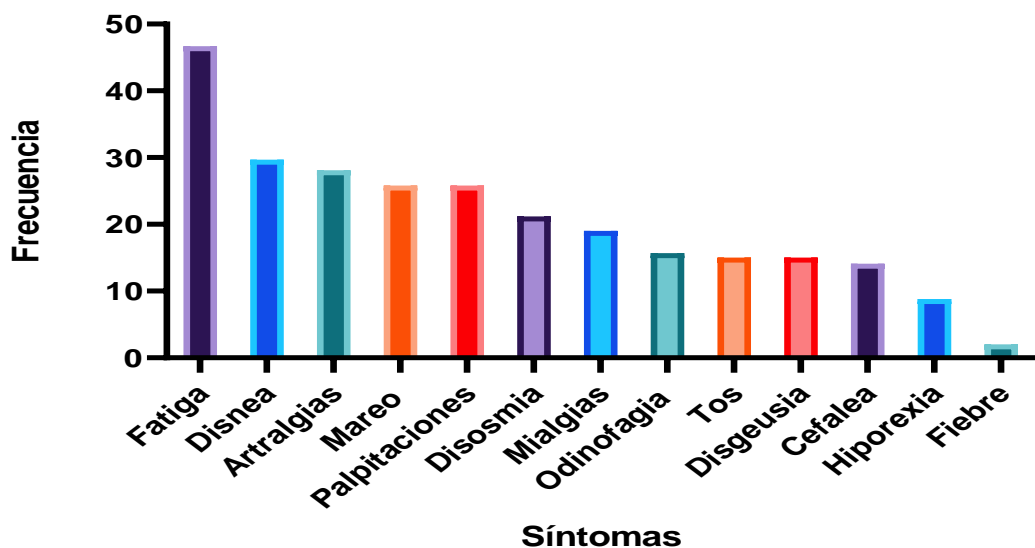


FIGURA 2

En el análisis univariado, no se identificaron diferencias demográficas significativas en sujetos con o sin síntomas post-COVID (TABLA 3). No hubo diferencias en el Índice de Masa Corporal. Hubo una prevalencia significativamente mayor de enfermos renales crónicos en sujetos sin síntomas pos COVID: 9 (11 %) vs 9 (4 %). En cuanto a las variables bioquímicas, hubo una SaFio2 significativamente menor en sujetos con síntomas post-COVID: 180 (150-244) vs 225 (153-268), $p=0.09$, mientras que existió una PCR significativamente mayor: 8.8 (3.86-17.02) vs 4.8 (1.67-4.62), $p=0.006$). Los individuos con síntomas post-COVID tuvieron estancia hospitalaria mayor, con respecto a los que no tuvieron síntomas post-COVID: 12 ((8-15) vs 9 (7-13), $p=0.016$).

Tabla 3. Comparación entre grupos

	Sin post-COVID	Con post-COVID	p
Edad (años)	52 (41 - 64)	54 (44 - 64)	0.66 ¹
Hombres (%)	55 (67.9)	139 (61.8)	0.327 ²
IMC	29.1 (25 - 31.1)	29.3 (25.8 - 32.9)	0.26 ¹
Tabaquismo	16 (19.8)	45 (20)	0.962 ²
Alcoholismo	8 (9.9)	8 (9.9)	0.759 ²
Comorbilidades (%)			
Al menos una comorbilidad	67 (82.7)	175 (77.8)	0.349 ²
≥ 3 Comorbilidades	10 (12.3)	39 (17.3)	0.294 ²
Obesidad	27 (33.3)	87 (38.7)	0.38 ²
Hipertensión	20 (37)	75 (33.3)	0.547 ²
Diabetes	20 (24.7)	71 (31.5)	0.451 ²
Enfermedad Cardíaca Crónica	7 (8.6)	18 (8)	0.856 ²

Enfermedad Renal Crónica	9 (11.1)	9 (4)	0.02 ²
Enfermedad Psiquiátrica	1 (1.2)	12 (5.3)	0.117 ²
Neumopatía Crónica	1 (1.2)	11 (4.9)	0.146 ²
Reumatológicas	2 (2.5)	4 (1.7)	0.296 ²
Variables al Ingreso			
Frecuencia Respiratoria	23 (21 - 26)	24 (21 - 26)	0.57 ¹
Frecuencia Cardíaca	103 (88 - 115)	102 (88 - 116)	0.79 ¹
Saturación de O ₂	84 (75 - 89)	80 (70 - 87)	0.046 ¹
SaFiO ₂	225 (153 - 268)	180 (150 - 244)	0.09 ¹
Leucocitos	8.42 (6.26 - 11.8)	8.5 (6.23 - 11.47)	0.58 ¹
Linfocitos	0.76 (0.64 - 1.09)	0.85 (0.66 - 1.1)	0.26 ¹
Ferritina	764 (409 - 1408)	959 (497 - 1571)	0.3 ¹
Proteína C Reactiva	4.8 (1.67 - 14.82)	8.8 (3.86 - 17.02)	0.006 ¹
Dímero D	890 (510 - 1590)	900 (570 - 1720)	0.54 ¹
Creatinina	0.82 (0.7 - 1.16)	0.77 (0.68 - 94)	0.015 ¹
Terapia de Oxígeno			
Puntas Nasales	25 (43.2)	80 (35.6)	0.223 ²
Mascarilla Reservorio	30 (37)	90 (40)	0.64 ²
Cánulas Nasales de Alto Flujo	8 (9.9)	20 (8.9)	0.792 ²
Ventilación Mecánica Invasiva	8 (9.9)	34 (15.1)	0.24 ²
Días de Estancia Hospitalaria	9 (7 - 13)	12 (8 - 15)	0.016 ²

IMC: Índice de Masa Corporal; SaFiO₂: Relación de Saturación de O₂ sobre la Fracción Inspirada de Oxígeno Arterial. Los resultados de las variables cuantitativas se expresan en mediana (Rango Inter-Cuartílico). ¹ U de Mann Whitney. ² X².

Después del ajuste multivariado de todas las características clínicas basales y marcadores de laboratorio, sólo la enfermedad renal crónica fue negativamente asociada con síndrome post-COVID, con una RM de 0.33 (IC 95 % 0.12-0.87) p= 0.02 (FIGURA 3 y 4)

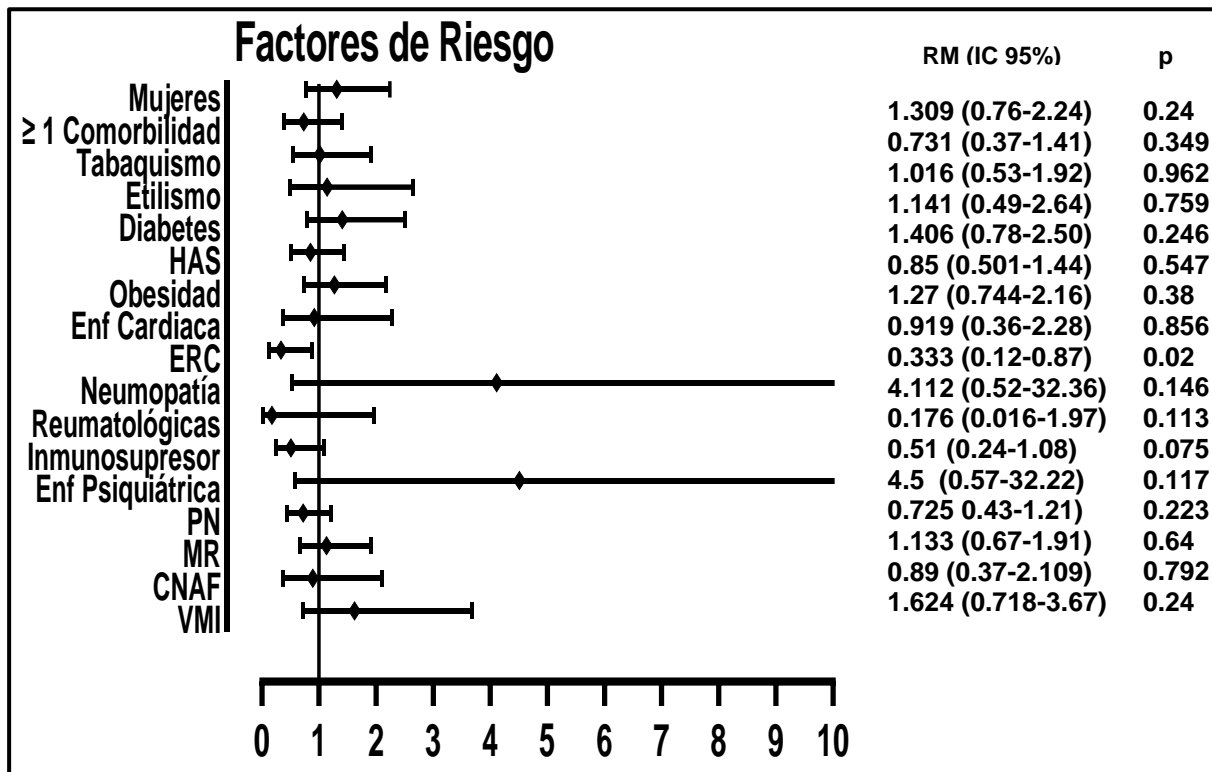


Figura 3. Factores de riesgo asociados a síndrome post-COVID. El intervalo de confianza de la razón de momios de las variables cualitativas se obtuvo por χ^2 . Artritis Reumatoide (AR), Cánulas Nasales de Alto Flujo (CNAF), Enfermedad Renal Crónica (ERC), Hipertensión Arterial Sistémica (HAS), Intervalo de Confianza (IC), Lupus Eritematoso Sistémico (LES), Mascarilla Reservorio (MR), Puntas Nasales (PN), Razón de Momios (RM), Ventilación Mecánica Invasiva (VMI).

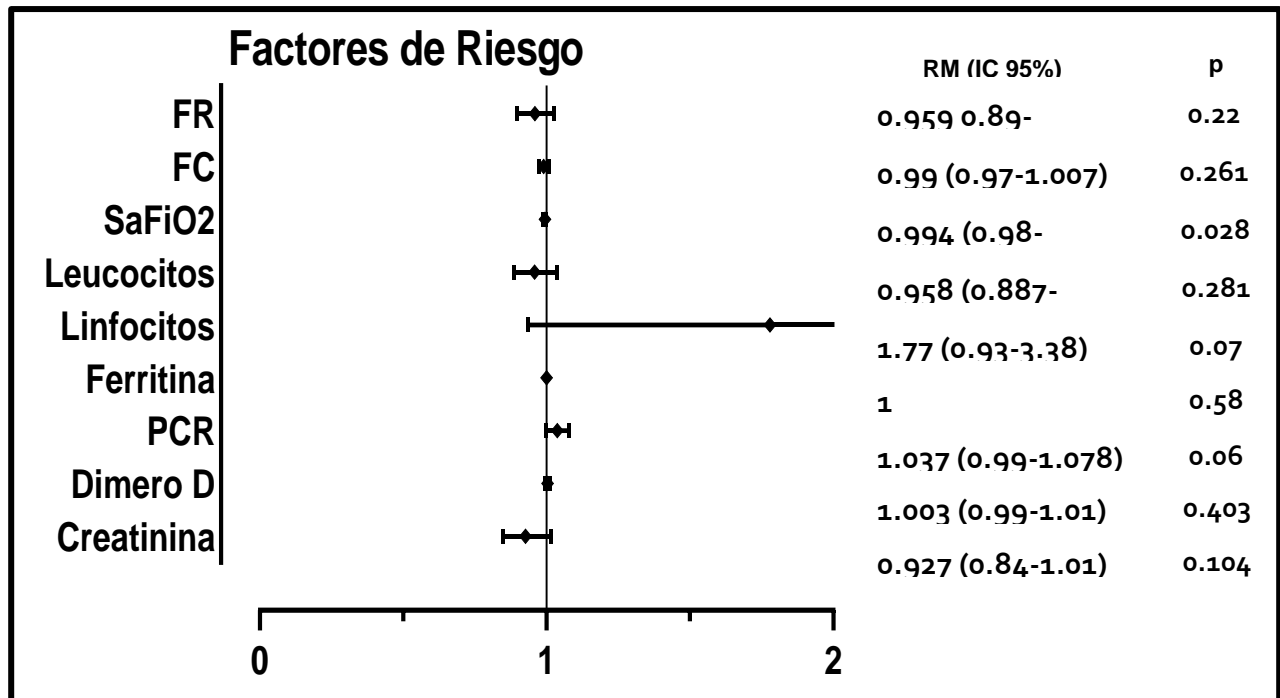


Figura 4. Factores de riesgo asociados a síndrome post-COVID. El intervalo de confianza de la razón de momios de las variables cuantitativas se obtuvo por regresión logística. Índice de Masa Corporal (IMC), Frecuencia Respiratoria (FR), Frecuencia Cardiaca (FC), Proteína C Reactiva (PCR).

Se dicotomizaron las variables clínicas y bioquímicas significativas (FIGURA 5), en donde se encontró la estancia hospitalaria > 10 días y una SAFI < 200 positivamente asociadas a síntomas post-COVID, con un OR de 1.78 (IC 95 % 1.06-2.98) $p=0.02$ y 1.86 (IC 95 % 1.11-3.11) $p=0.01$, respectivamente. Se identificó una tendencia a mayor frecuencia de síntomas post-COVID en individuos con IMC mayor, sin embargo no alcanzó significancia estadística, RM 1.42 (IC 95 % 0.77-2.61) $p=0.24$).

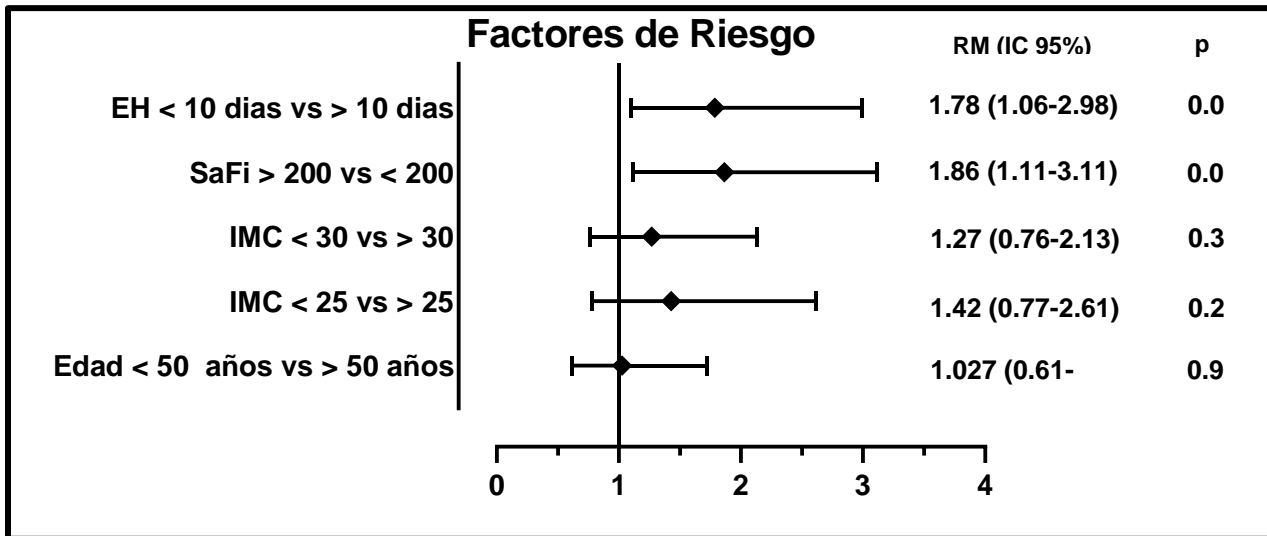


Figura 5. Factores de riesgo asociados a síndrome post-COVID. El intervalo de confianza de la razón de momios de las variables cualitativas dicotómicas se obtuvo por χ^2 . Estancia Hospitalaria (EH), Índice de Masa Corporal (IMC).

DISCUSIÓN

En este estudio de 306 pacientes que fueron evaluados a 1 y 2 años después de la hospitalización por COVID-19, 73 % de los sujetos reportaron un síntoma persistente que no existía antes de la infección. Así, se demostró que 7 de cada 10 individuos reportaron síntomas persistentes post-COVID. En una revisión sistemática y metaanálisis reciente, se evaluó la prevalencia de síntomas persistentes en sujetos afectados por el virus SARS-CoV-2 en cuatro intervalos de tiempo diferentes. (26) Se evaluaron 63 estudios, con un total de 257 348 sobrevivientes a COVID-19. Existió heterogeneidad importante entre los estudios para las prevalencias de los síntomas informados. Los síntomas más comúnmente reportados fueron fatiga (32 %, 37 % y 41 %, en el intervalo de 3 a < 6 meses, 9 a < 12 meses y > 12 meses, respectivamente) e intolerancia al esfuerzo (45 %, en el intervalo de 6 a < 9 meses). En la metarregresión, se identificaron los siguientes modificadores del efecto como estadísticamente significativos: región geográfica, sexo hombre, diabetes mellitus, severidad de la enfermedad y calidad del estudio en general.

En nuestro caso, encontramos que los síntomas más frecuentes fueron fatiga, disnea, artralgias, mareo, palpitaciones y disosmia. Se identificó fatiga en 143 (46.7 %) de los sujetos. López-Leon y cols, estimaron que 89 % de los infectados por SARS-CoV-2 desarrollaron al menos un síntoma prolongado. Los cinco síntomas más comunes fueron fatiga (58 %), cefalea (44 %), trastornos de la atención (27 %), caída de cabello (25 %) y disnea (24 %). (7)

Si bien la enfermedad aguda grave por COVID-19 parece estar asociada con un mayor riesgo de síndrome post-COVID, algunos otros factores de riesgo, como ser mujer, adulto mayor, obeso, o tener más de una comorbilidad, tienen una relación con el desarrollo de este síndrome.

En nuestro estudio, la ausencia de síntomas post-COVID se relacionó significativamente con la enfermedad renal crónica, lo que podría explicarse por la baja proporción de nefrópatas que participaron en el estudio, por la supervivencia menor de estos individuos y por ende la menor probabilidad de presentar síntomas persistentes y por la similitud en las manifestaciones clínicas del síndrome post-COVID y el síndrome urémico, lo que repercute en la categorización de los síntomas. Por otro lado, se identificó una asociación positiva entre la SaFio₂, PCR y la estancia hospitalaria con la presencia de síntomas post-COVID. Este último hallazgo es similar al reportado por González-Hermosillo et al, quienes identificaron fatiga en 53 % de su población, dichos pacientes que a tres meses de seguimiento tuvieron una mayor estancia hospitalaria (17 +/- 14 días vs 13 +/- 10 días; p=0.04), a pesar de que la distribución por sexo fue similar. (10). Carvalho-Schneider y cols, describieron la evolución clínica y predictores de síntomas persistentes durante 2 meses de seguimiento en sujetos sobrevivientes a COVID-19 no crítico, y la presencia de síntomas persistentes a 60 días fue positivamente asociado al grupo de edad de 40 a 60 años. (11)

Así, en nuestro estudio se estimó la estancia hospitalaria >10 días y SaFio₂ <200 como factores de riesgo para síndrome post-COVID. Destaca, una tendencia a mayor frecuencia de síntomas post-COVID en individuos con índice de masa corporal mayor, aunque no alcanzó significancia estadística. El resto de variables clínicas (demográficas, clínicas y de laboratorio) no demostraron diferencias significativas en los sujetos con y sin síntomas post-COVID.

Un hallazgo relevante en este estudio es que la prevalencia de síntomas persistentes es alta a 1 y 2 años de la enfermedad, con frecuencias similares a las reportadas en estudios a 3 y 6 meses, no obstante que no realizamos evaluación de síntomas en intervalos de tiempo distintos en sujetos afectados por síntomas post-COVID. En el estudio de González-Hermosillo y cols (10), la

prevalencia de síntomas pareció disminuir de manera progresiva a lo largo del tiempo. En la evaluación de síntomas tras 6 meses del alta, la prevalencia de fatiga, por ejemplo, disminuyó de 53 % a 46.9 % de los pacientes. En otro estudio, Wang y cols., evaluaron semanalmente por cuatro semanas a 131 individuos recuperados de COVID-19. En el momento del egreso, 40.4 % tuvieron síntomas, mientras que en la semana cuatro, progresivamente declinaron a 9.1 %. (27).

Este estudio se realizó en población no vacunada, lo que posiblemente impactó en la frecuencia y severidad de las manifestaciones. Un estudio de casos y controles evaluó la asociación entre síntomas persistentes autoreportados más allá de los 28 días en individuos vacunados y no vacunados. (28) Encontró que, en comparación con las personas no vacunadas, las que habían recibido al menos una dosis de biológico tuvieron menor riesgo de síntomas persistentes. Por otro lado, Taquet y cols., realizaron una cohorte retrospectiva, en donde compararon la incidencia de diversos desenlaces de la enfermedad por COVID-19 en individuos que fueron inmunizados al menos 2 semanas antes de la infección por el virus SARS-CoV-2 con individuos no vacunados pero que habían recibido una vacuna contra la influenza. No hubo diferencias significativas en el desenlace compuesto de muerte y síntomas post-COVID (OR 1.01, 95% CI 0.96–1.05, $p = 0.83$). Sin embargo, el riesgo de algunos síntomas post-COVID individuales se asoció significativamente con la vacunación previa: mialgia (RM 0,78, IC 95 % 0,67–0,91), fatiga (RM 0,89, IC 95 % 0,81–0,97) y dolor (RM 0,90, IC 95% 0,81-0,99), con protección adicional potencial después de una segunda dosis de la vacuna contra la dificultad para respirar (RM 0,89, IC 95 % 0,81–0,98) y síntomas cognitivos (RM 0,87, IC 95 % 0,76– 0,99). (29)

En una revisión sistemática, se investigó la asociación entre la inmunización COVID-19 y el síndrome post-COVID. (30) Se incluyeron 11 estudios de revisión por pares y 6 estudios *preprint*, con calidad metodológica alta (82%). En general, la inmunización se asoció con una reducción en el riesgo de síntomas post-COVID, incluso con evidencia que sugiere que dos dosis de vacuna COVID-19 son más efectivas que una sola.

Los mecanismos que explican estos resultados no son del todo conocidos, sin embargo se han propuesto dos hipótesis. En primer lugar, puesto que la inmunización reduce la severidad de la enfermedad aguda por el virus SARS-CoV-2, esto podría disminuir el riesgo de desarrollar afección orgánica y sistémica y por lo tanto mitigar la aparición y duración de los síntomas. Una segunda hipótesis plantea que las vacunas podrían acelerar el aclaramiento viral remanente del virus SARS-CoV-2 y por ende disminuir la respuesta inflamatoria e inmunológica exagerada asociada con la génesis del síndrome post-COVID.

Si bien la inmunización COVID-19 disminuye el riesgo de enfermedad aguda grave, no existe evidencia si la administración de la vacuna impactaría en la prevalencia del síndrome post-COVID en población mexicana.

Las principales limitaciones que encontramos fueron el tamaño de muestra (relativamente pequeño), el tipo de población que incluyó pacientes de un hospital de tercer nivel de atención, si bien durante el periodo comprendido se atendieron personas de todos los estratos y niveles de complejidad procedentes del sureste del país. Dada la naturaleza retrospectiva del estudio, la forma en que se seleccionó la información y la ausencia de respuestas en algunas variables clínicas y bioquímicas pudo introducir sesgos de selección. Algunos pacientes quienes fueron invitados a participar en el estudio no aceptaron, además existieron pérdidas durante el seguimiento. Es posible que aquellos pacientes que declinaron o no fueron localizados fueran menos sintomáticos que la personas incluídas. Pese a que no se realizaron evaluaciones clínicas, se utilizó un cuestionario de síntomas estandarizado utilizado previamente en un estudio de cohorte, con representatividad de los síntomas de acuerdo a la literatura. Por último, puesto que solo incluimos sujetos con COVID-19 grave y crítico, los resultados no son generalizables a sujetos afectados por COVID-19 asintomáticos, con enfermedad leve o que hayan recibido tratamiento ambulatorio.

CONCLUSIÓN

El síndrome post-COVID es una entidad clínica frecuente. Esta investigación demostró que una gran proporción de individuos afectados por COVID-19 tienen síntomas persistentes a 1 y 2 años de la enfermedad, similar a lo reportado en la literatura nacional e internacional. Como en la mayoría de los estudios realizados, la fatiga fue el síntoma más frecuente, con un riesgo mayor en aquellos con larga estancia hospitalaria y afección grave de la enfermedad. El estudio de los síntomas de COVID-19 prolongado es importante para el entendimiento de la historia natural de la enfermedad, la morbilidad y complicaciones asociadas. El enfoque debe orientarse en la disminución de casos moderados a severos. Es necesario establecer protocolos de vigilancia, tratamiento y rehabilitación de los pacientes recuperados de Covid-19.

REFERENCIAS

1. WHO. Weekly operational update on covid 19-12 January 2022. [Online]; 2022. Acceso 12 de 01de 2022.
2. Gupta A, Madhavan MV. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. NATURE MEDICINE. 2020; 26: p. 1017-1032.
3. Fernández-De las Peñas C, Palacios-Ceña D. Defining post-COVID symptoms (post acute-COVID, long COVID, persistent post-COVID): a integrative classification.. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2021; 18(5).
4. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long term effects of COVID-19. NICE guideline. 2020.
5. World Health Organisation (WHO). A clinical case definition of post-COVID-19 condition by Delphi Consensus. 2021.
6. Parums DV. Editorial: Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care. Medical Science Monitor. 2021;(27).
7. Lopez-Leon S, Wegman-Ortotsky T. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Scientific Reports. 2021; 11(16144).
8. Dennis A, Wamil M, Alberts J. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective community-based study. BMJ Open. 2021; 11(e048391).
9. Galván-Tejada CE, Herrera-García CF. Persistence of COVID-19 Symptoms after Recovery in Mexican Population. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020; 17(24).
10. González-Hermosillo A, Martínez López JP. Post-Acute COVID-19 Symptoms, a Potential Link with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A 6-Month Survey in a Mexican Cohort. brain sciences. 2021; 11(6).
11. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. Clinical microbiology and infection. 2021; 27(2): p. 258-263.
12. Goërtz Y, Van Herck M, Delbressine J. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Research. 2020; 6(00542-2020).
13. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T. Attributes and predictors of long COVID. NATURE MEDICINE. 2021; 27: p. 626-631.
14. Mukarram MS, Ghauri MI, Sethar S. COVID-19: An emerging culprit of inflammatory Arthritis. Hindawi. 2021; 2021.
15. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A. Post-acute COVID-19 syndrome. NATURE MEDICINE. 2021; 27.
16. Meng-Yuan L, Lin L, Yue Z. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. Infectious Diseases of Poverty. 2020; 9(45).

17. Lucchese G, Flöel A. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and respiratory pacemaker neurons. *Autoimmunity Reviews*. 2020; 19(102566).
18. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S. Guillain–Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020;(382): p. 2574-2576.
19. Yende S, Austin S, Rhodes A. Long-term quality of life among survivors of severe sepsis: analyses of two international trials. *Critical Care Medicine*. 2016;(44): p. 1461-7.
20. Needham D, Davidson J, Cohen H. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a "stakeholders" conference. *Critical Care Medicine*. 2012;(40): p. 502-9.
21. Inoue S, Hatakeyama J. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Medicine & Surgery*. 2019; 6(3).
22. Kress J, Hall J. ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *New England Journal of Medicine*. 2014;(370).
23. Pavli A, Theodoridou M. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Archives of Medical Research*. 2021;(52).
24. Fernández-de las Peñas C, Palacios-Ceña D. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic Review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*. 2021;(92).
25. Galvan-Tejada CE, Herrera-García F. Persistence of COVID-19 Symptoms after Recovery in Mexican Population. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020.
26. Alkodymi MS, Omri OA. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2022
27. Wang X, Xu H, Jiang H, Wang L. Clinical features and outcomes of discharged coronavirus disease 2019 patients: a prospective cohort study. *QJM*. 2020
28. Antonelli M, Penfold RS. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022.
29. Taquet M, Dercon Q, Harrison PJ. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: A retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. *Brain Behav Immun*. 2022
- 30.** Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2022.

ANEXOS

1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: _____



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

PROYECTO: SÍNDROME POST-COVID: PREVALENCIA Y FACTORES ASOCIADOS A SU PRESENTACIÓN
REGISTRO:

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA” CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI. IMSS.

Le estamos invitando a participar en este estudio junto con otros 420 pacientes que tuvieron COVID y fueron atendidos en nuestro hospital, estamos interesado en conocer si después de haber presentado la enfermedad continuó o aparecieron molestias nuevas; Esto porque se ha descrito algo llamado “Síndrome Post-COVID” donde personas que tuvieron COVID pueden persistir con síntomas por meses después de la enfermedad y no sabemos qué tan frecuente es en nuestro país y si hay algo que les predisponga a eso. Este estudio, en caso de aceptar, pretende analizar los datos de su expediente del hospital en relación a la enfermedad por COVID, así como hacerle una pequeña entrevista telefónica de aproximadamente 10 a 15 minutos de duración).

¿EN QUÉ CONSISTE EL PROYECTO?

En caso de que decida aceptar, su participación consistirá:

1. Permitir que accedamos a la información de su expediente electrónico para tomar datos en relación a la enfermedad por COVID-19 que tuvo, los hallazgos que se encontraron en sus estudios de laboratorio y de imagen, así como los tratamientos recibidos, sabiendo que dicha información será manejada de forma totalmente confidencial por el investigador principal únicamente.
2. Contestar algunas preguntas en una llamada telefónica con una duración de entre 10 a 15 minutos máximo, con la intención de conocer si tuvo o continúa con algún síntoma a partir de la infección por COVID. Una vez realizada dicha entrevista se dará por concluida su participación en el estudio.

¿QUÉ RIESGOS O MOLESTIAS PUEDE TENER?

El único inconveniente será el tiempo que tendrá que ocupar para contestar las preguntas en la entrevista telefónica.

¿QUÉ BENEFICIOS OBTENDRÁ?

Directamente del estudio no obtendrá algún beneficio, ya que hasta el momento sólo estamos buscando que molestias tienen las personas posteriores a la infección por COVID y si hay factores que se asocian a que los tengan, pero esto no implica nada más. El único beneficio indirecto será el de ayudar a entender más la enfermedad y sus síntomas.

¿PUEDE NO PARTICIPAR?

¡Por supuesto!, debe de entender que su participación es **TOTALMENTE VOLUNTARIA**, y puede abandonar el estudio en cualquier momento sin que tenga que dar alguna explicación, y sin consecuencias en la atención habitual que usted tiene por parte del Instituto Mexicano del Seguro Social.

SI NO PARTICIPA, ¿HAY ALGUNA CONSECUENCIA?

NINGUNA CONSECUENCIA, como ya le explicamos, la participación en este estudio es totalmente voluntaria y no le afecta de ninguna manera.

¿QUÉ PASA CON SU INFORMACIÓN PERSONAL?

Debe de saber que todos sus datos personales serán tratados de forma confidencial, de hecho, su nombre y el resto de sus datos serán reemplazados en la base de datos (donde se junta toda la información de todos los demás pacientes) por una clave, y el acceso a esa clave únicamente la tendrá el investigador principal (Dr. Kevin Fernando Reyna Pérez) quien se compromete a no hacerla pública o divulgarla de algún modo. Así que lo único que podría publicarse son los resultados en forma de números o porcentajes, pero nunca con datos que vinculen al nombre de una persona, haciendo del estudio totalmente confidencial.

¿PODRÁN UTILIZAR MIS RESULTADOS PARA OTROS ESTUDIOS?

Este consentimiento informado está destinado para este proyecto únicamente, sin embargo, si usted nos lo autoriza, podemos guardar su información hasta por 5 años para futuros estudios, mismo que respeten su confidencialidad.

___ Si, autorizo que se pueda utilizar mi información hasta por 5 años y respetando la confidencialidad de los datos, para otros estudios.

¿DÓNDE PUEDO CONTACTAR AL INVESTIGADOR?

Los datos del investigador son los siguientes:

Nombre del Investigador Responsable: Dr. Kevin Fernando Reyna Pérez

Cargo: Residente de 4to año de medicina Interna

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, CDMX

Teléfono: 56 27 69 00 Extensión 22128

e-mail: freynap@gmail.com

Nombre del Investigador Colaborador: Dr. Paolo Alberti Minutti

Cargo: Médico Adscrito al Servicio de Medicina Interna

Dirección: Av. Cuauhtémoc 330, Doctores, Cuauhtémoc, 06720 Ciudad de México, CDMX

Teléfono: 56 27 69 00 Extensión 22128

e-mail: paolo.alberti@gmail.com

SE ME HA EXPLICADO CON CLARIDAD EN QUE CONSISTE EL ESTUDIO, SE ME HAN ACLARADO TODAS LAS DUDAS QUE ME HAN SURGIDO Y SE ME OTORGÓ UNA COPIA DE ESTE FORMATO, POR LO QUE AL FIRMAR ESTOY DE ACUERDO EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN

Nombre completo y firma del Participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1 (Nombre, relación y firma)

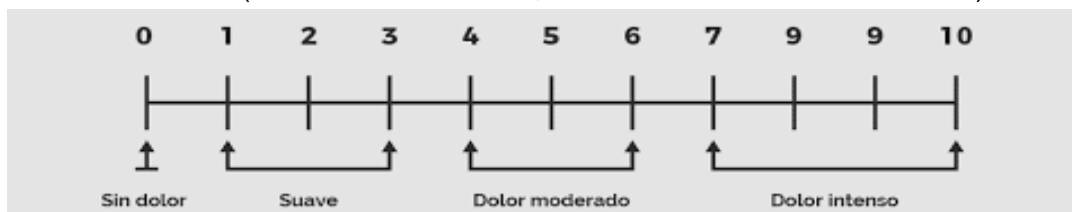
Testigo 2 (Nombre, relación y firma)

2. CUESTIONARIO DE SÍNTOMAS POST-COVID

Nombre _____

1. ¿Ha presentado **algún síntoma** desde que fue dado de alta del hospital?
Si la respuesta es sí, especifique: _____
2. ¿Cómo considera su estado de salud actual?
 - Igual que previo a COVID-19.
 - Peor que previo a COVID-19.
 - Mejor que previo a COVID-19.
3. ¿Ha presentado algún tipo de **dolor persistente** posterior a la enfermedad por COVID-19?
 - No
 - Dolor de cabeza
 - Dolor de músculos
 - Dolor de articulaciones
 - Dolor de otro tipo, especifique: _____

4. Si la respuesta a la pregunta previa es sí, especifique la intensidad:
Escala numérica: (0 = Ausencia de dolor, 10 = dolor de máxima intensidad)



5. Si ha experimentado **síntomas en articulaciones**, especifique de acuerdo a lo siguiente:

Articulación	Mano	Pie	Muñeca	Tobillo	Codo	Hombro	Rodilla	Cadera
Dolor								
Hinchazón								
Intensidad (0 – 10)								

6. ¿Ha presentado **dolor de garganta o dificultad para tragar** posterior a la enfermedad por COVID-19?
7. ¿Ha presentado **fiebre** posterior a la enfermedad por COVID-19?
8. ¿Ha presentado **palpitaciones/taquicardia** posterior a la enfermedad por COVID-19?
9. ¿Ha presentado **mareo** posterior a la enfermedad por COVID-19?
10. ¿Es más propensa a padecer **diarrea, náusea o vómito** posterior a la enfermedad por COVID-19?

Si la respuesta es sí, especifique: _____

11. ¿Cómo es su **sentido del gusto** comparado con el previo a la enfermedad por COVID-19?
- Igual que siempre
 - Peor que antes
 - Mejor que antes
 - No tengo sentido del gusto
12. ¿Cómo es su **sentido del olfato** comparado con el previo a la enfermedad por COVID-19?
- Igual que siempre
 - Peor que antes
 - Mejor que antes
 - No tengo sentido del gusto
13. ¿Cómo es su **apetito** comparado con el previo a la enfermedad por COVID-19?
- Igual que siempre
 - Peor que antes
 - Mejor que antes
14. ¿Qué tal **duerme** comparado con previo a la enfermedad por COVID-19?
- Igual que siempre
 - Peor que antes
 - Mejor que antes
15. ¿Cómo se siente con respecto a su **fuerza muscular** comparado con previo a la enfermedad por COVID-19?
- Igual que siempre
 - Peor que antes
 - Mejor que antes

