



UNIVERSIDAD DE BURGOS

**CARACTERÍSTICAS
SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS,
EPIDEMIOLOGICAS, FUNCIONALES Y DE
CALIDAD DE VIDA DE PACIENTES CON
COVID-19 Y COVID PERSISTENTE**

TESIS DOCTORAL

D. Rodrigo Vélez Santamaría

DIRECTORES

Dra. Dña. Josefa González Santos

Dr. D. Jerónimo Javier González Bernal

Dra. Dña. Mirian Santamaría Peláez

UNIVERSIDAD DE BURGOS

Doctorado en Avances en Ciencia y Biotecnología
Alimentarias

*“De hecho, hay dos cosas, ciencia y opinión. El
primero engendra conocimiento, el último
ignorancia”*

Hipócrates

*"In fact, there are two things, science and opinion.
The former begets knowledge, the latter
ignorance"*

Hipócrates

*“Las neuronas son células de formas delicadas y
elegantes, las misteriosas mariposas del
alma, cuyo batir de alas quién sabe si
esclarecerá algún día el secreto de la vida
mental”*

Santiago Ramón y Cajal

*"Neurons are cells with delicate and elegant shapes,
the mysterious butterflies of the soul, whose
fluttering wings may one day shed light on
the secret of mental life"*

Santiago Ramón y Cajal

AGRADECIMIENTOS

Enfocando la recta de final de este proceso es el momento de agradecer a todas aquellas personas que me han ayudado en este camino.

En primer lugar, a la Dra. González Santos, un espejo donde mirar para ser el profesional que quiero en el futuro. Gracias por descubrirme una de las profesiones más bonitas del mundo y por hacerme creer y motivarme siempre para conseguir ser Fisioterapeuta. Por enseñar tan bien y tan sencillo tus conocimientos y transmitir esa pasión en lo que haces día a día.

Al Dr. González Bernal, todo un referente para mí, haciendo fácil algo tan complejo como la realización de una tesis doctoral. Gracias por tu constancia, esfuerzo, dedicación y por gustarte y transmitir con gusto tus conocimientos y trabajo.

A la Dra. Santamaría Peláez, gracias por tu compromiso, simpatía, amabilidad, enseñanzas, y por tu visión optimista de la vida.

A la Universidad de Burgos por darme la oportunidad de introducirme y formarme en el campo de la investigación.

Gracias a mis padres, Pilar y Aurelio, por enseñarme desde pequeño el esfuerzo y el sacrificio que conlleva todo, por confiar siempre en mí y apoyarme en todo lo que os propongo. Gracias a mi hermano, Alvar, por seguirte y copiarte en todo y por regalarme una de las cosas más bonitas que tengo, mis sobrinos, Leo y Nohan.

Gracias a mi familia materna, por ser única, especial e increíble. Gamonal siempre será casa y siempre habrá risas aseguradas. Goteras, va por ti.

Y por último, a la persona que más me ayuda en el mundo, a mi compañera de vida, Jessica. Gracias, por todo lo que haces por mí, por seguir creciendo juntos y por ser “Ohana”. Los mejores momentos son los que están por llegar.

ÍNDICE

<i>ÍNDICE DE TABLAS</i>	14
<i>ÍNDICE DE FIGURAS</i>	18
<i>ÍNDICE DE ACRÓNIMOS</i>	24
<i>RESUMEN</i>	30
<i>ABSTRACT</i>	36
1. INTRODUCCIÓN	42
1.1 La pandemia por COVID-19	44
1.2 Síntomas del COVID-19	49
1.3 Diagnóstico del COVID-19	51
1.4 Vacunas para el COVID-19	52
1.5 Las secuelas del COVID-19	54
1.6 COVID persistente	56
1.7 COVID-19 y COVID persistente en el personal sanitario	59
1.8 Sintomatología producida por el COVID persistente	60
1.9 Actividad física, funcionalidad y calidad de vida en el COVID persistente	61
2. OBJETIVOS	70
2.1 Objetivo general	72
2.2 Objetivos específicos	72
3. HIPÓTESIS	74
3.1 Hipótesis general	76
3.2 Hipótesis específicas	76
4. MATERIAL Y MÉTODO	78
4.1 Ingreso hospitalario y vacunación como factores predictores de síntomas persistentes de COVID-19.	81
4.1.1 <i>Diseño del estudio y participantes</i>	81
4.1.2 <i>Procedimiento e instrumento de evaluación</i>	81
4.1.3 <i>Variables del estudio</i>	81
4.1.4 <i>Consideraciones éticas</i>	82

4.1.5	<i>Análisis estadístico</i>	82
4.2	Sintomatología de COVID persistente y factores asociados en pacientes de AP: el estudio EPICOVID-AP21.	84
4.2.1	<i>Diseño del estudio y participantes</i>	84
4.2.2	<i>Procedimiento e instrumento de evaluación</i>	84
4.2.3	<i>Variables del estudio</i>	84
4.2.4	<i>Consideraciones éticas</i>	85
4.2.5	<i>Análisis estadístico</i>	85
4.3	Perfil clínico y epidemiológico del personal sanitario con infección por COVID-19 y COVID persistente.	86
4.3.1	<i>Diseño del estudio y participantes</i>	86
4.3.2	<i>Procedimiento e instrumento de evaluación</i>	86
4.3.3	<i>Variables del estudio</i>	87
4.3.4	<i>Consideraciones éticas</i>	87
4.3.5	<i>Análisis estadístico</i>	87
4.4	Funcionalidad, AF, fatiga y CV en pacientes con infección aguda por COVID-19 y COVID persistente.	89
4.4.1	<i>Diseño del estudio y participantes</i>	89
4.4.2	<i>Procedimiento</i>	89
4.4.3	<i>Instrumentos de evaluación y variables</i>	90
4.4.4	<i>Consideraciones éticas</i>	91
4.4.5	<i>Análisis estadístico</i>	92
5.	RESULTADOS	94
5.1	Ingreso hospitalario y vacunación como factores predictores de síntomas persistentes de COVID-19	96
5.2	Sintomatología de COVID persistente y factores asociados en pacientes de atención primaria: el estudio EPICOVID-AP21	101
5.3	Perfil clínico y epidemiológico del personal sanitario con infección por COVID-19 y COVID persistente	112

5.4	Funcionalidad, actividad física, fatiga y calidad de vida en pacientes con infección aguda por COVID-19 y COVID persistente	119
6.	DISCUSIÓN	122
6.1	Ingreso hospitalario y vacunación como factores predictores de síntomas persistentes de COVID-19	125
6.2	Sintomatología de COVID persistente y factores asociados en pacientes de atención primaria: el estudio EPICOVID-AP21	128
6.3	Perfil clínico y epidemiológico del personal sanitario con infección por COVID-19 y COVID persistente	132
6.4	Funcionalidad, actividad física, fatiga y calidad de vida en pacientes con infección aguda por COVID-19 y COVID persistente	135
6.5	Limitaciones del estudio	138
6.6	Implicaciones prácticas y futuras líneas de investigación	139
7.	CONCLUSIONES	142
7.1	Ingreso hospitalario y vacunación como factores predictores de síntomas persistentes de COVID-19	144
7.2	Sintomatología de COVID persistente y factores asociados en pacientes de atención primaria: el estudio EPICOVID-AP21	144
7.3	Perfil clínico y epidemiológico del personal sanitario con infección por COVID-19 y COVID persistente	145
7.4	Funcionalidad, actividad física, fatiga y calidad de vida en pacientes con infección aguda por COVID-19 y COVID persistente	146
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	148
9.	ARTÍCULOS ORIGINALES QUE CONFORMAN LA TESIS DOCTORAL	182

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Casos por fecha de hospitalización e ingreso en UCI	51
Tabla 2. Relación entre síntomas de COVID persistente y hospitalización, ingreso en UCI y neumonía	96
Tabla 3. Relación entre síntomas de COVID persistente y vacunación	97
Tabla 4. Ingreso hospitalario-síntomas de COVID persistente	98
Tabla 5. Ingreso en UCI-síntomas de COVID persistente	98
Tabla 6. Presencia de neumonía tras el diagnóstico de COVID-19-síntomas de COVID persistente.....	98
Tabla 7. Vacunación-síntomas de COVID persistente.....	98
Tabla 8. Regresión logística binaria: síntomas COVID persistente-variables OR significativas	99
Tabla 9. Síntomas y signos clínicos que los pacientes infectados de COVID-19 presentaron en su fase aguda, los que persistían (Long COVID) y los que les resultaban más incapacitantes (n=689)	103
Tabla 10. Áreas o sistemas afectados a consecuencia del COVID persistente (n=689).....	109
Tabla 11. Enfermedades o patologías crónicas presentes en los pacientes con COVID persistente (n=689).....	109
Tabla 12. Tratamiento farmacológico seguido por los pacientes con COVID persistente (n=689)	110
Tabla 13. Características sociodemográficas y clínicas según el grupo de comparación	113
Tabla 14. Síntomas, signos y cuadros clínicos manifestados por los pacientes según el grupo de comparación	113
Tabla 15. Patologías manifestadas por los pacientes según el grupo de comparación	115
Tabla 16. Características sociodemográficas y descriptivas de la muestra	119
Tabla 17. Correlación entre variables y grupo	120
Tabla 18. T-test entre variables y grupo.....	120
Tabla 19. Correlación entre estado funcional, actividad física y fatiga-calidad de vida	120

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Periodos epidémicos de COVID-19 en España hasta el 28 de marzo de 2022 para toda la población [40]	47
Figura 2. Defunciones por COVID-19 en España en los años 2020, 2021 y 2022. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)	48
Figura 3. Total defunciones en España en los últimos 15 años. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)	47
Figura 4. Dosis de vacunas administradas en España a 03/02/2023 (Elaboración propia) [75]	53
Figura 5. Dosis administradas en España de los diferentes laboratorios (Elaboración propia) [75]	53
Figura 6. Diagrama de las diferentes fases evolutivas de la infección por COVID-19 a COVID persistente (Elaboración propia) [99]	56
Figura 7. Casos COVID-19 en personal sanitario. Distribución por edad y sexo [122]	59
Figura 8. Síntomas de COVID persistente y actividad física (Elaboración propia).....	62
Figura 9. Beneficios de la actividad física para el abordaje de síntomas derivados del COVID persistente (Elaboración propia) [99].....	64
Figura 10. COVID persistente, capacidad física, funcionalidad y calidad de vida (Elaboración propia)	65
Figura 11. Pruebas diagnósticas COVID-19 (Elaboración propia).....	101
Figura 12. Confirmación del diagnóstico de COVID persistente (Elaboración propia)	101
Figura 13. Días con sintomatología COVID persistente desde el diagnóstico (Elaboración propia)	102
Figura 14. Síntomas y signos clínicos de pacientes con COVID-19 agudo (Elaboración propia)	105
Figura 15. Síntomas y signos clínicos en pacientes con COVID persistente (Elaboración propia)	106
Figura 16. Síntomas y signos clínicos que resultan más incapacitantes tras infección por COVID-19 (Elaboración propia).....	107
Figura 17. Primeros síntomas que presentaron con mayor frecuencia los pacientes con COVID persistente (%) (Elaboración propio)	108
Figura 18. Efectos adversos más frecuentes que presentaron los pacientes con COVID persistente tras vacunarse (%) (Elaboración propia).....	111
Figura 19. Síntomas, signos y cuadro clínico manifestado por sanitarios sin COVID-19 (Elaboración propia).....	116
Figura 20. Síntomas, signos y cuadro clínico manifestado por sanitarios con COVID-19 agudo (Elaboración propia).....	117

Figura 21. Síntomas, signos y cuadro clínico manifestado por sanitarios con COVID persistente
(Elaboración propia)..... 118

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

ACV	Accidente Cerebrovascular
ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AF	Actividad Física
AP	Atención Primaria
ARN	Ácido ribonucleico
ARNm	Ácido ribonucleico mensajero
AVD's	Actividades de la Vida Diaria
CAFYD	Profesionales de la Actividad Física y el Deporte
CDC	Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades
Chi ²	Chi cuadrado
CV	Calidad de Vida
CVRS	Calidad de Vida Relacionada con la Salud
DE	Desviación Estándar
ECMO	Oxigenación por Membrana Extracorpórea
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FSS	Escala de Severidad de Fatiga
HTA	Hipertensión Arterial
IC	Intervalo de Confianza
IG	Inmunoglobulinas
IISA	Instituto Aragonés de Investigación Sanitaria
INE	Instituto Nacional de Estadística
IPAQ	Cuestionario Internacional de Actividad Física
METs	Equivalentes metabólicos
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds Ratio
PACS	Síndrome Post-agudo de COVID-19
PASC	Secuelas postagudas de la infección por SARS-CoV-2
PCFS	Escala de estado funcional post-COVID-19
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PCR-RT	Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real
PDIA	Prueba Diagnóstica de Infección Activa por COVID-19
PIB	Producto Interior Bruto

R ₀	Número reproductivo básico
RENAVE	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
RICAPPS	Red de Investigación sobre Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud
SALUD	Servicio Aragonés de Salud
SAS	Servicio Andaluz de Salud
SDRA	Síndrome de distrés respiratorio agudo
semFYC	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
SEMG	Sociedad Española de Médicos Generales
SF-12	Cuestionario de salud Short Form 12 (versión abreviada)
SF-36	Cuestionario de salud Short Form 36
SFC	Síndrome de Fatiga Crónica
SNS	Sistema Nacional de Salud
TO	Terapeuta Ocupacional
UBU	Universidad de Burgos
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UCO	Universidad de Córdoba
UNIZAR	Universidad de Zaragoza
VIH	Virus Inmunodeficiencia Humana

RESUMEN

Cuatro son los artículos científicos que conforman la presente tesis doctoral, titulada “Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente “, que sigue la modalidad por compendio de publicaciones.

Derivado de la enfermedad aguda por COVID-19, se ha descrito una nueva afección con efectos a largo plazo, el COVID persistente. Esta afección incluye una amplia variedad de problemas crónicos de salud con una duración indeterminada, que afectan a todos los órganos y sistemas corporales. Sin embargo, aunque se han incorporado nuevos datos acerca de las características clínicas y epidemiológicas, la mayoría han sido sobre cohortes hospitalizadas, por lo que aún falta evidencia científica que aborde como éstas pueden influir en la aparición de diferentes síntomas en la población general. Cabe añadir que los profesionales de la salud ha sido uno de los colectivos más afectados por esta condición de salud y es preciso analizar más en profundidad su perfil clínico y epidemiológico. Además, en términos de funcionalidad, el COVID persistente está teniendo un impacto importante en la capacidad de las personas para la realización de sus actividades diarias y mantener un estilo de vida activo, experimentando limitaciones físicas que están repercutiendo sobre su calidad de vida.

Con el objetivo de identificar las características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, el estado funcional y la calidad de vida de la población contagiada por COVID-19 y la población con COVID persistente, se llevaron a cabo 2 estudios transversales, uno enfocado al análisis del perfil clínico y epidemiológico de la población general y personal sanitario de Atención Primaria, así como de los factores que predicen el COVID persistente; y otro que estudia el estado funcional, el nivel de actividad física, la fatiga y la calidad de vida en los pacientes con COVID-19 en relación con aquellos con COVID persistente.

En el primer estudio (n= 2.179), la hospitalización, el ingreso en UCI y los antecedentes de neumonía son factores predictores positivos de algunos síntomas de COVID persistente; la vacunación ha resultado ser un factor protector para otros. Así mismo, se han encontrado diferencias significativas en cuanto al sexo, grupo de edad en la presencia de COVID persistente en población general, remarcando presencia de fatiga y cansancio como síntomas más frecuentes y persistentes. Por último, se han observado diferencias significativas en cuanto al sexo, promedio de signos y síntomas y promedio

de patologías en el personal sanitario de AP con COVID persistente, subrayando también la preferencia del cansancio y fatiga en esta población.

Por otro lado, el segundo estudio (n= 170) ha demostrado correlaciones muy significativas ($p < 0,001$) entre el grupo de COVID-19 agudo y COVID persistente en cuanto a un peor estado funcional, menor nivel de actividad física, mayor severidad de fatiga y peor calidad de vida en los pacientes con COVID persistente.

Esta tesis proporciona información acerca de las características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, del estado funcional, nivel de actividad física, fatiga y calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente tanto en población general como en el personal sanitario de AP.

Palabras clave: COVID-19; COVID persistente; población general; personal sanitario de atención primaria; ingreso hospitalario; UCI; vacunación; síntomas; funcionalidad; actividad física; fatiga; calidad de vida.

ABSTRACT

Four scientific articles make up the present doctoral thesis, titled "Sociodemographic, clinical, epidemiological, functional, and quality of life characteristics of patients with COVID-19 and persistent COVID", which follows the modality of compilation of publications.

Derived from the acute illness caused by COVID-19, a new condition with long-term effects, known as persistent COVID, has been described. This condition includes a wide variety of chronic health problems of indeterminate duration that affect all bodily organs and systems. However, although new data on clinical and epidemiological characteristics have been incorporated, the majority of these have been on hospitalized cohorts, so there is still a lack of scientific evidence addressing how these may influence the onset of different symptoms in the general population. It should be added that healthcare professionals have been one of the groups most affected by this health condition, and it is necessary to further analyze their clinical and epidemiological profile in-depth. Additionally, in terms of functionality, persistent COVID is having a significant impact on people's ability to carry out their daily activities and maintain an active lifestyle, experiencing physical limitations that are affecting their quality of life.

With the aim of identifying the sociodemographic, clinical, epidemiological characteristics, functional status, and quality of life of the population infected with COVID-19 and the population with persistent COVID, two cross-sectional studies were carried out. One focused on the analysis of the clinical and epidemiological profile of the general population and primary care health personnel, as well as the factors that predict persistent COVID. The other study examined the functional status, level of physical activity, fatigue, and quality of life in patients with COVID-19 compared to those with persistent COVID.

In the first study (n= 2,179), hospitalization, ICU admission, and a history of pneumonia are positive predictors of some persistent COVID symptoms; vaccination has been found to be a protective factor for others. Likewise, significant differences have been found in terms of sex, age group, and the presence of persistent COVID in the general population, with fatigue and tiredness being the most frequent and persistent symptoms. Finally, significant differences have been observed in terms of sex, average number of signs and symptoms, and average number of pathologies in primary care health personnel

with persistent COVID, also highlighting the preference for fatigue and tiredness in this population.

On the other hand, the second study (n= 170) has shown highly significant correlations ($p<0.001$) between the acute COVID-19 group and the persistent COVID group in terms of worse functional status, lower level of physical activity, greater severity of fatigue, and poorer quality of life in patients with persistent COVID.

This thesis provides information on the sociodemographic, clinical, epidemiological characteristics, functional status, level of physical activity, fatigue, and quality of life of patients with COVID-19 and persistent COVID in both the general population and primary care health personnel.

Keywords: COVID-19; persistent COVID; general population; primary care health personnel; hospitalization; ICU; vaccination; symptoms; functionality; physical activity; fatigue; quality of life.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 La pandemia por COVID-19

La enfermedad por coronavirus, COVID-19, es una enfermedad infecciosa, causante del síndrome respiratorio agudo severo [1]. La epidemia debido al COVID-19 comenzó en el mercado de la ciudad de Wuhan (China) a finales de diciembre de 2019 [2,3]. La Organización Mundial de la Salud (OMS) notificó el brote de coronavirus el 31 de diciembre de 2019 y posteriormente el 11 de marzo de 2020 declaró al COVID-19 como pandemia mundial. La infección viral por SARS-CoV-2 se propagó muy rápidamente por una gran cantidad de países, tratándose de una amenaza emergente para la salud mundial [2–4]. Esta pandemia ha provocado una crisis sanitaria a niveles nunca vistos, y también una crisis social y económica a nivel mundial [5,6].

Los casos iniciales que se notificaron en Wuhan se consideran una infección adquirida a partir de una fuente zoonótica [7]. Diversos estudios sugerían que se trataba de un virus recombinante entre el CoV del murciélago y el CoV de origen desconocido [2,4]. Posteriormente se han planteado cuatro teorías sobre el origen de la transmisión del SARS-CoV-2. En la primera de ellas, se confirma la teoría inicial en la que se han encontrado también coronavirus relacionados con este virus en pangolines malayos y chinos, con una similitud genómica del 90,1% [8]. Esto parece indicar actualmente que el SARS-CoV-2 pudo haberse originado de la recombinación de un virus similar al CoV del pangolín con el CoV del murciélago [9,10]. Sin embargo, aunque el origen zoonótico no ha podido ser demostrado, es considerado por la OMS como la fuente más posible y probable [11]. Otra hipótesis apoya que este virus se transmitía desde un reservorio animal a un anfitrión intermedio (animales domésticos) desde el que se transmitiría al ser humano. Aunque no se ha encontrado evidencia hasta la fecha, la OMS la considera una teoría probable o muy probable [11].

La tercera hipótesis hace referencia a la transmisión mediante la cadena alimentaria que puede reflejar una transmisión zoonótica directa o amplificada a través de un anfitrión intermedio. La cadena de frío, en este caso, podría actuar como un vehículo de transmisión entre humanos [12]. Esta hipótesis situaría el origen en un lugar diferente al mercado de Wuhan. Según la OMS esta vía es posible, aunque poco probable [11]. Por último, la cuarta teoría que se baraja es la introducción del SARS-CoV-2 a través de un accidente de laboratorio, debido a una infección accidental de un trabajador o el escape

de material infectivo al medio ambiente [13]. Aunque la OMS considera esta teoría como extremadamente improbable [11].

En cuanto al modo de transmisión de persona a persona, hay que considerar su producción por diferentes vías, siendo la principal mediante el contacto e inhalación de gotas y aerosoles respiratorios que se emiten desde una persona enferma hasta las vías respiratorias de una persona susceptible [14–16]. Puede producirse también mediante un contacto indirecto a través, de diferentes objetos o de las manos contaminadas (fómites) por las secreciones respiratorias de una persona enferma, con las mucosas de las vías respiratorias y la conjuntiva del susceptible [15–19]. Se ha observado que también es posible una transmisión vertical a través de la placenta, aunque es poco frecuente. Otras vías de transmisión son muy improbables [2,4,15,18,20].

El principal método de transmisión (secreciones respiratorias) contempla la emisión de aerosoles (< 5 micras) y/o gotas (≥ 5 micras) al hablar y respirar [21]. De esta forma, cuando el virus SARS-CoV-2 entra por el sistema respiratorio se dirige hacia las células del mismo, y tras su activación se une a la membrana. El virus ingresa en la célula a través de endocitosis, liberando su ácido ribonucleico (ARN) y replicándose. Continúa extendiéndose, provocando una respuesta inflamatoria que desencadena el reclutamiento del sistema inmune. Si esta respuesta inflamatoria no conduce a la recuperación se cronifica y produce un engrosamiento de la pared alveolar provocando permeabilidad vascular, edema y daño en el sistema microvascular, relacionado con el fallo multiorgánico y una peor evolución de la clínica [17]. Según el estado de conocimiento científico actual, existen evidencias consistentes que afirman que la transmisión mediante aerosoles debe considerarse la principal vía de transmisión. El riesgo de esta transmisión aumenta en cortas distancias, entornos cerrados y concurridos, mal ventilados, y si se realizan actividades que aumentan la generación de aerosoles (ejercicio físico, cantar, gritar, etc.) [22].

La transmisión por contacto indirecto mediante fómites, es poco frecuente si se utilizan los métodos de limpieza y desinfección recomendados, aunque se ha demostrado que el virus puede permanecer en superficies durante días con las condiciones ambientales adecuadas [4,15–18]. Por otro lado, la transmisión madre-hijo se produce por un contacto estrecho entre ellos, en la mayoría de los casos, tras el nacimiento [23]. Otra posible vía de transmisión es a través de heces y orina, una hipótesis que no tiene

evidencia hasta la fecha [24]. La transmisión por contacto sexual, a través de la sangre o hemoderivados, no esta demostrada pero es muy improbable[24,25].

Por otro lado, cabe mencionar que este virus transmisible es complejo, lo que supone una de las claves de su alta transmisibilidad ya que entre el 20% y el 40% de los afectados son asintomáticos [4,26–28].

Respecto a la velocidad de propagación de este virus, a nivel mundial se calcula que el número reproductivo básico (R_0) es de 2,5. Indicando que una persona puede infectar a 2,5 personas sin tomar ninguna medida preventiva [17,18,29]. No obstante, tras las medidas preventivas que se han tomado en la mayoría de los países la reproductividad de este virus ha disminuido a valores de 1,4 [17–19].

A nivel mundial se comenzaron a implementar estas medidas de salud pública con el objetivo de intentar minimizar la propagación del virus y no llegar al colapso sanitario [18,30–34]. Como no existían ni tratamientos ni vacunas eficaces la mayoría de los países optaron por el confinamiento domiciliario masivo [18,29]. Un estudio en China predijo que si no se hubiesen adoptado medidas preventivas, como el confinamiento domiciliario, lo casos hubieran aumentado un 67% [18,19]. En Europa un informe estimó que dichas medidas preventivas redujeron 3 millones de muertes en 11 países europeos [35,36]. Italia fue el primer país europeo en decretar el estado de alarma y cuarentena [18,28,37].

En España, los primeros casos con COVID-19 fueron en febrero de 2020. El 14 de marzo de 2020 el Gobierno de España aprobó el RD 463/2020, declarando el estado de alarma para la gestión de la emergencia sanitaria provocada por el COVID-19 [37]. Con el estado de alarma se inició la cuarentena, que puede definirse como “una restricción de la libertad de movimiento de personas sanas que han estado expuestas a enfermedades infecciosas” [38]. Esta situación se llevó a cabo en varias fases hasta el 21 de junio de 2020, cuando se entró en una situación de “control de la pandemia”. Esto coincidió con un aumento de casos y con un segundo pico infectivo, la 2ª ola [37]. Aunque no hay una definición oficial sobre las olas que ha habido en España, algunos estudios utilizan los periodos de baja incidencia para diferenciar las olas de contagios como se muestra en la Figura 1[39].

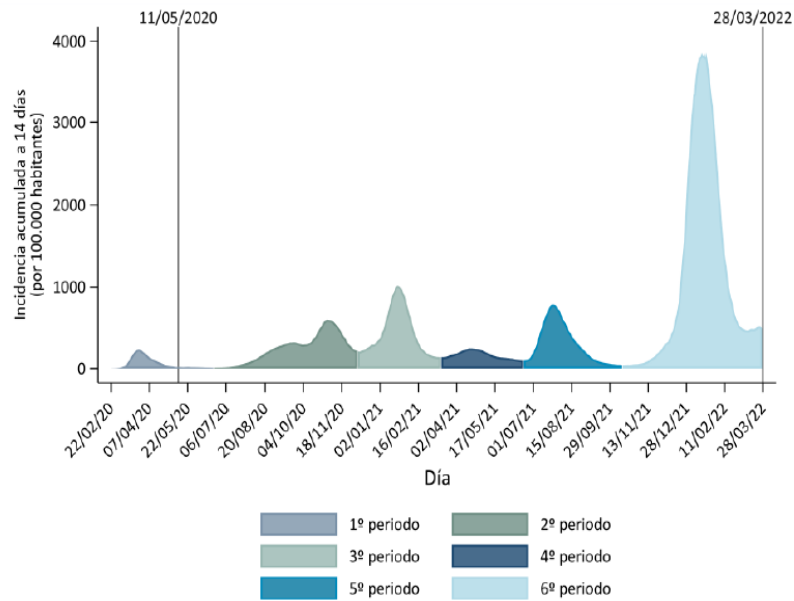


Figura 1. Periodos epidémicos de COVID-19 en España hasta el 28 de marzo de 2022 para toda la población [40]

España, además, ha sido uno de los países con mayores tasas de contagio y mayor mortalidad del mundo, sobre todo en la 1ª ola (Figura 2) [2,18,31,37]. El Instituto Nacional de Estadística (INE) sitúa el exceso de mortalidad en España entre marzo y octubre del 2020 en 60.000 personas. Esto se puede apreciar en la Figura 3, en la que se comparan las defunciones de los últimos 15 años en España [37,41].

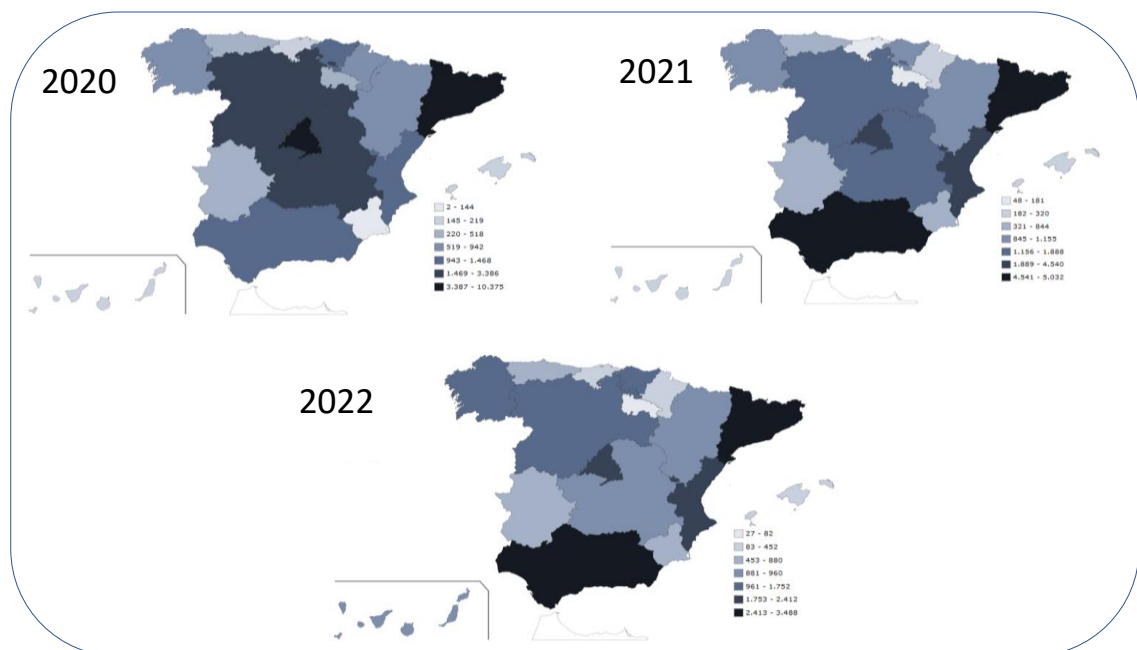


Figura 2. Total defunciones en España en los últimos 15 años. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)

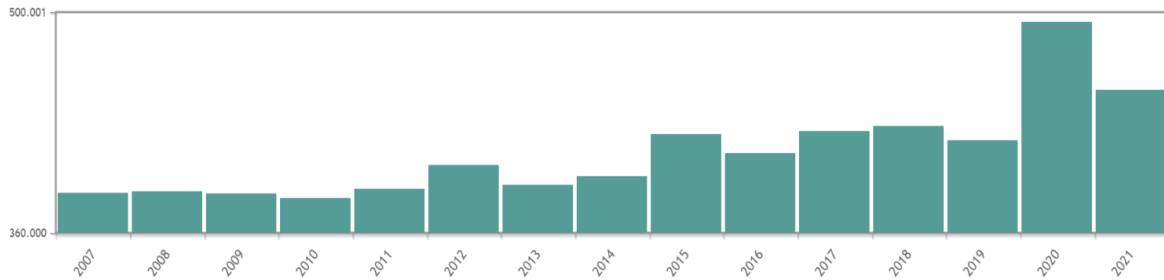


Figura 3. Defunciones por COVID-19 en España en los años 2020, 2021 y 2022. Fuente: Instituto Nacional de Estadística (INE)

Por otro lado, la carga viral del SARS-CoV-2 no demuestra diferencias entre personas sintomáticas y asintomáticas, según diversos estudios. De la misma forma puede ser infeccioso mientras duren los síntomas e incluso en la recuperación posterior [2,17–19,29].

Su periodo medio de incubación es de 5,1 días [42], pero puede ir desde los 2 días hasta los 14 [15,18,19,29,30,42,43]. A los 11,7 días el 95% de los casos sintomáticos, ya han desarrollado sintomatología. El periodo de latencia desde la exposición al momento en el que la persona puede transmitir la enfermedad es en torno a 3-4 días [2,18,30]. Desde la aparición de los primeros síntomas de la infección, la sintomatología asociada a la enfermedad por COVID-19, constituye uno de los temas de interés desde el punto de vista de la salud pública, dada la explosión y la rápida transmisión de este virus por todos los continentes y la aparición de nuevas variantes del mismo [22,44,45].

Como manifestaciones clínicas principales encontramos la fiebre, fatiga o disnea y tos seca; pero también pueden aparecer dolor de garganta, rinorrea, diarrea, dolor de pecho, arritmias, mialgias, anosmia y ageusia [2,18,30,42,43]. El 81,4% de los pacientes desarrolla un cuadro leve, el 14% un cuadro moderado con necesidad de atención hospitalaria y un 5% cuadros severos o críticos con ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) [15,30,31,42]. Así mismo, el tiempo medio de la recuperación de enfermedad es de 2 semanas cuando se trata de un proceso leve, y entre 3 y 6 semanas cuando el cuadro es más grave o crítico. Mientras que un 10% refieren síntomas prologados y recurrentes [29–31].

1.2 Síntomas del COVID-19

El COVID-19 puede manifestarse bien de forma asintomática, como se ha mencionado, pero también puede generar una sintomatología leve, moderado o severa. Los síntomas que están asociados son diversos, pudiendo afectar a todos los órganos y sistemas [44]. Estas características clínicas de la enfermedad han sido abordadas en diversos estudios españoles [46,47] e internacionales [48–50]. Algunos de los primeros síntomas que suelen manifestarse son fiebre (78%), tos seca (46,6-83,3%), astenia (63,3 – 72,9%), cefalea (60 – 71%), anosmia (51,5 – 70,2 %), obstrucción nasal (58,6 – 67,8%) y alteraciones del gusto (47,1 – 67,8%) y otros como dolor de cabeza, fatiga, diarrea, náuseas, vómitos, pérdida de cabello, manifestaciones cutáneas y pérdida de memoria [18,51,52].

Uno de los síntomas más prevalentes y comunes derivados del COVID-19 es la fiebre, que aparece aproximadamente en el 78% de los pacientes, con una media de 38,3°C , aunque no predice el curso de la enfermedad [53–55]. Otro de los síntomas más habituales es la tos, con una persistencia de 19 días y que cursa con secreciones y expectoración en el 24,2% de los pacientes [18,51,53,55]. La sensación de falta de aire o disnea es otro de los síntomas habituales y que se asocia a cuadros más severos de COVID-19 [53,56].

La cefalea también se presenta en gran cantidad de pacientes, con un manejo farmacológico difícil. Suele ser un dolor de cabeza bilateral y pulsátil [57]. Los dolores musculares y artralgias están presentes entre el 15% y 40% de los pacientes con COVID-19 [18,58,59]. Los vómitos y el dolor abdominal aparecen en torno a un 4% de los pacientes y este porcentaje aumenta hasta el 9,5% en el caso de la diarrea. Sin embargo, los síntomas gastro-intestinales se asocian a las formas más graves de COVID-19 [55]. Así mismo, cabe destacar también que la pérdida de olfato fue uno de los síntomas más habituales en las primeras olas de la pandemia, recuperándose con una media de 8,4 días después. Esta pérdida de olfato puede deberse a causas como, inflamación, infección y daño en diferentes partes olfatorias que causan respuestas inmunitarias hiperreactivas en el cerebro [60,61]. Se demostró daño en el bulbo olfatorio en pacientes con COVID persistente asociado a una disfunción olfativa prolongada en el tiempo [62]. Se destacan también las alteraciones o pérdida en el sentido del gusto [63,64].

Tanto la pérdida de olfato como las alteraciones del gusto han sido de gran ayuda para la diferenciación del COVID-19 de una gripe común en el desarrollo de la pandemia. Por

último, mencionar la rinorrea, que afecta alrededor de un 7%, un porcentaje bastante bajo, tratándose de un virus respiratorio [55,62–64].

Este virus también ha demostrado tener capacidad para invadir tejido neural y provocar neuroinvasión. Lo que puede generar síntomas como ansiedad, insomnio, confusión, convulsiones, accidente cerebrovascular (ad), depresión y lesión hipóxica; siendo más prevalente en cuadros graves de COVID-19 [51,65,66]. Otras afecciones que se asocian a sintomatologías graves son manifestaciones cardíacas, renales y hepáticas [18,55].

De la misma forma, la infección por SARS-CoV-2 presenta neumonía en sus formas graves. La mayoría de las neumonías que desencadena el COVID-19 son bilaterales, con comienzo en las zonas periféricas de ambos pulmones. En función de la gravedad puede desencadenar el ingreso en UCI y la necesidad de ventilación mecánica; destacando que el 7% de los pacientes con COVID-19 requiere ventilación mecánica [15,67] o el empeoramiento a un cuadro de Síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) [15]. El SDRA se trata de un síndrome heterogéneo que consiste en una insuficiencia respiratoria aguda secundaria a un edema agudo inflamatorio de pulmón con aumento de la permeabilidad capilar que provoca un aumento de fluido en el intersticio pulmonar y espacios alveolares, induciendo una hipoxemia profunda [67,68].

Como diferencia entre un SDRA habitual y uno por COVID-19 cabe destacar que la infección pulmonar suele ser más evidente, más allá del sexto o séptimo día. Provoca también una mayor mortalidad por alteraciones trombóticas y alteraciones en el intercambio gaseoso que hacen que pueda existir una hipoxemia marcada [68]. La ventilación mecánica es el tratamiento de primera elección en estos casos. Además de considerar el posicionamiento en decúbito prono tempranamente para mejorar la oxigenación y, por último, la Oxigenación por Membrana Extracorpórea (ECMO). Este SDRA igualmente, supone un grave riesgo para la salud del paciente, teniendo altas tasas de mortalidad [67,68].

En referencia a la gravedad de una enfermedad es necesario tener en cuenta los factores intrínsecos de la persona (vulnerabilidad) y el agente causal (virulencia). Un criterio normalmente utilizado es la necesidad del ingreso hospitalario. En el caso del COVID-19 se pudo observar su mayor virulencia en las personas mayores y con comorbilidades. Se mantuvieron las tasas de hospitalización y entrada en UCI en valores

similares durante la pandemia; hasta el momento de la vacunación, como podemos observar en la Tabla 1[30].

Tabla 1. Casos por fecha de hospitalización e ingreso en UCI [30]

	Hospitalizados		UCI	
	Desde el inicio	Desde el 28/03/22	Desde el inicio	Desde el 28/03/22
Grupo de edad				
10-19	6.246	1.234	372	59
20-29	17.960	2.476	971	85
30-39	34.818	4.384	2.507	160
40-49	57.743	5.157	5.574	323
50-59	85.196	8.792	10.684	701
60-69	107.871	16.327	16.618	1.338
70-79	128.417	30.387	14.396	1.868
80-89	144.350	41.960	3.050	856
Sexo				
Mujeres	298.067	64.340	17.781	2.072
Hombres	354.589	70.937	37.165	3.569

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Se puede destacar que los grupos con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad grave por COVID son personas con mayor edad, enfermedades cardiovasculares e hipertensión arterial (HTA), diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), cáncer, inmunodepresión, embarazo y otras enfermedades crónicas. Otras personas, como las que fuman o las que tiene obesidad, también parecen tener mayor riesgo de tener una enfermedad grave. La enfermedad en los niños y adolescentes y las personas con enfermedades mentales también se incluyen como personas con mayor riesgo [69].

1.3 Diagnóstico del COVID-19

El diagnóstico de la infección COVID-19 fue crítico, sobre todo en las primeras etapas de la pandemia, por dos factores principales. El primero, el epidemiológico, ya que muchos de los infectados no presentaban síntomas, eran asintomáticos, haciendo que la transmisión del virus fuera mayor. El segundo, desde el punto de vista clínico, ya que era necesario identificar y tratar a los pacientes lo más rápido posible [70]. Para ello se desarrollaron diversas pruebas diagnósticas. Si bien cabe destacar que un porcentaje de la población tuvo problemas de acceso a las pruebas diagnósticas en la primera etapa de la pandemia y, además, no se estudiaban las diferencias entre grupos de población con mayor riesgo de exposición al virus [71].

Podemos identificar dos pruebas diagnósticas fundamentalmente, las que informan de una infección actual (Reacción en Cadena de Polimerasa -PCR- o antígeno) y las que confirman una infección previa (anticuerpos). El gold estándar como método diagnóstico es la Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (PCR-RT). Se trata de una prueba que identifica la presencia de ARN de COVID-19. Es una prueba con un proceso complejo, en un laboratorio específico de microbiología, con una duración entre 12 a 48 horas en función de las condiciones; que tiene altos niveles de sensibilidad y especificidad [35,70,72].

Por otro lado, la prueba de detección de antígenos trata de detectar la infección activa. Es una prueba rápida (< 30 minutos), cualitativa y más barata. Tiene menos sensibilidad (en pacientes asintomáticos en torno al 50%) y especificidad que una PCR. Pero es más eficaz cuando el paciente tiene sintomatología y con cargas virales altas. Además no es necesario un laboratorio, la muestra se puede realizar en el lugar de atención al paciente o en el propio domicilio por el propio usuario [35,70,72].

Por último, las pruebas de anticuerpos evalúan la respuesta inmunológica humoral de los pacientes, permitiendo el seguimiento de la enfermedad y la realización de estudios de seroprevalencia. Detectan, mediante una muestra de sangre inmunoglobulinas (Ig) IgG e IgM, aunque los anticuerpos tardan en aparecer al menos 3 días post-infección. Tiene una alta especificidad y la sensibilidad varía con el tiempo [70,72]. Existen además otras pruebas diagnósticas que nos ayudan a complementar el diagnóstico, como son las pruebas de imagen y marcadores bioquímicos (PCR elevada, linfopenia, disminución de albumina sérica y o LDH elevado entre otros) [35,70,72].

1.4 Vacunas para el COVID-19

La pandemia ha resultado ser uno de los retos infecciosos más importantes de la historia de la humanidad. La llegada de las vacunas en un tiempo récord ha sido fundamental. Conseguir estas vacunas tan rápido ha sido gracias a la investigación básica en múltiples áreas (biología, bioquímica, virología, inmunología, investigación de cáncer, etc.) [73,74].

Las vacunas disponibles en la actualidad han demostrado ser eficaces en la reducción del riesgo de infección con síntomas, la infección asintomática y la carga viral. Aunque la efectividad vacunal ha sido muy alta en personas de la tercera edad, debemos de tener

en cuenta que la respuesta inmune puede ser menor en este grupo poblacional, por lo que es necesaria la administración de dosis de refuerzo [30].

En la Figura 4 se puede apreciar el número de dosis de vacunas administradas en España a 3 de febrero de 2023 [75]. Y la Figura 5 hace referencia al porcentaje de dosis administradas en España de los diferentes laboratorios.

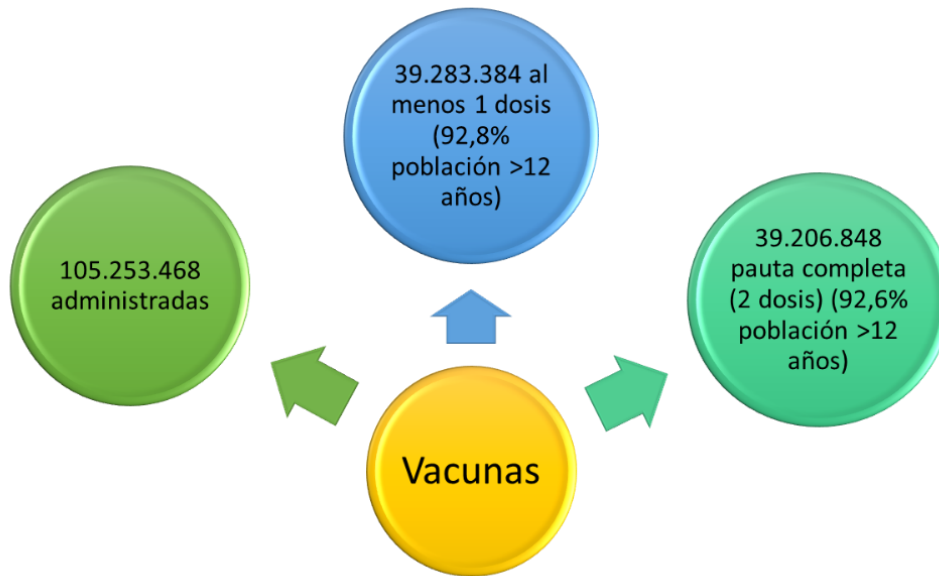


Figura 4. Dosis de vacunas administradas en España a 03/02/2023 (Elaboración propia) [75]

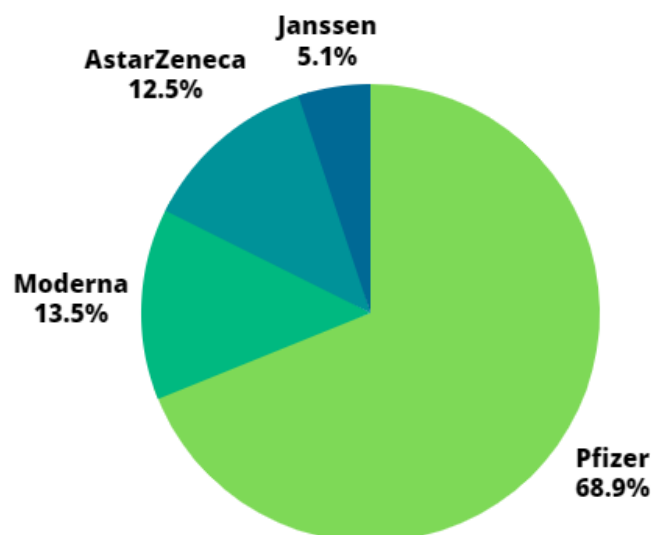


Figura 5. Dosis administradas en España de los diferentes laboratorios (Elaboración propia) [75]

Así mismo, existen diferentes tipos de vacunas contra el COVID-19. Cada vacuna hace que el sistema inmunitario desarrolle anticuerpos para combatir la enfermedad. Estas utilizan una versión inofensiva de una estructura con forma de espículas, la proteína S, que se encuentra en la superficie del virus [76,77]. Entre los diferentes tipos de vacunas se incluyen:

- Vacuna de ARN mensajero (ARNm): se usa ARNm que ha sido modificado genéticamente para dar instrucciones a las células sobre la producción de la proteína de espícula que se encuentra en la superficie del virus. Tras la vacunación, las células musculares producen las partes de esta proteína y las ubican en la superficie de las células, con la consecuente producción de anticuerpos. El ARNm se descompone tras entregar las instrucciones, nunca se introduce en el núcleo de las células. Las vacunas de este tipo son las producidas por los laboratorios, Pfizer-BioNTech y Moderna [77,78].
- Vacuna de vector viral: en ésta el material genético del virus se sitúa en una versión modificada de un virus diferente (vector viral). Cuando se introduce en las células se entrega el material genético que da instrucciones a las células para realizar copias de la proteína de la espícula. Cuando las células presentan la proteína en su superficie, inmediatamente el sistema inmunitario crea anticuerpos y glóbulos blancos de defensa. Este tipo de vacunas no puede hacer que te infectes con el virus, ni con el virus del vector viral. Al mismo tiempo, el material genético que proporciona no se vuelve parte de tu ADN (Ácido Desoxirribonucleico). Algunos laboratorios que utilizan este tipo de vacuna son, Janssen y AstraZeneca [78–80].
- Vacunas de subunidades proteicas: estas vacunas solo incluyen las partes de un virus que activa mejor el sistema inmunitario. Contiene proteínas de la espícula inofensivas, y una vez que el sistema inmunitario las reconoce crea anticuerpo y glóbulos blancos de defensa. La vacuna de Novavax utiliza este tipo [79–81].

1.5 Las secuelas del COVID-19

En España, la crisis sanitaria producida por el COVID-19 ha tenido y está teniendo un fuerte impacto en la economía española. En 2020 su Producto Interior Bruto (PIB) sufrió una caída del 11% [82]. También existió un aumento importante en los ingresos

hospitalarios a nivel mundial, lo que supuso un incremento en los costes a nivel sanitario debido a los largos periodos de hospitalización necesarios para paliar los síntomas y las consecuencias de la enfermedad [83].

Por otro lado, la salud de la población mundial también se vio generalmente comprometida de forma grave por el virus del COVID-19. Destacando que la batalla contra este virus no sólo termina con la detección y el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad, sino que genera unas secuelas físicas y psicológicas, afectando tanto a los pacientes como a los familiares [84].

A nivel físico, se ha constatado un daño importante en el parénquima pulmonar en la fase aguda de la enfermedad, principalmente en los pacientes en estado más grave. Pero también se conoce la persistencia de alteraciones funcionales a nivel físico, como la disminución de la difusión pulmonar y lesiones fibróticas. A nivel respiratorio, las secuelas son compatibles con un patrón restrictivo. Otra secuela de gran importancia y prevalencia tras la infección aguda es la astenia [85–87]. A nivel cardiaco no hay un consenso claro en cuanto a las secuelas, pero sí se observa una disminución de la fracción de eyección del ventrículo derecho, edema miocárdico y fibrosis, tanto en pacientes con enfermedad grave de COVID-19 como asintomáticos. Respecto al nivel neurológico, los síntomas se mantienen en el tiempo en determinados pacientes. Otras secuelas menos prevalentes son la afectación renal y la hiperglucemia de nueva aparición [85–87].

Esta pandemia también ha provocado una repercusión en la salud mental de la población, provocando reacciones negativas a nivel emocional como pueden ser ansiedad, aversión o una evaluación cognitiva negativa de los que nos rodea [88]. Cabe destacar que, un grupo especialmente afectado por la pandemia a nivel psicológico ha sido el personal sanitario, los denominados “primera línea”. Esta “primera línea” parece haber favorecido el desarrollo de sintomatología asociada a unos altos niveles de estrés, ansiedad y depresión, además de trastornos del sueño derivados de la situación [89,90]

Cuando estas secuelas y la sintomatología mencionada y descrita en la fase aguda de la enfermedad por COVID-19 permanece en el tiempo puede dar lugar o generar otra afección, denominada COVID persistente [91,92].

1.6 COVID persistente

Derivada de esta enfermedad aguda por COVID-19 se ha descrito una nueva afección con efectos a largo plazo, la afección posterior al COVID-19 que la OMS define como “condición que ocurre en individuos con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, generalmente 3 meses desde el inicio, con síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden explicarse mediante un diagnóstico alternativo” [93,94]. La nomenclatura para referirse a esta nueva dolencia ha ido cambiando desde el inicio de su identificación, pasando por nombres como COVID-19 persistente, COVID-19 de larga duración, COVID-19 postagudo, secuelas postagudas de la infección por el SARS-CoV-2 (PASC), efectos a largo plazo del COVID-19 o COVID-19 crónico [91]. Aunque la ausencia de una definición estandarizada a nivel mundial dificulta el progreso en la caracterización de su epidemiología y el desarrollo de posibles tratamientos [95].

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) afirman que algunas personas que fueron infectadas por el virus SARS-CoV-2 pueden tener algunos efectos que perduran tras la propia infección, que son conocidos como afecciones posteriores al COVID-19 o afecciones persistentes [96]. Es decir, la gran mayoría de las personas consigue recuperarse de las secuelas derivadas del COVID-19 tras algunas semanas; pero en algunas ocasiones, los síntomas persisten, de forma completamente independiente a la edad o a las condiciones subyacentes de salud [97,98]. Por eso, cuando esto sucede y permanece en el tiempo, se genera esta nueva condición de salud que comienza a denominarse COVID persistente, Long COVID o síndrome post-COVID, tal y como se resume en la Figura 6 [91].

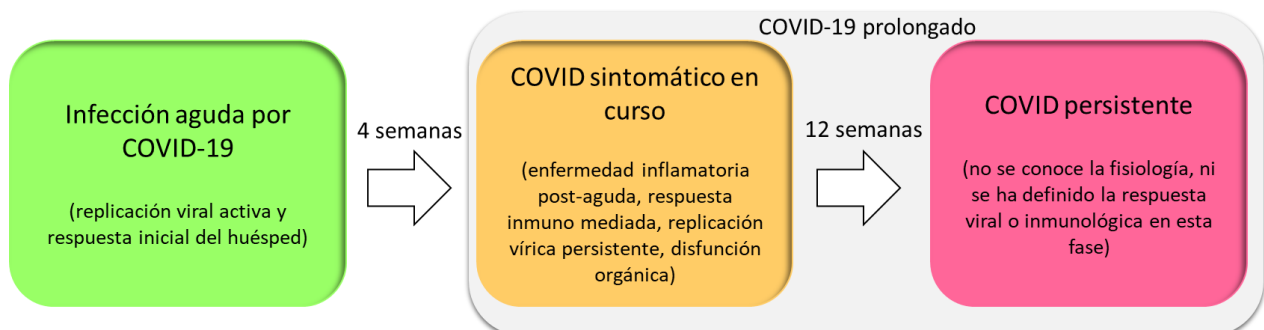


Figura 6. Diagrama de las diferentes fases evolutivas de la infección por COVID-19 a COVID persistente (Elaboración propia) [99]

Estos síntomas que se mantienen por al menos 12 semanas o más, afectan al 10% de las personas que han dado positivo en una prueba diagnóstica de COVID-19. Además en el 70% de las personas que dan positivo, se observa que 4 meses después, presentan síntomas y signos de deterioro en uno o más órganos desde la fase aguda [100]. Así mismo, esta afección incluye una amplia variedad de problemas crónicos de salud con una duración indeterminada que puede alcanzar hasta un año, tal y como se puede observar en estudios recientes de seguimiento a largo plazo [101].

La prevalencia de esta nueva afección oscila entre el 10% y el 36% en función a las características sociodemográficas y clínicas de la población estudiada [93,102,103]. Un reciente metaanálisis indica que la prevalencia global del COVID persistente es del 43%, siendo ésta del 54% en pacientes hospitalizados y del 34% no hospitalizados [71]. Sin embargo, cuando se consideran poblaciones con enfermedad aguda, grave y muy grave, y hospitalizados, aparecen prevalencias mayores, de hasta el 80% [104].

En un estudio realizado en Dinamarca, se observó una prevalencia de población diagnosticada de COVID-19 del 36% [105]. Del mismo modo, una investigación llevada a cabo en Reino Unido reveló que el 13% de su población presentaba síntomas persistentes derivados de la infección aguda, y que quienes habían requerido una atención hospitalaria tenían más probabilidades de desarrollar COVID persistente [106]. En otro estudio realizado en Alemania, se observó que el COVID persistente se puede presentar incluso en aquellos pacientes en los que tuvieron síntomas leves durante la fase aguda y fueron tratados de forma ambulatoria [107]. Del mismo modo, en España se llevó a cabo una encuesta por la SEMG [108] que estimó la prevalencia del COVID persistente en torno al 15% y describió las características generales de los pacientes con COVID persistente que fueron diagnosticados durante la primera oleada de la pandemia.

Aunque numerosos aspectos del COVID persistente siguen siendo poco conocidos, y algunos estudios sugieren que este fenómeno puede reflejar en realidad múltiples síndromes diferentes [109,110]. En particular, no se sabe qué personas pueden experimentar una recuperación completa de sus síntomas y secuelas, y cuáles pueden tener una persistencia de los mismos a largo plazo [109]. Si fuese posible identificar a los individuos de alto riesgo, sería posible desarrollar estrategias concretas para mitigar o prevenir la persistencia de estos síntomas [111,112]. No obstante, se destacan algunos factores conocidos y muy asociados a la presencia de COVID persistente como la edad,

en la que el 50% de la población se sitúa entre los 36 y 50 años; el sexo, mucho más frecuente en mujeres; o la sintomatología frecuente, como astenia, malestar general, cefalea o alteraciones del estado de ánimo [109,110,113].

De esa forma, pese a que el COVID persistente se presenta de forma más frecuente en personas que enfermaron de forma grave en el momento de la infección aguda, aquellas que tuvieron un cuadro leve o sin síntomas también pueden verse afectadas [91]. Sin embargo, aunque desde la aparición de los primeros casos de COVID-19 se han ido incorporando nuevos datos de sobre las características clínicas y epidemiológicas; aún falta de evidencia científica que aborde cómo determinadas características (ingreso hospitalario, antecedentes de neumonía o vacunación), pueden influir en la aparición de los diferentes síntomas [114].

La evidencia disponible hasta el momento sobre el COVID-19 se ha centrado principalmente en cohortes hospitalizadas [101,113,115–118], que abordan los factores que se asocian al desarrollo de COVID persistente. Estos incluyen: una edad avanzada (> 60 años), sexo femenino, presencia de comorbilidades, existencia de múltiples síntomas durante la fase de infección aguda e ingreso en UCI. En pacientes no hospitalizados se destacan algunos como: la edad, sexo femenino (por su mayor prevalencia), pertenencia a una etnia minoritaria, privación socio-económica, obesidad, infección reciente, una amplia gama de comorbilidades y una mayor gravedad del cuadro en el momento del diagnóstico [91,119]. En cambio, otro estudio indicó que el COVID persistente no se atribuía directamente a los efectos de la infección aguda por COVID-19 ni a su gravedad, y postulaba que los efectos biopsicosociales del COVID-19 podrían desempeñar un papel más importante en su etiología [120].

Según Sudre et al. [106], la presencia de 5 o más síntomas a lo largo de la primera semana de la infección aguda por COVID-19 también se ha descrito como un factor de riesgo de COVID persistente. Los síntomas que se desarrollan en la primera semana y que se consideran más predictivos de COVID persistente son la fatiga, cefalea, disnea, ronquera y mialgia, en ambos sexos. Sin embargo, se descartó a los pacientes que sólo presentaban síntomas moderados, a los que tenían una radiografía de tórax normal y a los que presentaban fragilidad. Otro estudio expuso los mecanismos y factores de riesgo del COVID persistente, además de una propuesta de tratamiento en función de la sintomatología que aparece en cada caso. Para ello sería útil conocer los predictores de

los diferentes síntomas [48]. La OMS y el Long COVID Forum Group establecieron como prioridad de investigación el COVID persistente para mejorar la caracterización clínica de los pacientes y poder ofrecer unos tratamientos adecuados [121].

Sin embargo, existen pocas evidencias al respecto. Por lo que es necesario seguir realizando más estudios que identifiquen las características clínicas y los predictores de la sintomatología del COVID persistente.

1.7 COVID-19 y COVID persistente en el personal sanitario

Uno de los colectivos más afectados por la pandemia de COVID-19 ha sido el personal sanitario, no solo por el número de casos, sino por todas las consecuencias que esta crisis ha generado en el sistema sanitario. Hasta el 11 de mayo de 2020 (última fecha sobre la que se tienen datos de personal sanitario) se han notificado a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) 40.961 casos de COVID-19, un 24,1% del total de contagiados hasta la fecha, como podemos observar en la Figura 7 [122]. El 76,5% de los casos son mujeres y la media de edad se sitúa en 46 años. El 10,5 % necesitó hospitalización, el 16,2% desarrolló neumonía, el 1,1% ingresó en UCI y el 0,1% falleció. Además, el 71% presentó como antecedente epidemiológico el contacto estrecho con un caso de COVID-19 probable o confirmado [69,122].

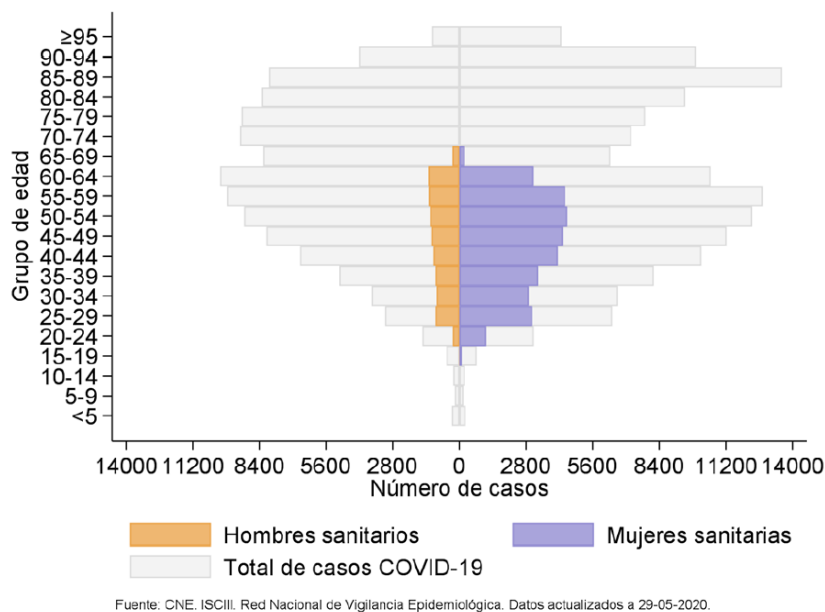


Figura 7. Casos COVID-19 en personal sanitario. Distribución por edad y sexo [122]

La alta transmisibilidad del virus a esta población en una situación de riesgo, siendo uno de los colectivos con mayor porcentaje de contagios, que puede deberse a diferentes motivos. En el inicio de la pandemia, el desconocimiento de la enfermedad y su modo de transmisión pudo provocar una escasa protección, sobre todo con población asintomática, así como posteriormente debido al problema de desabastecimiento a nivel mundial [69,123,124].

Algunos de los síntomas más frecuentes manifestados por el personal sanitario fueron similares a los de la población general, como tos, fiebre, escalofríos y dolor de garganta, además de diarrea o vómitos. En mujeres fue más frecuente la disnea y el dolor de garganta y en hombres la fiebre. Los hombres además presentaron una mayor prevalencia de neumonía, mayor porcentaje de hospitalización, necesidad de ingreso en UCI, ventilación mecánica y más enfermedades de base que las mujeres [69,122].

Posterior a estos síntomas por infección aguda, se ha podido observar según algunos estudios que existe una mayor tasa de COVID persistente en personal sanitario, siendo la fatiga el síntoma más prevalente y el que más permanece en el tiempo. Además, cuanto mayor ha sido la gravedad del cuadro agudo, mayor probabilidad se ha tenido de desarrollar COVID persistente en esta población. Así mismo, el personal sanitario femenino parece ser más propenso a desarrollar COVID persistente, como se refleja en la Figura 7 [125–127].

Es por ello, que parece necesario analizar en mayor profundidad el perfil clínico y epidemiológico del personal sanitario, para proteger a estos trabajadores de la salud y a sus familiares, manteniendo la calidad del sistema sanitario. En la actualidad, no se disponen de investigaciones que aborden la COVID persistente en profesionales de Atención Primaria (AP).

1.8 Sintomatología producida por el COVID persistente

Se ha descrito la sintomatología y los factores de riesgo en varios estudios españoles e internacionales [113,115,120,128,129], además de en destacables instituciones [91,130]. Inicialmente la OMS identificó 33 síntomas de COVID persistente [131], aunque gracias a la realización de pruebas científicas posteriores se sugirieron más síntomas asociados a la nueva afección de COVID persistente.

Un estudio hace referencia a la detección de diversos síntomas asociados a la condición de COVID persistente, como la fatiga, tos, opresión torácica, dificultad respiratoria, palpitaciones, mialgia y dificultad de concentración [132]. En otro estudio se analizaron los síntomas físicos y mentales y se descubrió que los diez síntomas más prevalentes eran fatiga, dificultad respiratoria, dolor muscular, dolor articular, cefalea, tos, dolor torácico, alteración del olfato, alteración del gusto, diarrea y alteraciones menstruales [49]. Aunque también se indicó que existen otros síntomas comunes como deterioro cognitivo, pérdida de memoria, ansiedad y trastornos del sueño. Más allá de los síntomas, se determinó que las personas afectadas por COVID persistente sufren un empeoramiento de su Calidad de Vida (CV) e incluso problemas relacionados con la esfera laboral [133].

La fatiga persistente es el síntoma más frecuente en los pacientes con COVID persistente, independientemente de la gravedad de la presentación inicial de la enfermedad o la presencia de dificultad respiratoria [134,135]. Es una sensación de cansancio o agotamiento continuo y a largo plazo que no se consigue paliar con el descanso, y además no es proporcional a los niveles de actividad física (AF) realizada. La fatiga crónica además engloba múltiples disfunciones que interfieren en el funcionamiento, repercutiendo negativamente sobre su Calidad de Vida Relacionada con la Salud (CVRS) [136]. Y podría estar causado por un daño de múltiples sistemas orgánicos durante la infección aguda, que llevan a un deterioro de la función cardiaca, pulmonar o renal [137]. Se ha visto además, en varios estudios que hay un parecido razonable entre la fatiga percibida en el COVID persistente y el Síndrome de Fatiga Crónica (SFC) [138,139].

1.9 Actividad física, funcionalidad y calidad de vida en el COVID persistente

Existen mecanismos que subyacen a esta nueva enfermedad que aún son desconocidos, pero se sabe que la inflamación persistente es un mediador clave de la génesis multifactorial de las secuelas que se producen a largo plazo en estos pacientes [140]. Como ya se ha comentado anteriormente, todos estos síntomas o secuelas derivadas del COVID persistente, incidiendo especialmente en la fatiga, pueden afectar de forma prolongada al funcionamiento diario de los pacientes, así como a su vida laboral, social y doméstica [141,142]. Esto puede provocar una necesidad constante de descanso y reposo, con la consecuente reducción de la AF en el día a día de los pacientes. Esto conlleva una

reducción en su capacidad física y un aumento de disnea y fatiga, como se refleja en el diagrama de flujo en la Figura 8 [143,144]. Es por ello, que parte de la sintomatología general de estos pacientes podría estar relacionada con el desacondicionamiento físico y la reducción en la capacidad de ejercicio [145].

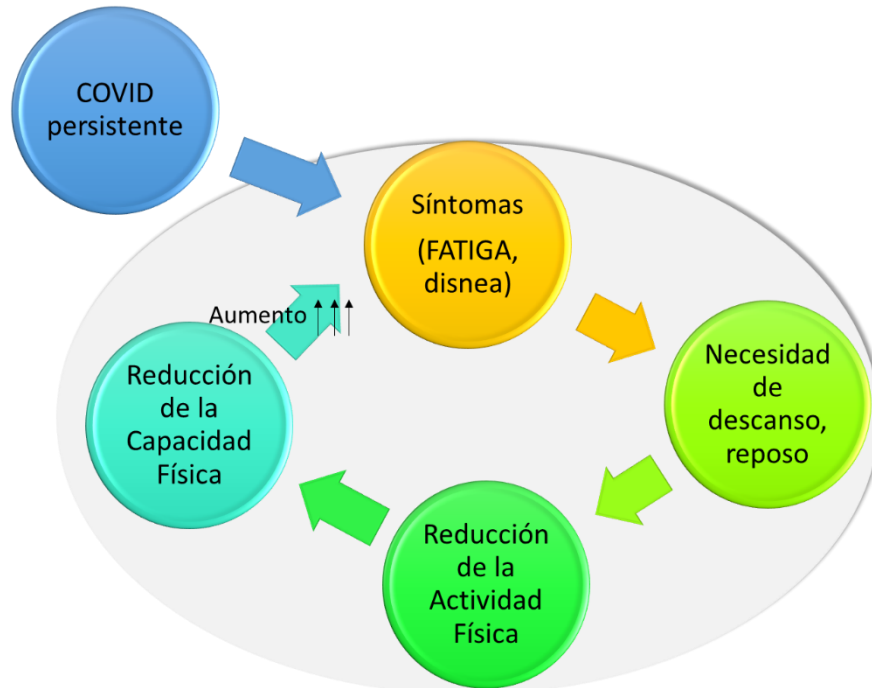


Figura 8. Síntomas de COVID persistente y actividad física (Elaboración propia)

La AF se define como cualquier movimiento corporal generado por la contracción de los músculos esqueléticos que eleva el gasto energético por encima de la tasa metabólica de reposo. Y se asocia a una amplia variedad de cambios fisiológicos, cuya magnitud está influenciada en gran medida por la intensidad, frecuencia, volumen y densidad del mismo [146]. Es un concepto amplio que engloba diversas actividades que se realizan durante la jornada laboral, ocio o transporte [147].

La AF, además, tiene múltiples beneficios que se explican por el papel endocrino que tiene el sistema musculoesquelético. Este ha sido identificado como un órgano secretor de mioquinas, es decir, péptidos producidos y liberados por las fibras musculares en respuesta a la contracción muscular y que inicia procesos antiinflamatorios en todo el cuerpo [146]. Así mismo, induce una mejora en la composición corporal, reduciendo la masa grasa y aumentando o manteniendo la masa muscular y la funcionalidad [148,149].

En este sentido, la OMS, propuso en 2020 unas recomendaciones generales de AF, según las cuales los adultos deberían realizar semanalmente al menos 150 minutos de ejercicio aeróbico de intensidad moderada y dos días de trabajo de fuerza de grandes grupos musculares. Lo que equivale a un gasto energético de 45-900 equivalentes metabólico (METs)-min/semana [147]. El MET es la cantidad de oxígeno que se consume en reposo, aproximadamente 3,5 ml de oxígeno por kilogramo de peso en un minuto. A partir de esta unidad se realizó una clasificación que divide la AF en 5 categorías (sedentaria, ligera, moderada, vigorosa y de alta intensidad) [150]. Las actividades ligeras sitúan su gasto entre 1,3 y 3 METS, la moderada entre 3 y 6 METS y las vigorosas pueden alcanzar hasta los 9 METS [150,151]. Uno de los cuestionarios más habituales para medirlo es el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ), que identifica cambios en el nivel de AF o sedentarismo mediante una evaluación final en la que multiplica la frecuencia, volumen e intensidad de las actividades incluidas [152,153].

De hecho, tan importante es la realización de AF como la reducción del tiempo en sedentarismo [154,155]. Este último tiene consecuencias negativas sobre los diferentes sistemas corporales y órganos [156]. Estos hábitos de AF y/o sedentarismo tiene efectos al mismo tiempo sobre la CV, de tal forma que se han hallado correlaciones positivas entre los niveles de AF y la CV, y negativas respecto al sedentarismo [157–159]. No obstante, pese a la alta evidencia científica en la relación de los beneficios de la AF con la salud, más de un 27% de la población mundial adulta, y más del 35% en España, se mantiene inactiva [160,161]. Además, parece ser que la actual crisis sanitaria provocada por la pandemia, ha impactado de forma negativa sobre el nivel de AF general lo que ha reducido el porcentaje de población que llevaba a cabo las recomendaciones mínimas de AF [162].

Además, ha demostrado ser beneficiosa a la hora de mejorar las condiciones clínicas asociadas al COVID-19, asumiendo que las personas que se mantienen activas tienen una menor probabilidad de sufrir complicaciones severas en el desarrollo de la enfermedad (Figura 9) [163].

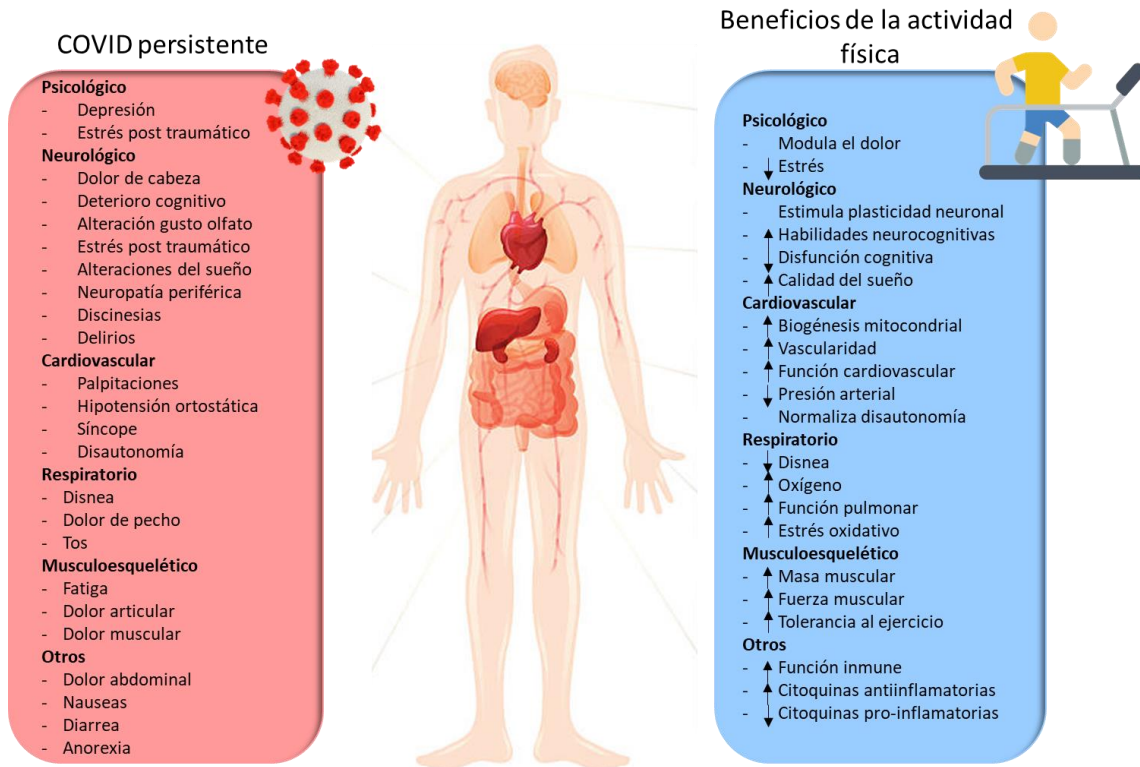


Figura 9. Beneficios de la actividad física para el abordaje de síntomas derivados del COVID persistente (Elaboración propia) [99].

Por otro lado, esta nueva afección está asociada a trastornos a varios niveles como el cardiovascular, respiratorio, neurológico, gastrointestinal, musculoesquelético o inmunológico, entre otros, que están resultando incapacitantes para el paciente [98,117]. Cabe mencionar que estos trastornos pueden provocar una inmovilidad prolongada y una reducción de su AF, además de una gran limitación en su funcionalidad y la reducción de su CV de los pacientes con COVID persistente (Figura 10) [116,164,165].

Por tanto, en términos de funcionalidad, el COVID-19, y en concreto, el COVID persistente, está teniendo un impacto importante en la capacidad de las personas para la realización de sus Actividades de la Vida Diaria (AVD's) y el mantenimiento de un estilo de vida activo [166]. Muchas personas han experimentado ciertas limitaciones físicas debido a la enfermedad o a los síntomas incapacitantes derivados, lo que ha afectado a su capacidad para el desarrollo de tareas cotidianas, el mantenimiento de un trabajo o la participación en actividades recreativas [141,142,145].

Otra de las características del COVID-19, tanto a corto como a largo plazo, es, como ya se ha visto, la disminución en su CVRS; que está asociada de forma directa a puntuaciones bajas en la funcionalidad del paciente [166], además de la presencia de fatiga, como se resume en la Figura 10 [167,168]. Los estudios existentes muestran que una gran proporción de pacientes con COVID-19 experimentan una reducción de su salud o CVRS hasta un año después de la infección [169,170].

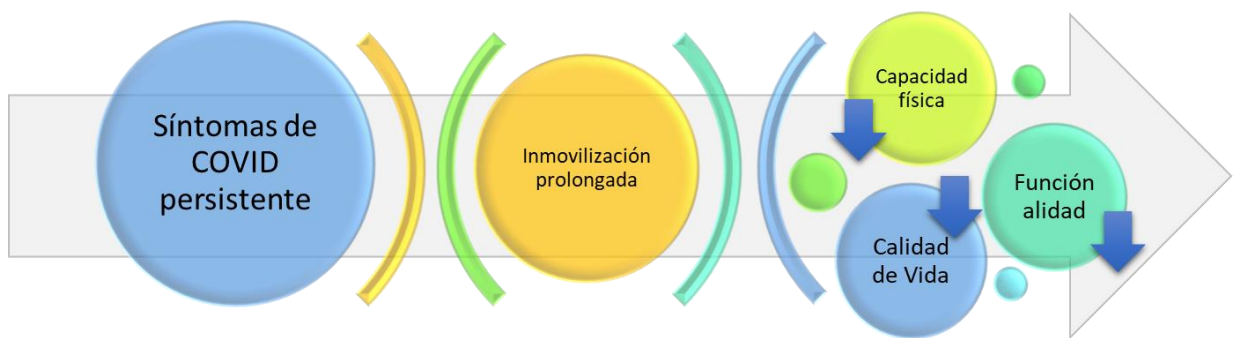


Figura 10. COVID persistente, capacidad física, funcionalidad y calidad de vida (Elaboración propia)

La salud, según la OMS, es un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedad [171]. La CVRS es un concepto multidimensional que se encuentra directamente relacionado con la salud física, además de con las principales enfermedades cardiovasculares, HTA, diabetes, dislipemia y/u obesidad. Y que está influenciada de forma amplia por el estado psicológico de la persona [172].

Además de indicadores de la salud física, es importante tener en cuenta la CVRS. Las medidas subjetivas de CVRS aportan una valiosa información sobre el estado funcional de la persona y sobre el impacto que tiene las diferentes condiciones de salud sobre las actividades cotidianas [173]. La evaluación de la CVRS requiere instrumentos que consigan valorar la subjetividad y multidimensionalidad del concepto. Es por ello que los métodos de valoración tienen que centrarse en la percepción que tiene la persona sobre sus condiciones de vida, considerando aspectos como el estado psicológico y de salud física, el nivel de autonomía que posee y sus relaciones sociales [172].

La valoración de la CVRS se realiza mediante cuestionarios de autoinforme. Uno de los más utilizados en la población general, y diseñado originalmente para valorar problemas específicos que limitasen la salud y el bienestar de las personas es el

Cuestionario de salud Short Form 36 (SF-36) [174], que también tiene una versión abreviada, Cuestionario de salud Short Form 12 (SF-12), que parece ser una adecuada elección cuando se pretende valorar y analizar únicamente los componentes de la salud física y mental [172].

Diversos estudios han informado de una fuerte asociación entre el COVID-19 y la CVRS entre los 6 y 12 meses después de la infección aguda [175,176]. Dentro de la CV se engloban tanto los componentes físicos, como emocionales y sociales de la enfermedad [177]. El aspecto físico de la CV está relacionada a su vez con el estado funcional, la independencia y el grado de participación en las AVD's [178].

Por otro lado, es necesario añadir el concepto de CVRS, ya que se considera un factor fundamental cuando se examina el impacto que tienen las enfermedades en el aspecto físico, mental y social de la salud de los pacientes [179]. Es necesaria para la planificación de un programa de rehabilitación eficaz que mida y trabaje sobre la CVRS y los factores que están asociados, siendo de gran importancia para la mejora de su vida futura [180]. Una mala CVRS está asociada directamente con mayores tasas de morbilidad y mortalidad y un mayor uso de los servicios sanitarios [181]. Por lo que la medición de la CVRS puede aportar una información importante sobre el impacto que tiene la enfermedad en la vida cotidiana de los pacientes.

Aunque existen algunos artículos que han analizado este aspecto en pacientes supervivientes de COVID-19, aún existe poca evidencia sobre su impacto en pacientes que desarrollan COVID persistente [182]. De la misma forma, tampoco hay estudios que relacionen la implicación del estado funcional, el nivel de AF u otros síntomas como la fatiga, sobre la CVRS de pacientes infectados de COVID-19 y los que han desarrollaron COVID persistente, a pesar de que pueden suponer un agravante de gran importancia en su CV [116,164].

Sin embargo, algunos estudios, hasta el momento han analizado estos aspectos en cohortes hospitalizadas con infección aguda por COVID-19 y han reportado que un gran número de pacientes experimentaban un promedio de AF deficiente y fatiga moderada-severa [183]. Además, se han identificado deficiencias en la movilidad funcional junto con las secuelas a largo plazo del COVID-19; y deterioro en el rendimiento en las AVD's [116,164]. Varios meses tras la infección aguda, los pacientes, reportaban un deterioro significativo en su CVRS en comparación a su estado previo de salud [164]. No obstante,

aunque existan múltiples estudios que han examinado la carga sintomática de estos pacientes en comparación con aquellos que desarrollaron COVID persistente [98,117,165,184], pocos son los que han determinado su estado funcional.

Algunos autores remarcan, por tanto, la necesidad de obtener información sobre el papel que tiene la AF en el tratamiento y rehabilitación de los pacientes con COVID persistente ante la falta de evidencia al respecto [145,185].

Es por ello, y por todo lo señalado anteriormente, por lo que se observa la necesidad de plantear la siguiente pregunta de investigación: ¿Qué características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de CV presenta la población contagiada por el virus SARS-CoV-2 y la población que ha desarrollado COVID persistente?

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general

- 2.1.1 Identificar las características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, el estado funcional y la CV de la población contagiada por el virus SARS-CoV-2 y la población que ha desarrollado COVID persistente.

2.2 Objetivos específicos

- 2.2.1 *Ingreso hospitalario y vacunación como factores predictores de síntomas persistentes de COVID-19.* Comprobar si existen factores predictores de los diferentes síntomas asociados a COVID persistente.
- 2.2.2 *Sintomatología de COVID persistente y factores asociados en pacientes de AP: el estudio EPICOVID-AP21.* Identificar y describir las características sociodemográficas y clínicas asociadas a la sintomatología de pacientes con COVID persistente.
- 2.2.3 *Perfil clínico y epidemiológico del personal sanitario con infección por COVID-19 y COVID persistente.* Explorar el perfil clínico y epidemiológico del personal sanitario de AP con infección por COVID-19 en comparación con el personal con COVID persistente.
- 2.2.4 *Funcionalidad, AF, fatiga y CV en pacientes con infección aguda por COVID-19 y COVID persistente.* Estudiar el estado funcional, nivel de AF, fatiga y CV en pacientes con COVID-19 aguda en relación a pacientes con COVID persistente.

3. HIPÓTESIS

3.1 Hipótesis general

- 3.1.1 No existirán diferencias significativas en las características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, estado funcional y CV entre población contagiada por el virus SARS-CoV-2 y la población que ha desarrollado COVID persistente.

3.2 Hipótesis específicas

- 3.2.1 *Ingreso hospitalario y vacunación como factores predictores de síntomas persistentes de COVID-19.* No existirán factores predictores que se asocien a la sintomatología de COVID persistente.
- 3.2.2 *Sintomatología de COVID persistente y factores asociados en pacientes de AP: el estudio EPICOVID-AP21.* No existirán diferencias significativas entre las características sociodemográficas y clínicas y la sintomatología de pacientes con COVID persistente.
- 3.2.3 *Perfil clínico y epidemiológico del personal sanitario con infección por COVID-19 y COVID persistente.* No existirán diferencias significativas en el perfil clínico y epidemiológico entre el personal de AP con infección por COVID-19 y el personal con COVID persistente.
- 3.2.4 *Funcionalidad, AF, fatiga y CV en pacientes con infección aguda por COVID-19 y COVID persistente.* No existirán diferencias significativas en el estado funcional, nivel de AF y CV entre pacientes con COVID-19 agudo y pacientes con COVID persistente.

4. MATERIAL Y MÉTODO

Para el desarrollo de la presente investigación se llevaron a cabo dos estudios transversales. El primero hace referencia al estudio llamado EPICOVID-AP21 en el que se consideró pertinente ahondar en el análisis clínico-epidemiológico de los pacientes con COVID persistente, y que surge tras un primer estudio llamado EPICOVID-19 iniciado en marzo de 2020. Este estudio se llevó a cabo en la Universidad de Burgos (UBU), con la colaboración del Distrito Sanitario Córdoba y Guadalquivir, el Área Sanitaria Sur de Córdoba, el Servicio Andaluz de Salud (SAS) y la Universidad de Córdoba (UCO), así como la Sociedad Española de Médicos Generales (SEMG) y la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC), que remitieron los formularios creados para la recogida de datos a pacientes de toda España. Se llevó a cabo en población atendida en AP y personal sanitario de AP perteneciente al Sistema Nacional de Salud (SNS) español. La muestra total recogida en este estudio fue de 2.179 participantes de ambos grupos de población.

Por otro lado, un segundo estudio se llevó a cabo en los centros de AP ubicados en Zaragoza (Aragón). Se incluyeron participantes de la asociación de afectados “Long COVID Aragón” y pacientes que visitaron a su médico de AP. Este estudio se llevó a cabo en la UBU, con la colaboración del Servicio Aragonés de Salud (SALUD), la Red de Investigación sobre Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS), el Grupo de investigación en Atención Primaria, el Instituto Aragonés de Investigación Sanitaria (IISA) y la Universidad de Zaragoza (UNIZAR). La muestra total recogida en este estudio fue de 170 participantes.

La muestra total de esta investigación suma un total de 2.349 participantes.

4.1 Ingreso hospitalario y vacunación como factores predictores de síntomas persistentes de COVID-19.

4.1.1 Diseño del estudio y participantes

Se diseñó un estudio, observacional, descriptivo, multicéntrico y retrospectivo con una serie de personas que presentaban COVID persistente, entendido como tal la “condición que ocurre en individuos con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, generalmente 3 meses desde el inicio, con síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden explicarse mediante un diagnóstico alternativo” [93,94].

En este estudio EPICOVID-AP21 se incluyó a pacientes de población adulta general atendida en AP, que cumplieran los siguientes criterios de inclusión; a) ser residente en España y presentar edad igual o superior a 14 años, b) cumplir criterios clínico-epidemiológicos de sospecha de COVID persistente, c) consentir participar en el estudio de investigación.

4.1.2 Procedimiento e instrumento de evaluación

La información de los pacientes participantes provino de un cuestionario on-line (https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeO2odLrsCGf_aA6PbRbAziMA3ZP43wAmo81rRgKuLmmnaXCg/viewform), que fue remitido a los socios de las sociedades COVID persistentes existentes en España.

En cuanto al tamaño de la muestra, hay poco conocimiento sobre la prevalencia real de COVID-19 largo. Suponiendo una prevalencia de COVID persistente del 10,0% [102], una muestra de 138 individuos sería suficiente, para un nivel de confianza del 95% y una precisión de ± 5 unidades porcentuales (cálculos realizados con el programa Granmo: <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>).

4.1.3 Variables del estudio

Se recogió información sobre variables sociodemográficas (edad, sexo, zona residencial y situación laboral), así como antecedentes personales: estado de vacunación por COVID-19 y síntomas presentados en pacientes con COVID persistente. Como antecedentes, se tuvo en cuenta el ingreso hospitalario y de la UCI, así como la presencia de neumonía. En cuanto a la clínica, se tuvo en cuenta una lista de 56 posibles síntomas para la situación de COVID persistente: dolor de garganta, dolor de cabeza, dolor

articular, dolor muscular, cansancio o fatiga inusual, dificultad para respirar, falta o pérdida del olfato, falta o pérdida del gusto, tos, disnea, fiebre, sudoración, escalofríos, congestión nasal, afonía o ronquera, malestar general, dolor en el pecho, dolor de espalda, opresión en el pecho, diarrea, dolor de estómago, dolor abdominal, vómitos, náuseas, pérdida de apetito, pérdida de peso, hipotermia, molestias oculares (conjuntivitis, ojo seco, visión borrosa, cuerpo extraño, congestión), eritema facial, pseudocongelación de extremidades (síndrome de Acro, lesiones similares a los sabañones), esputo o flema (secreción bronquial), hemoptisis (esputo con sangre), hinchazón o inflamación de los dedos, picazón (prurito), urticaria o eczema en la piel (erupciones cutáneas), temblores, mareos, convulsiones, pérdida de memoria, confusión mental, dificultad para dormir, falta de concentración/déficit de atención, niebla mental, estrés postraumático, parestesia, dificultad para tragar, pitidos o tinnitus, ojos secos, conjuntivitis, palpitaciones, presión arterial alta, presión arterial baja, pérdida de cabello, disfunción eréctil (hombres) y trastornos menstruales (mujeres).

4.1.4 *Consideraciones éticas*

El proyecto de investigación cuenta con la autorización de la dirección-dirección del Distrito Sanitario de Córdoba y Guadalquivir y del Área Sanitaria Sur de Córdoba, así como la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Reina Sofía de Córdoba (referencia: 5033). Se solicitó el consentimiento informado como parte del cuestionario en línea, que da voluntariedad a los pacientes del estudio. El tratamiento de los datos fue conforme a lo establecido en el Reglamento Europeo de Protección de Datos y la Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

4.1.5 *Análisis estadístico*

El cuestionario fue completado virtualmente en Google Drive por los participantes. Posteriormente fueron exportados a una hoja Excel desde Google Drive y tratados estadísticamente con el programa de software SPSS 25.0ª versión (IBM-Inc., Chicago, IL, USA).

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables estudiadas utilizando frecuencias y porcentajes cuando eran variables cualitativas o categóricas y medidas de tendencia central, de dispersión y posición cuando eran variables

cuantitativas. Se estimaron los intervalos de confianza (IC) para la seguridad del 95% (IC del 95%) de los parámetros principales.

Después de eso, se realizó un análisis bivariado, una prueba de Chi cuadrado (χ^2), considerando la significación bilateral exacta (prueba exacta de Fisher) ya que en todos los casos son tablas 2x2, para determinar si existía alguna relación entre cada uno de los 56 síntomas persistentes de COVID persistente que se contemplan, y si se realizó ingreso hospitalario o vacunación. Una vez definidas las relaciones que fueron significativas, también se realizó un análisis de la magnitud del efecto de la asociación, calculando el Odds Ratio (OR), ya que todas las variables eran dicotómicas, para determinar si las variables eran predictoras de los síntomas con los que habían demostrado relación. Para este análisis se tuvo en cuenta que un OR < 1,68 se considera de magnitud insignificante; si está entre 1,68-3,47, pequeño; entre 3,47-6,71, moderado; y si > 6,71, grande [121], por lo que no se tuvieron en cuenta las magnitudes por debajo de 1,68 al no considerarse clínicamente relevantes.

Finalmente, una vez determinadas por el análisis bivariado previo, las variables presumiblemente relacionadas de forma bivariada con los ingresos hospitalarios o la vacunación, y con el fin de establecer un modelo predictivo conjunto que incluyera los factores que habían mostrado capacidad predictiva para los síntomas de COVID persistente, se realizó un análisis de regresión logística binaria (método paso a paso, al revés, con motivo de verosimilitud) para poder controlar los factores predictores y/o de confusión. Las variables dependientes fueron cada síntoma con más de un factor predictivo y las variables independientes cada uno de esos factores. Para obtener el coeficiente β , el estadístico χ^2 Wald, p valor y RO = $e(\beta_i * (\pm \Delta_i))$ ajustados con sus límites de IC del 95%. Para el análisis de la significación estadística, se estableció un valor $p < 0,05$. La bondad de ajuste del modelo se analizó con la prueba de Hosmer-Lemeshow.

4.2 Sintomatología de COVID persistente y factores asociados en pacientes de AP: el estudio EPICOVID-AP21.

4.2.1 Diseño del estudio y participantes

Estudio observacional, descriptivo en el que se incluyó a pacientes que presentaban COVID persistente [93,94]. Se reclutó a pacientes de la población general atendida en AP. Los criterios de selección de los pacientes fueron: a) ser residente en España; b) presentar edad igual o superior a 14 años; c) diagnóstico de laboratorio de haber presentado infección aguda por COVID-19; d) cumplir criterio de cuadro de COVID persistente; e) consentir participar en el estudio de investigación.

4.2.2 Procedimiento e instrumento de evaluación

La información de los pacientes participantes incluidos en este estudio EPICOVID-AP21 provino de un cuestionario creado on-line con la herramienta GoogleForm, de Drive (https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeO2odLrsCGf_aA6PbRbAziMA3ZP43wAmo81rRgKuLmmnaXCg/viewform), y que fue remitido a los socios de las sociedades de COVID persistente existentes en España, a través de sus representantes.

En cuanto al tamaño muestral, partiendo de estudios previos donde se estimó la prevalencia de COVID persistente en la población adulta, se asumió un porcentaje del 10% [186], para un IC del 95% y una precisión de ± 3 unidades porcentuales, se estimó una muestra de al menos 385 sujetos a reclutar (cálculos realizados con el programa Granmo: <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>).

4.2.3 Variables del estudio

Se recogieron datos acerca de variables sociodemográficas (edad, sexo, área residencial –urbana >20.000 habitantes o rural ≤ 20.000 habitantes- y situación laboral). En cuanto al cuadro clínico, y basándonos en lo publicado anteriormente en la literatura científica, se elaboró un listado de 56 posibles síntomas y signos clínicos para la situación de COVID persistente, agrupados en los siguientes bloques: síntomas generales o inespecíficos, dolores corporales, síntomas respiratorios, digestivos, neurológicos, psicológicos, oculares, dermatológicos, cardiovasculares, y otros síntomas. Se preguntó también sobre las enfermedades crónicas que padecían, el tratamiento que estaban

siguiendo para el COVID persistente, sobre el estado vacunal y los efectos secundarios sufridos tras vacunarse, y sobre ingresos hospitalarios y en UCI.

4.2.4 *Consideraciones éticas*

El proyecto de investigación cuenta con la autorización de la dirección-gerencia del Distrito Sanitario Córdoba y Guadalquivir y del Área de Gestión Sanitaria Sur de Córdoba, así como con la aprobación del Comité de Ética de investigación clínica del Hospital Reina Sofía de Córdoba (referencia: 5033). Se solicitó el consentimiento informado como parte del cuestionario online, que otorga voluntariedad a los pacientes del estudio. El tratamiento de los datos se ajustó a lo establecido en el Reglamento Europeo de protección de datos y a Ley Orgánica 3/2018 de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

4.2.5 *Análisis estadístico*

Los datos del cuestionario fueron cumplimentados de manera virtual en Google Drive por los participantes. Posteriormente fueron exportados a una hoja Excel y tratados estadísticamente con el programa SPSS versión 17.0 (IBM-Inc., Chicago, IL, USA).

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables registradas, mediante el cálculo de frecuencias absolutas y porcentajes cuando se trataban de variables cualitativas o categóricas, y medidas de tendencia central, de dispersión y de posición, cuando eran variables cuantitativas. Se estimaron los IC para el 95% de seguridad (IC 95%) de los principales parámetros. Para calcular los IC 95% de las variables cualitativas, se empleó una calculadora online (<https://www.easycalculation.com/es/statistics/population-confidence-interval.php>), dado que el programa SPSS no presenta esa función.

Tras ello, se realizó un análisis bivariado para determinar si existía algún tipo de relación entre el cuadro clínico del COVID persistente, patología concomitante, ingresos hospitalarios, tratamiento seguido o el estado vacunal, según la edad o el sexo de los pacientes. La edad fue cualitativizada, creándose tres categorías (de 14 a 40 años, de 41 a 52 años y de 53 a 76 años), teniendo en cuenta los límites de la distribución y los percentiles. Como prueba de contraste de hipótesis se empleó el test de χ^2 , considerándose como estadísticamente significativas diferencias para un valor de $p \leq 0,05$.

4.3 Perfil clínico y epidemiológico del personal sanitario con infección por COVID-19 y COVID persistente.

4.3.1 Diseño del estudio y participantes

Estudio observacional, descriptivo, multicéntrico que incluyó profesionales de AP del SNS español. La muestra fue recogida de tal forma que se dividió en tres grupos, que se clasificaron en función del resultado de la prueba diagnóstica de infección aguda (PDIA: prueba de detección de antígenos y/o PCR) por SARS-CoV-2, y la existencia o no de COVID persistente siguiendo la definición de la OMS [93]. Los grupos se conformaron de la siguiente forma:

- Grupo de “casos”: pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 (PDIA positiva) y presencia de COVID persistente.
- Grupo de “controles 1”: pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 (PDIA positiva) y ausencia de COVID persistente.
- Grupo de “controles 2”: pacientes sin infección aguda por SARS-CoV-2 (PDIA negativa), a los que se solicitó una PDIA por presentar un cuadro clínico agudo de sospecha de COVID-19 o por ser un contacto estrecho de un caso confirmado de COVID-19.

Los criterios de selección de la subpoblación de profesionales de AP fueron: a) ser profesional sanitario o no sanitario, perteneciente al SNS, con actividad laboral en AP; b) cumplir criterios clínico-epidemiológicos de sospecha de enfermedad COVID-19; c) disponer una PDIA; e) consentir participar en el estudio.

4.3.2 Procedimiento e instrumento de evaluación

La información de los sujetos incluidos en el estudio provino de distintas fuentes, por un lado, el estudio EPICOVID-19, donde los datos fueron recogidos mediante dos procedimientos: entrevistas telefónicas personales a pacientes detectados en el Distrito Sanitario Córdoba y Guadalquivir y el Área de Gestión Sanitaria Sur de Córdoba, a los cuales se les solicitó una prueba PCR para el diagnóstico de infección por SARS-CoV2; y cuestionario online a los socios de la semFYC y SEMG.

Por otro lado, el estudio EPICOVID-AP21, en el que se elaboró un nuevo cuestionario para ser respondido online y fue remitido nuevamente a los socios de la semFYC y a los

de la SEMG (https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeO2odLrsCGf_aA6PbRbAziMA3ZP43wAmo81rRgKuLmmnaXCg/viewform).

Basándonos en que el INE del Reino Unido ha estimado que 1 de cada 10 pacientes diagnosticados de COVID-19 presenta síntomas más allá de las 12 semanas tras el diagnóstico y, asumiendo, por tanto, una prevalencia de COVID persistente del 10,0% [186], una muestra de 138 individuos sería suficiente para resolver el objetivo propuesto para este estudio, para un IC del 95% y una precisión de ± 5 unidades porcentuales (cálculos realizados con el programa Granmo: <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>).

4.3.3 *Variables del estudio*

Se recogieron de variables sociodemográficas (edad, sexo, área residencial –urbana >20.000 habitantes o rural ≤ 20.000 habitantes- y situación laboral). En cuanto al cuadro clínico, se elaboró un listado de 56 posibles síntomas y signos clínicos para la situación de COVID persistente, basándonos en lo publicado anteriormente en la literatura científica. Se agruparon en los siguientes bloques: síntomas generales o inespecíficos, dolores corporales, síntomas respiratorios, digestivos, neurológicos, psicológicos, oculares, dermatológicos, cardiovasculares, y otros síntomas. Se preguntó también sobre las patologías manifestadas por los pacientes.

4.3.4 *Consideraciones éticas*

El proyecto de investigación cuenta con la autorización de la dirección-gerencia del Distrito Sanitario Córdoba y Guadalquivir y del Área Sanitaria Sur de Córdoba, del SAS, así como con la aprobación del Comité de Ética de investigación clínica del Hospital Reina Sofía de Córdoba (referencia: 5033). Se solicitó el consentimiento informado que otorga voluntariedad a los pacientes del estudio. El tratamiento de los datos se ajustó a lo establecido en el Reglamento Europeo de protección de datos y a Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

4.3.5 *Análisis estadístico*

Se exportaron los datos a una hoja Excel y tratados estadísticamente con el programa SPSS v.17.0. Se realizó un análisis descriptivo y de la comparabilidad inicial de los

grupos. Se calcularon los IC para el 95% (IC 95%) para los principales estimadores del estudio.

Se llevó a cabo un análisis bivariado para comprobar la relación de las variables independientes y la presencia o no de enfermedad COVID-19 persistente en el personal sanitario de AP, para lo cual se empleó la prueba de Chi², test de comparación de medias para muestras independientes como la T de Student o ANOVA (previa comprobación de normalidad, mediante el test de Kolmogórov-Smirnov, y en caso de no cumplirse el ajuste se usaron test no paramétricos, como la prueba de Kruskal-Wallis), empleando contrastes bilaterales, y para un valor de $p \leq 0,05$.

4.4 Funcionalidad, AF, fatiga y CV en pacientes con infección aguda por COVID-19 y COVID persistente.

4.4.1 Diseño del estudio y participantes

Estudio transversal registrado en el Registro Internacional de Ensayos Clínicos de Medicina Tradicional (ISRCTN27312680). Este estudio se realizó entre diciembre de 2021 y julio de 2022 en centros de AP de salud ubicados en Zaragoza, Aragón, en el norte de España. Se incluyeron en el estudio los interesados en la asociación de afectados "Long COVID Aragón" y aquellos que visitaron a su médico de AP por cualquier motivo y cumplían los criterios de inclusión y fueron redirigidos por su médico de cabecera por ser elegibles como participantes, siempre que cumplieran con los criterios establecidos.

4.4.2 Procedimiento

Los datos fueron recogidos de forma virtual mediante un cuestionario en Google Drive, posteriormente se exportaron a una hoja Excel y tratados estadísticamente con el programa SPSS versión 25.0 (IBM-Inc., Chicago, IL, USA).

Tras el reclutamiento de pacientes, estos fueron cribados en el Grupo Aragonés de Investigación en AP para confirmar los criterios de inclusión. Los criterios de inclusión fueron participantes de 16 años o más y con diagnóstico de COVID-19 agudo y comprensión escrita y hablada en español. Además de pacientes que padecían el síndrome post-agudo de COVID-19 (PACS) (diagnosticado usando el consenso Delphi de la OMS de condición post-COVID-19) y pacientes que no tenían PACS que solo habían pasado el COVID-19 agudo (diagnosticado mediante reacción en PCR RT, prueba rápida de antígeno o serología SARS-CoV-2). Estos dos grupos de pacientes fueron emparejados por sexo y edad.

Los criterios de exclusión fueron: a) la presencia de síntomas antes de la infección aguda por SARS-CoV-2; b) negativa o incapacidad para dar su consentimiento o comunicarse; c) estar institucionalizado en el momento de la cita.

Se realizó únicamente una única medición, que nos permita recoger los datos de las variables para todos los participantes de ambos grupos.

El tamaño de la muestra se calculó utilizando los datos obtenidos en el estudio Global Burden of Disease Long COVID Collaborators study [187]. Usamos la prevalencia de COVID persistente como variable principal, siendo el 10-20% de todos los pacientes que tuvieron infección sintomática por SARS-CoV-2 en 2020 y 2021. En base a estos datos, para una prueba unilateral, con un nivel de confianza del 95% y con un poder estadístico del 80%, asumimos empíricamente, que hasta el 30% de las anomalías analíticas pueden persistir en el grupo control y hasta el 50% de ellas en el grupo intervención (considerando solo un 20% de diferencia entre ellas). El tamaño de muestra total requerido fue de 156 (73 participantes en cada grupo para encontrar esa diferencia).

4.4.3 *Instrumentos de evaluación y variables*

En el cuestionario sociodemográfico se obtuvieron datos como el sexo, edad, estado civil, situación laboral, profesión habitual, nivel de estudios y si requería una dedicación especial por discapacidad, dependencia o limitación para las AVD.

Se recogió información a través de las siguientes escalas sobre el estado funcional, el nivel de AF, CV y fatiga.

Escala de Estado Funcional Post-COVID (PCFS), es una escala creada para realizar el seguimiento posterior a la infección por COVID-19. Esta escala se centra en aspectos relevantes de la vida diaria, buscando la existencia de limitaciones funcionales en los pacientes que cursan o han cursado con infección por COVID-19. La escala tiene como objetivo establecer las consecuencias de la infección sobre el estado funcional. Cubre todo el rango de resultados funcionales al enfocarse en las limitaciones en las tareas habituales y cambios en el estilo de vida. La calificación de estado funcional se define como grado 0 si no presenta limitaciones y el puntaje más alto cuanto mayor sea la limitación [188,189].

IPAQ, instrumento creado para unificar los criterios empleados en la valoración de la AF. Consta de 7 preguntas acerca de la frecuencia, duración e intensidad de la actividad. Una vez complete el cuestionario se utilizan unos valores de referencia y se clasifica en tres categorías, alta, media o baja AF [190,191].

Cuestionario de salud SF-12, cuestionario que evalúa la CVRS. Compuesto por 12 ítems, cuya finalidad es otorgar un instrumento de fácil aplicación para la evaluación del grado de capacidad funcional y bienestar de las personas, definiendo un estado positivo y

negative de salud física y mental por medio de 8 dimensiones (función física, rol físico, dolor corporal, salud mental, salud general, vitalidad, función social y rol emocional). Puntúa del 0 al 100, siendo la mayor puntuación una mejor CV. Es una medida válida y confiable con estimaciones de consistencia interna superiores a 0.70 [192,193].

Escala de Severidad de Fatiga (FSS), consta de 9 ítems tipo Likert con 7 respuestas, de intensidad creciente y puntúan entre 1 y 7. La consistencia interna es de 0.88 [194,195].

Criterios del SFC. Para el diagnóstico del SFC se utilizan diversos criterios que permiten delimitar el SFC y contribuyen a un mejor conocimiento de sus posibles soluciones. Estos criterios son: (A) fatiga crónica persistente (al menos 6 meses), o intermitente, inexplicada, que se presenta de nuevo o con inicio definido y que no es resultado de esfuerzos recientes, no mejora con el descanso y origina una reducción notable de la previa actividad habitual del paciente; (B) exclusión de otras enfermedades que puede ser causa de fatiga crónica, de forma concurrente, deben estar presentes 4 o más de los siguiente criterios menores (signos o síntomas), todos persistentes durante 6 meses o más y posteriores a la presencia de fatiga: (1) alteración de la concentración o de la memoria recientes; (2) odinofagia; (3) adenopatías cervicales o axilares dolorosas; (4) mialgias; (5) poliartralgias sin signos de flogosis; (6) cefalea de inicio reciente o de características diferentes a la habitual; (7) sueño no reparador; (8) malestar postesfuerzo de duración superior a 24 horas [196].

4.4.4 *Consideraciones éticas*

Se obtuvo la autorización de la Dirección General de Planificación y la gerencia de Salud de la Comunidad Autónoma de Aragón (Registro SRCTN27312680). Se solicitó el consentimiento informado que otorga voluntariedad a los pacientes del estudio. El tratamiento de los datos se ajustó a lo establecido en el Reglamento Europeo de protección de datos y a Ley Orgánica 3/2018 de protección de datos personales y garantía de los derechos digitales.

El Comité de Bioética de la UBU aprobó la investigación, (Referencia UBU 032/2021), respetando todos los requisitos establecidos en la Declaración de Helsinki de 1975.

4.4.5 *Análisis estadístico*

Primero se llevó a cabo un análisis descriptivo de las características de la muestra, expresando las variables categóricas en frecuencias absolutas y porcentajes, y las continuas en medias y desviaciones estándar (DE). La normalidad del conjunto de datos se contrastó mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov.

Seguidamente, se realizó un análisis mediante pruebas χ^2 y t-test para muestras independientes entre las diferentes variables a analizar y el grupo, así como algunas de las variables y la CV; considerándose como estadísticamente significativas diferencias para un valor de $p \leq 0,05$. Para analizar los factores asociados a la CV se utiliza una regresión por pasos con las variables con resultados significativos en el análisis previo, utilizando estas variables como independientes y la CV como variable dependiente.

5. RESULTADOS

5.1 Ingreso hospitalario y vacunación como factores predictores de síntomas persistentes de COVID-19

El número total de participantes con COVID largo fue de 681. La edad media fue de 45,78±9,65 (DE), con un rango de 14 a 76 años (media IC 95%: 46,02-46,46). De los 681 participantes, las mujeres constituían el 83,1%; el 79,3% residía en zonas urbanas (>20.000 habitantes); y el 41,0% estaba de baja laboral por COVID-19 persistente. Del total de pacientes, el 23,3% fueron hospitalizados, con el 3,5% en una UCI, el 29,8% presentaron neumonía tras el diagnóstico de COVID-19, y el 87,4% estaban vacunados contra la COVID-19.

Para averiguar si las variables hospitalización, ingreso en UCI y antecedente de neumonía estaban relacionadas con cada uno de los síntomas persistentes de COVID largo, se realizó una prueba de Chi². Los resultados significativos obtenidos en estos análisis se muestran en las Tabla 2 y Tabla 3. El resto de los síntomas no mostraron relación.

Tabla 2. Relación entre síntomas de COVID persistente y hospitalización, ingreso en UCI y neumonía

	Hospitalización		Ingreso en UCI		Neumonía	
	Valor	p-valor	Valor	p-valor	Valor	p-valor
Dolor de cabeza	–	–	4,382	0,043	–	–
Dolor muscular	4,737	0,030	–	–	–	–
Fatiga	4,364	0,035	–	–	–	–
Tos	–	–	–	–	4,918	0,028
Disnea	10,162	0,001	–	–	6,654	0,010
Afonía	7,533	0,008	–	–	7,579	0,008
Malestar	4,206	0,044	–	–	–	–
Dolor de pecho	10,503	0,001	–	–	5,889	0,018
Dolor de espalda	4,616	0,035	–	–	–	–
Opresión torácica	–	–	–	–	4,963	0,029
Diarrea	–	–	4,431	0,035	–	–
Dolor de estómago	6,361	0,014	4,019	0,045	–	–
Vómitos	–	–	–	–	6,350	0,019
Hipotermia	–	–	–	–	4,073	0,045
Espujo	–	–	–	–	12,255	0,001
Pérdida de memoria	–	–	–	–	9,622	0,001
Confusión mental	6,631	0,011	–	–	9,914	0,002
Dificultad para dormir	4,886	0,030	–	–	4,439	0,037
Falta de concentración	4,794	0,033	–	–	8,356	0,004
Niebla mental	4,152	0,049	–	–	7,619	0,006
Estrés postraumático	6,860	0,011	–	–	6,695	0,012
Parestesia	6,275	0,015	–	–	6,070	0,016

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente

Hipertensión arterial	13,101	<0,001	–	–	6,121	0,017
Hipotensión arterial	4,653	0,032	–	–	4,879	0,026
Caída del cabello	–	–	6,167	0,016	–	–
Disfunción eréctil	15,309	<0,001	42,736	<0,001	5,573	0,030
Trastornos menstruales	–	–	6,155	0,009	–	–

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Tabla 3. Relación entre síntomas de COVID persistente y vacunación

Síntomas	Vacunación	
	Valor	p-valor
Dolores articulares	4,877	0,034
Fatiga	6,030	0,010
Tos	7,398	0,009
Escalofríos	10,558	0,002
Congestión nasal	4,812	0,033
Dolor de espalda	4,342	0,045
Dolor abdominal	5,703	0,024
Pérdida de peso	6,349	0,020
Hipotermia	12,930	0,001
Molestias oculares	15,535	<0,001
Eritema facial	9,403	0,004
Espujo	21,308	<0,001
Picor	6,215	0,010
Temblores	5,690	0,014
Mareos	5,285	0,025
Mareos	7,074	0,011
Convulsiones	5,931	0,027
Dificultad para dormir	8,301	0,004
Falta de concentración	4,208	0,042
Parestesia	5,516	0,022
Sequedad ocular	18,538	<0,001
Palpitaciones	9,663	0,002
Caída del cabello	16,627	<0,001

Las Tabla 4, Tabla 5, Tabla 6 y Tabla 7 muestran cómo el ingreso hospitalario, el ingreso en la UCI, los antecedentes de neumonía y la vacunación aparecen como factores predictivos de los síntomas de COVID persistente. El ingreso hospitalario es un factor predictivo positivo para varios síntomas (OR 1,58-3,77), pero sólo negativo para la hipotensión arterial (OR 0,51). El ingreso en la UCI es un factor predictivo positivo para la disfunción eréctil (OR 12,38) y negativo para el dolor de cabeza, la caída del cabello y los trastornos menstruales (OR 0,11-0,42). Los antecedentes de neumonía parecen ser un factor predictivo positivo también para varios síntomas (OR 1,69-2,28) y un factor predictivo negativo para la hipotermia (OR 0,66) y la hipotensión arterial (OR 0,54). La

vacunación es un predictor negativo para todos los síntomas significativos (OR 0,19-0,60).

Tabla 4. Ingreso hospitalario-síntomas de COVID persistente

Síntomas	OR	Límites OR IC 95%	
		Inferior	Superior
Fatiga	2,13	1,03	4,40
Disnea	1,93	1,28	2,90
Afonía	1,70	1,16	2,49
Dolor de pecho	1,80	1,26	2,58
Confusión mental	1,70	1,13	2,55
Falta de concentración	1,71	1,05	2,79
Parestesias	1,58	1,10	2,26
Hipertensión arterial	2,09	1,39	3,14
Hipotensión arterial	0,51	0,27	0,94
Disfunción eréctil	3,77	1,86	7,97

OR: Odds Ratio; IC: Intervalos de Confianza

Tabla 5. Ingreso en UCI-síntomas de COVID persistente

Síntomas	OR	Límites OR IC 95%	
		Inferior	Superior
Dolor de cabeza	0,42	0,18	0,96
Caída del Cabello	0,24	0,07	0,81
Alteraciones menstruales	0,11	0,01	0,88
Disfunción eréctil	12,38	4,84	31,63

OR: Odds Ratio; IC: Intervalos de Confianza

Tabla 6. Presencia de neumonía tras el diagnóstico de COVID-19-síntomas de COVID persistente

Síntomas	OR	Límites OR IC 95%	
		Inferior	Superior
Vómitos	2,24	1,18	4,27
Espujo	2,16	1,39	3,34
Pérdida de memoria	1,83	1,24	2,70
Confusión mental	1,81	1,24	2,64
Falta de concentración	1,93	1,23	3,03
Niebla mental	1,69	1,16	2,46
Hipotermia	0,66	0,45	0,99
Hipotensión arterial	0,54	0,31	0,94
Disfunción eréctil	2,28	1,13	4,62

OR: Odds Ratio; IC: Intervalos de Confianza

Tabla 7. Vacunación-síntomas de COVID persistente

Síntomas	OR	Límites OR CI 95%	
		Superior	Inferior
Dolor articular	0,51	0,28	0,93
Fatiga	0,19	0,48	0,82

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente

Tos	0,52	0,33	0,84
Escalofríos	0,46	0,29	0,74
Congestión nasal	0,58	0,35	0,94
Dolor de espalda	0,60	0,37	0,97
Dolor abdominal	0,56	0,35	0,90
Pérdida de peso	0,49	0,28	0,86
Hipotermia	0,42	0,26	0,68
Molestias oculares	0,38	0,23	0,62
Eritema facial	0,40	0,22	0,73
Esputo	0,30	0,18	0,51
Picor	0,54	0,34	0,88
Temblores	0,55	0,33	0,90
Mareos	0,57	0,35	0,92
Mareos	0,53	0,33	0,85
Convulsiones	0,31	0,11	0,83
Dificultad para dormir	0,46	0,26	0,78
Falta de concentración	0,49	0,24	0,98
Parestesias	0,57	0,36	0,91
Sequedad ocular	0,36	0,22	0,58
Palpitaciones	0,47	0,29	0,76
Hipotensión arterial	0,54	0,30	0,98
Pérdida de cabello	0,38	0,24	0,61

OR: Odds Ratio; IC: Intervalos de Confianza

La Tabla 8 muestra los resultados del modelo de regresión escalonada hacia atrás tras la eliminación de las variables que, aunque fueron significativas en el análisis previo, finalmente no aportaron nada al modelo en cada caso.

En este último paso de la regresión logística se han excluido de los modelos explicativos la hospitalización por falta de concentración y tensión arterial baja y los antecedentes de neumonía para la disfunción eréctil. En el caso de la confusión mental y la caída del cabello, la prueba de Hosmer-Lemeshow indica que este modelo no tiene un ajuste adecuado ($\chi^2 < 0,001$).

Tabla 8. Regresión logística binaria: síntomas COVID persistente-variables OR significativas

	R2 de Nagelkerke	β	Error estándar	Wald	p-valor	OR (IC 95%)
Fatigue (Hosmer-Lemeshow: 0,746)						
Ingreso hospitalario	0,045	0,90	0,389	5,37	0,020	2,46 (1,15–5,29)
Vacunación		-1,65	0,729	5,14	0,023	0,19 (0,04–0,79)
Constante		-2,82	0,364	60,31	<0,001	0,05
Hipotermia (Hosmer-Lemeshow: 0,682)						
Neumonía	0,035	-0,42	0,205	4,19	0,041	0,65 (0,44–0,98)
Vacunación		-0,85	0,244	12,38	<0,001	0,42 (0,26–0,68)
Constante		-1,47	0,182	65,90	<0,001	4,36
Esputo						

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente

(Hosmer-Lemeshow: 0,146)						
Neumonía	0,078	0,82	0,229	13,04	<0,001	2,28 (1,45–3,57)
Vacunación		-1,22	0,273	20,16	<0,001	0,29 (0,17–0,50)
Constante		1,44	0,181	63,84	<0,001	4,25
Falta de concentración						
(Hosmer-Lemeshow: 0,656)						
Neumonía	0,33	0,68	0,234	8,64	0,003	1,99 (1,25–3,15)
Vacunación		-0,72	0,353	4,14	0,042	0,48 (0,24–0,97)
Constante		-1,77	0,209	72,21	<0,001	0,16
Parestesias						
(Hosmer-Lemeshow: 0,642)						
Ingreso hospitalario	0,024	0,48	0,186	6,75	0,009	1,62 (1,12–2,33)
Vacunación		-0,57	0,237	5,90	0,015	0,56 (0,35–0,89)
Constante		0,16	0,163	0,98	0,321	1,17
Hipotensión arterial						
(Hosmer-Lemeshow: 0,912)						
Neumonía	0,23	-0,59	0,279	4,49	0,034	0,55 (0,30–0,99)
Vacunación		-0,60	0,301	3,97	0,046	0,54 (0,32–0,95)
Constante		2,39	0,254	89,43	<0,001	10,99
Disfunción eréctil						
(Hosmer-Lemeshow: 0,938)						
Ingreso hospitalario	0,11	0,83	0,421	3,90	0,048	2,29 (1,01–5,24)
UCI		1,94	0,545	12,74	<0,001	6,99 (2,40–20,36)
Constante		0,66	0,434	2,33	0,126	1,94

IC: Intervalos de Confianza; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

5.2 Sintomatología de COVID persistente y factores asociados en pacientes de atención primaria: el estudio EPICOID-AP21

Fueron reclutados un total de 689 sujetos con COVID persistente, los cuales fueron diagnosticados con las diferentes pruebas pertinentes, como podemos ver en la Figura 11.

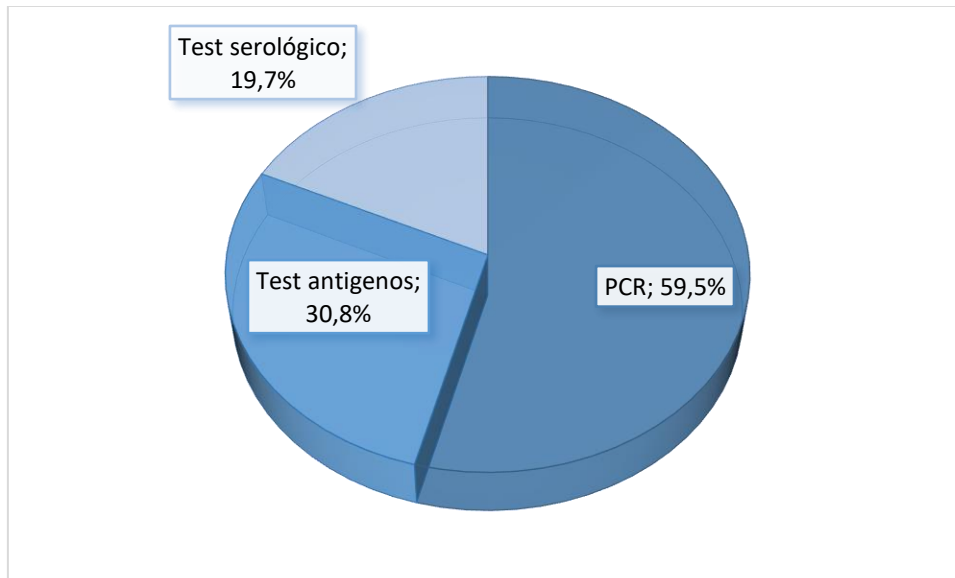


Figura 11. Pruebas diagnósticas COVID-19 (Elaboración propia)

La confirmación del diagnóstico de COVID persistente se realizó como podemos observar en la Figura 12.

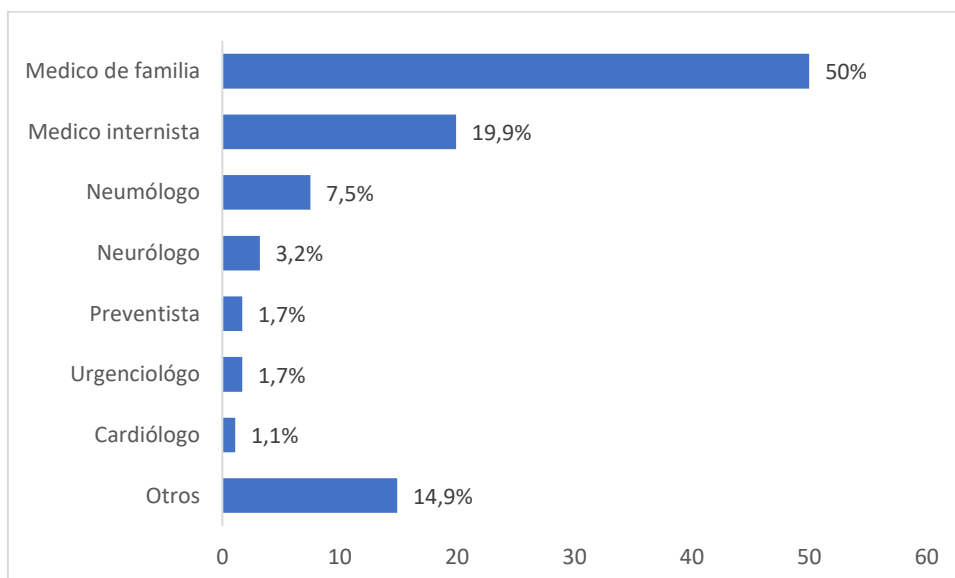


Figura 12. Confirmación del diagnóstico de COVID persistente (Elaboración propia)

La edad media de los pacientes era de $45,76 \pm 9,67$ -DE- (IC 95% de la media de edad: 46,03-46,48; rango: 14-76 años) y el 79,5% mujeres. El 79,3% residían en áreas urbanas (>20.000 habitantes). El 40,9% de los pacientes se encontraban de baja laboral, y el 26,9% no estaba de baja en ese momento, pero lo había estado a consecuencia del COVID persistente.

Como podemos ver en la Figura 13 son los días con sintomatología COVID persistente desde el diagnóstico de COVID-19.

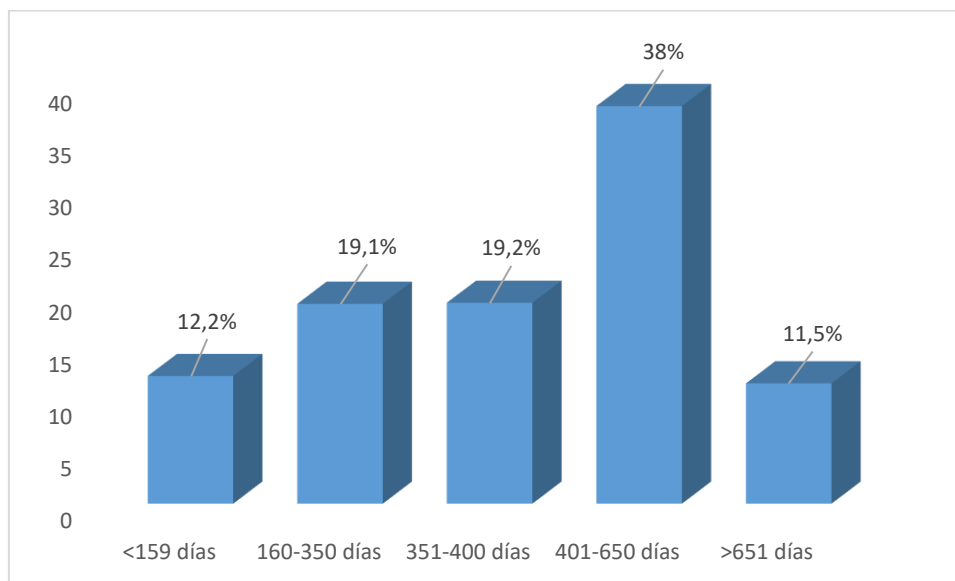


Figura 13. Días con sintomatología COVID persistente desde el diagnóstico (Elaboración propia)

En la Tabla 9 se muestra la relación de síntomas y signos clínicos que los pacientes afirmaron haber presentado desde que se infectaron con COVID-19, los que persistían y los que les resultaban más incapacitantes para realizar AVD`s, como se resumen en la Figura 14, Figura 15 y Figura 16. El cansancio o fatiga fue el síntoma más frecuente (96,8%), persistente (89,4%) e incapacitante (86,2%). Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de síntomas persistentes según el grupo etario, siendo el de inferior edad (de 14 a 40 años), el que presentó en mayor porcentaje fiebre (21,4%; $p=0,035$), dolor de garganta (41,0%; $p=0,032$), dolor torácico (58,9%; $p=0,047$), hipotermia (39,9%; $p=0,004$), temblores (35,4%; $p=0,018$), pérdida de memoria (85,3%; $p=0,003$), niebla mental (82,4%; $p=0,020$), dificultad para tragar (25,2%; $p=0,004$), y acúfenos (48,5%; $p=0,049$). No se observaron diferencias significativas de la prevalencia de síntomas persistentes según el sexo, salvo en la fiebre (más frecuente en las mujeres, 21,4%; $p=0,035$), y el dolor torácico (más frecuente en los hombres, 58,9%;

p=0,047). Por otro lado, el 29,8% dijeron haber presentado neumonía tras la infección por SARS-CoV-2, no hallándose diferencias significativas por edad ni por sexo.

El 23.4% de los pacientes estuvieron ingresados en un hospital a consecuencia de la infección por COVID-19, de los cuales, el 3,6% tuvieron que ingresar en una UCI. No se observaron diferencias con respecto al ingreso en el hospital o en UCI por edad ni por sexo.

Tabla 9. Síntomas y signos clínicos que los pacientes infectados de COVID-19 presentaron en su fase aguda, los que persistían (COVID persistente) y los que les resultaban más incapacitantes (n=689)

Síntomas y signos clínicos	COVID-19		COVID persistente		Incapacitantes	
	n	%	n	%	n	%
-Síntomas generales o inespecíficos						
Malestar general	625	90,7	487	70,7	407	59,1
Cansancio o fatiga	667	96,8	616	89,4	594	86,2
Fiebre	391	56,7	119	17,3	92	13,4
Temperatura corporal baja (hipotermia)	237	34,4	179	26,0	59	8,6
Escalofríos o tiriteras	409	59,4	218	30,9	79	1,4
Sudoración	363	52,7	213	30,9	60	8,7
Cefalea	593	86,1	474	74,6	360	61,3
Pérdida del apetito	294	42,7	108	15,7	25	4,8
Prurito (picores en el cuerpo)	281	40,8	193	28,0	52	7,5
Pérdida de peso	282	40,9	105	15,2	22	3,2
-Dolores corporales						
Dolor de garganta	422	61,2	215	31,2	45	6,5
Dolor de articulaciones	576	83,6	499	72,4	378	54,9
Dolor muscular	623	90,4	528	76,6	426	61,8
Dolor torácico	441	64,0	312	45,3	208	30,2
Dolor espalda	478	69,4	372	54,0	243	35,3
Sensación de opresión en el pecho	486	70,5	349	50,7	245	35,6
Dolor estomacal	315	45,7	212	30,8	108	15,7
Dolor abdominal	330	47,9	227	32,9	117	17,0
-Respiratorios						
Tos	453	65,7	237	34,4	89	12,9
Espustos o flemas (secreción bronquial)	176	25,5	102	14,8	25	3,6
Hemoptisis (esputos con sangre)	31	4,5	11	1,6	5	0,7
Dificultad para respirar o sensación de ahogo	513	74,5	365	53,0	330	47,9
Falta de aire, disnea	558	81,0	453	65,7	378	54,9
Congestión nasal (mucosidad)	314	45,6	176	31,6	54	11,5
Afonía o ronquera	304	44,1	185	26,9	82	11,9
-Digestivos						
Náuseas	320	46,4	190	27,6	100	14,5
Vómitos	122	17,7	40	5,8	33	4,8
Diarrea	360	52,2	187	27,1	110	16,0
-Neurológicos o psicológicos						
Mareos	472	68,5	367	53,3	12	1,7
Vértigos	302	43,8	217	31,5	184	26,7
Temblores	267	38,8	163	23,7	87	12,6

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente

Parestesias	338	49,1	267	38,8	149	21,6
Pérdida de olfato	366	53,1	141	20,5	51	7,4
Pérdida del gusto	351	50,9	110	16,0	38	5,5
Convulsiones	31	4,5	21	3,0	12	1,7
Pérdida de memoria	533	77,4	484	70,2	399	57,9
Confusión mental	512	74,3	466	67,6	417	60,5
Niebla mental	538	78,1	472	68,5	435	63,1
Falta de concentración/déficit de atención	604	87,7	543	78,8	476	69,1
Dificultad para dormir (insomnio)	521	75,6	431	62,6	321	46,6
Estrés postraumático	280	40,6	220	31,9	167	24,2
-Oculares						
Conjuntivitis	139	20,2	89	12,9	40	5,8
Visión borrosa, sensación de cuerpo extraño, congestión ocular	421	61,6	332	48,1	150	21,8
Ojos secos	323	46,9	272	39,5	112	16,3
-Dermatológicos						
Ronchas o eccemas en la piel	267	38,8	169	24,4	39	5,7
Eritema facial	138	20,0	76	11,0	13	1,9
Acrosíndrome (pseudocongelación en extremidades)	121	17,6	72	11,0	32	4,6
-Cardiovasculares						
Palpitaciones	453	65,7	332	48,2	185	26,9
Presión arterial elevada	192	27,9	145	21,0	65	9,4
Presión arterial baja	127	18,4	94	13,6	32	4,6
-Otros						
Hinchazón o inflamación de los dedos	202	29,3	141	20,5	56	8,1
Dificultad para tragar	193	28,0	123	17,9	52	7,5
Acúfenos (pitidos de oído)	326	47,3	260	37,7	103	14,9
Pérdida del cabello	430	62,4	252	36,6	41	6,0
Trastornos menstruales (mujeres)	230	33,4	150	21,8	-----	
Disfunción eréctil (hombres)	49	7,1	7	1,0	-----	

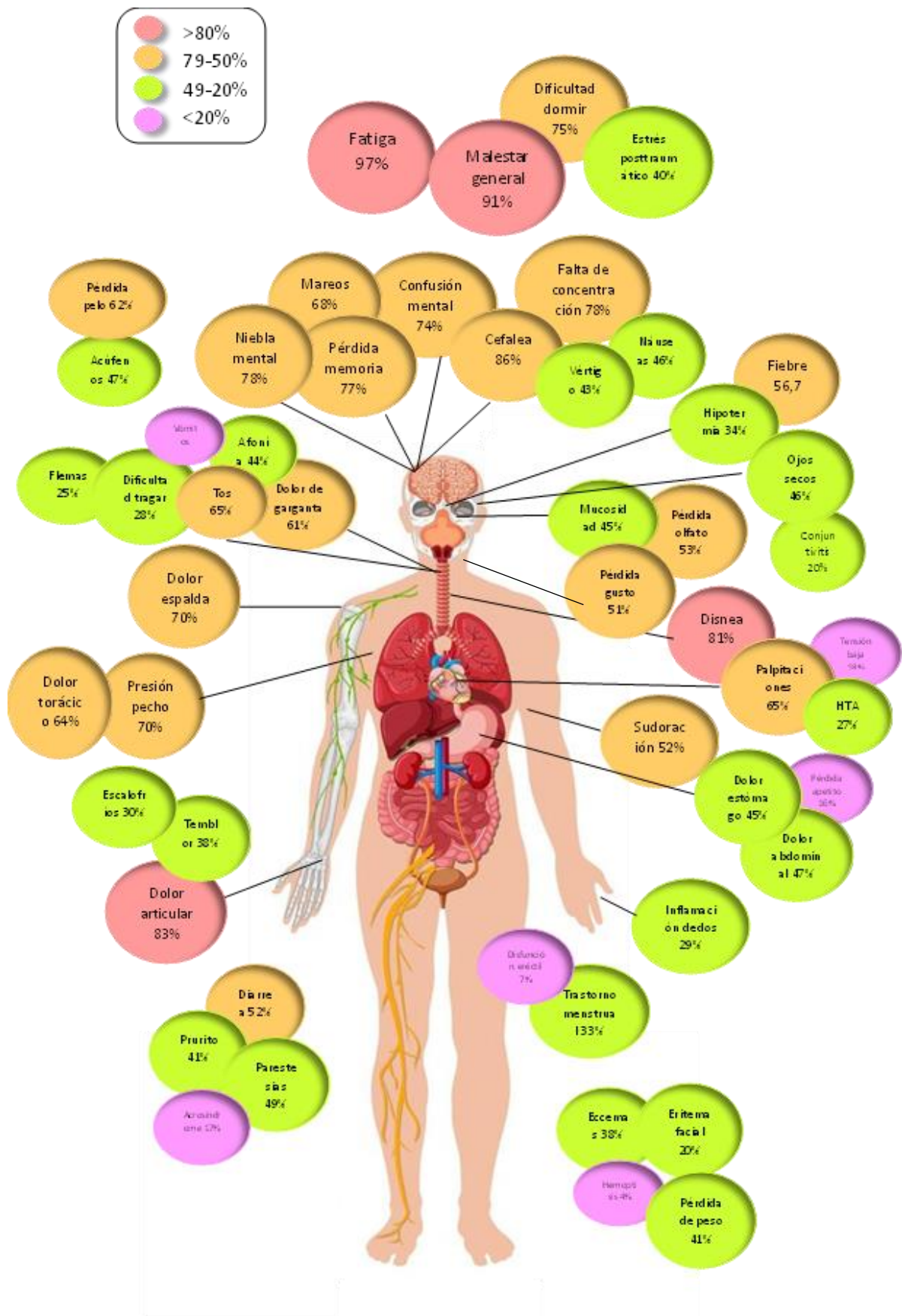


Figura 14. Síntomas y signos clínicos de pacientes con COVID-19 agudo (Elaboración propia)

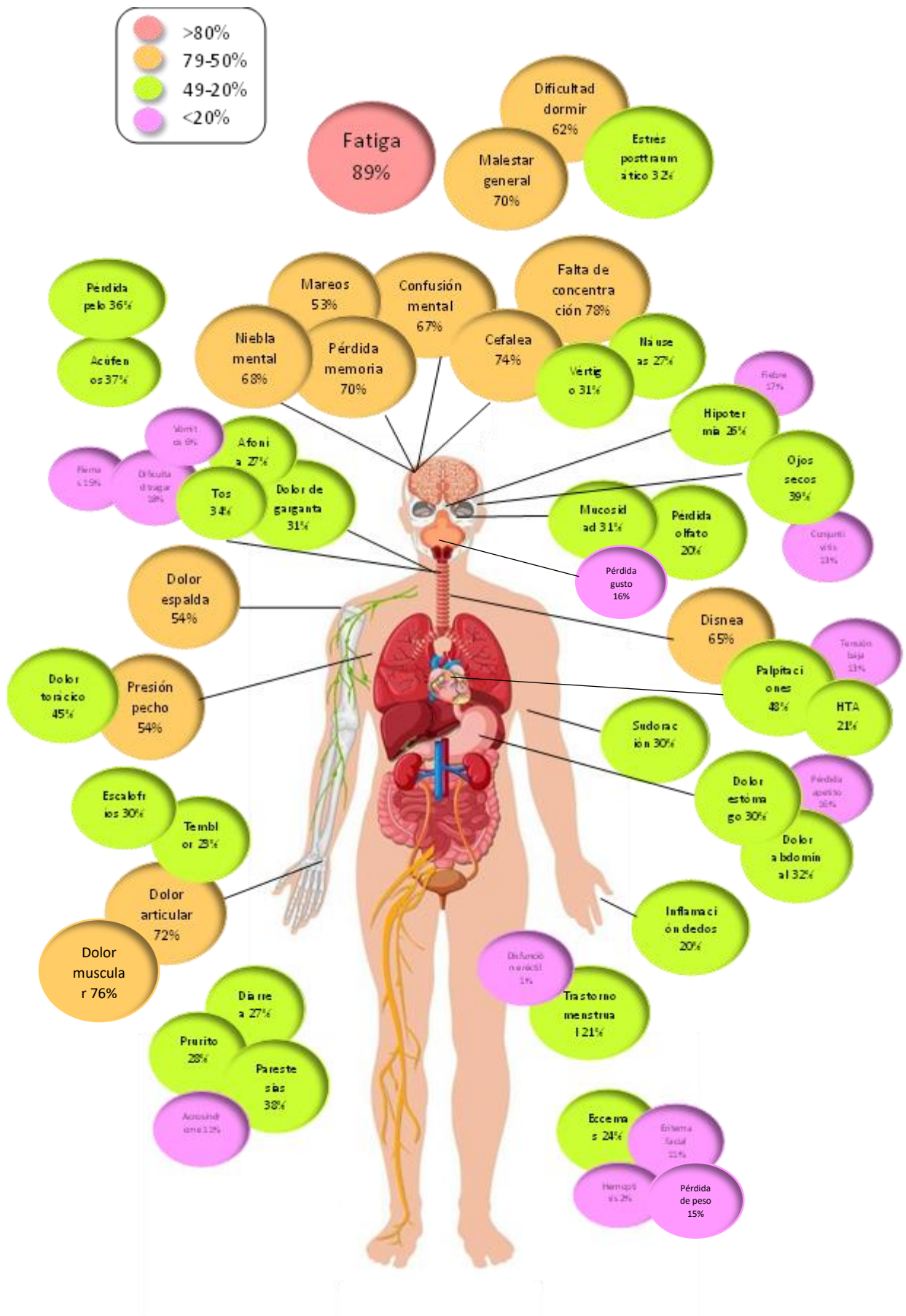


Figura 15. Síntomas y signos clínicos en pacientes con COVID persistente (Elaboración propia)

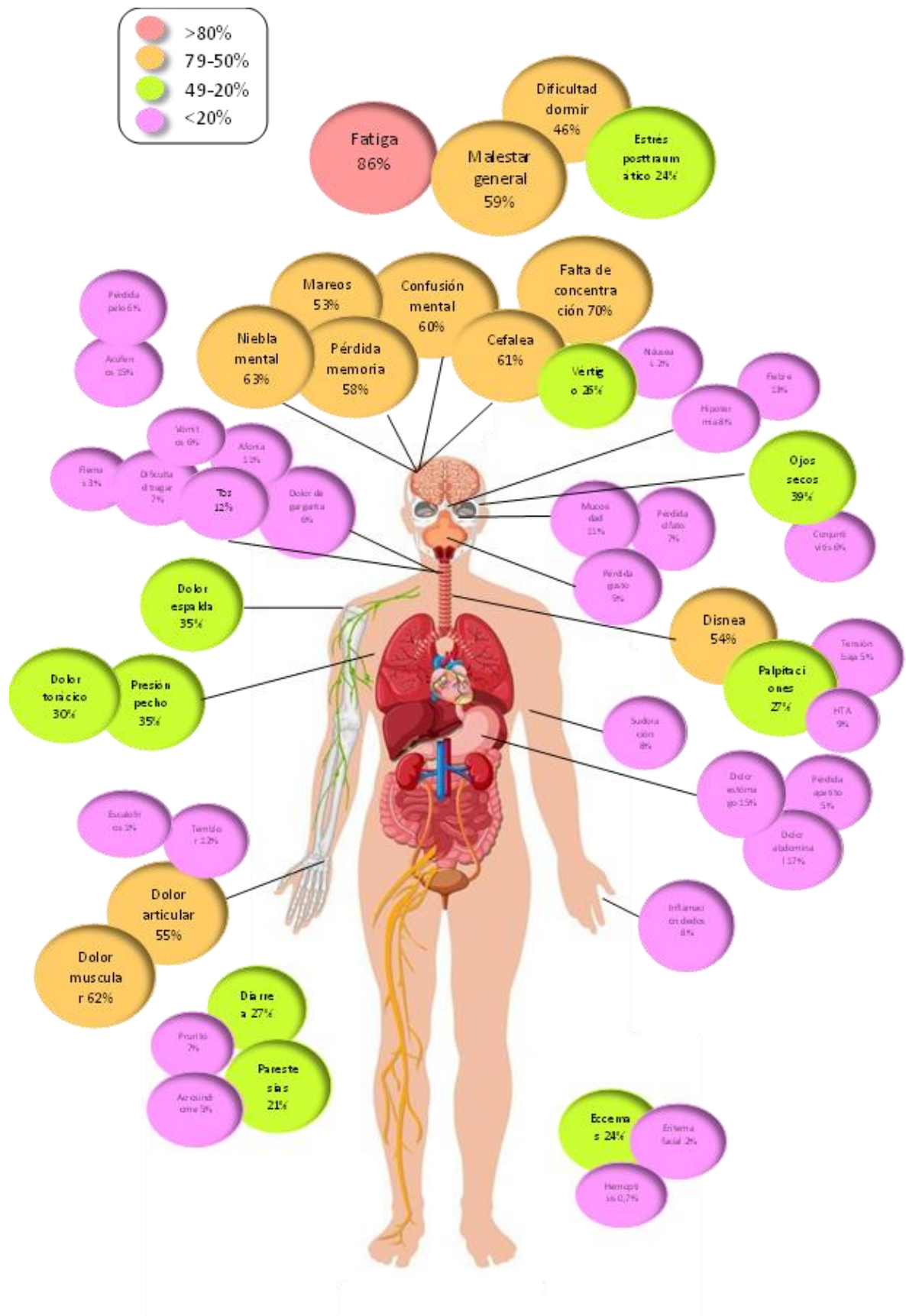


Figura 16. Síntomas y signos clínicos que resultan más incapacitantes tras infección por COVID-19 (Elaboración propia)

En la Figura 17 se muestra la relación de los síntomas que de inicio los pacientes manifestaron haber presentado en el momento en que se infectaron por la COVID-19. Destaca en primer lugar la cefalea (16,0%), seguido de la fiebre (13,1%), y el dolor de garganta (12,5%), y un 9,7% presentaron cansancio no habitual o fatiga.

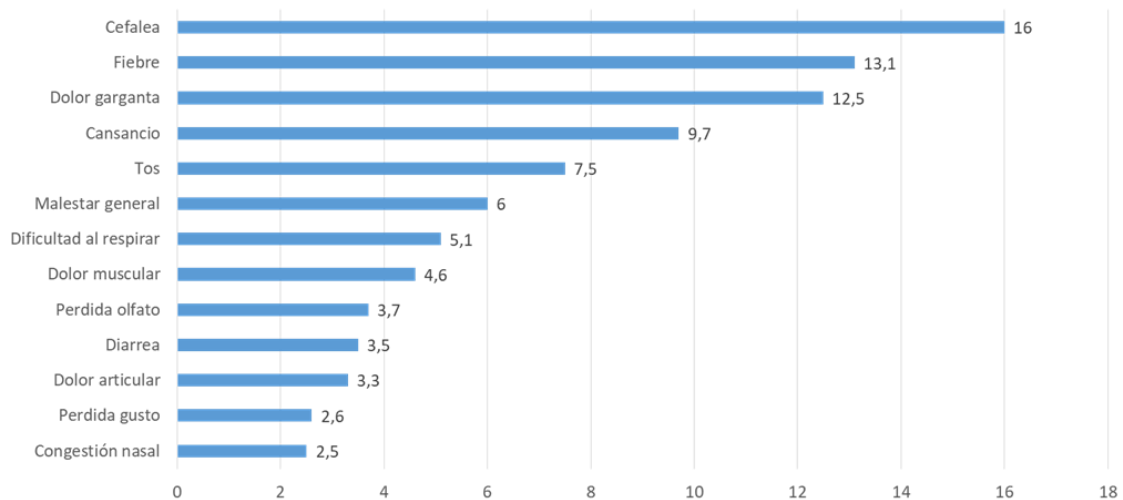


Figura 17. Primeros síntomas que presentaron con mayor frecuencia los pacientes con COVID persistente (%) (Elaboración propio)

En la Tabla 10 se muestran los sistemas, o aparatos corporales que, en opinión de los pacientes, se vieron afectados a consecuencia de su proceso de COVID persistente. Por su mayor frecuencia destacan la afectación de la esfera mental o psicológica (73,3%) y la del sistema nervioso (72,0%). Se apreciaron diferencias significativas por edad, siendo más frecuente en el grupo etario de menor edad (14-40 años) la afectación del sistema cardiovascular (57,9%; $p=0,010$), sistema endocrino (30,30%; $p=0,012$), dermatológico (36,5%; $p=0,013$), y hematológico (23,0%; $p=0,023$). No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa en función del sexo.

Tabla 10. Áreas o sistemas afectados a consecuencia del COVID persistente (n=689)

Sistema afectado	n	%	IC 95%
Esfera mental (psicológico/emocional)	505	73,3	70,0-76,6
Sistema nervioso	496	72,0	68,6-75,3
Sistema respiratorio	455	66,0	62,5-69,6
Sistema digestivo	336	48,8	45,0-52,5
Sistema endocrino	155	22,5	19,4-25,6
Sistema locomotor	390	56,6	52,9-60,3
Sistema cardiovascular	333	48,3	44,6-52,1
Sistema nefrourológico	109	15,8	13,1-18,5
Sistema hematológico (coagulación)	137	19,9	16,9-22,9
Sistema dermatológico	210	30,5	27,0-33,9
Sistema otorrinolaringológico	223	32,4	28,9-35,9
Sistema ocular/visual	302	43,8	40,1-47,5

En la Tabla 11 se exponen las enfermedades o patologías crónicas que dijeron padecer los pacientes con COVID persistente. Los problemas de salud más frecuentes fueron los trastornos de ansiedad (45,3%), seguido en frecuencia por el sobrepeso u obesidad (34,1%), la depresión (27,1%) y la hiperlipidemia (26,9%). No se hallaron diferencias significativas según la edad (salvo en el caso de las enfermedades autoinmunes, donde la prevalencia fue superior en el grupo etario de 14 a 40 años, con un 18,0%; $p=0,028$), ni según el sexo.

Tabla 11. Enfermedades o patologías crónicas presentes en los pacientes con COVID persistente (n=689)

Enfermedades o patologías crónicas	n	%	IC 95%
HTA	128	18,6	15,7-21,5
Diabetes Mellitus	31	4,5	3,0-6,0
EPOC	25	3,6	2,2-5,0
Asma bronquial	136	19,7	16,8-22,7
Insuficiencia respiratoria	130	18,9	15,9-21,8
Hiperlipemia	185	26,9	23,5-30,2
Sobrepeso u obesidad	235	34,1	30,6-37,6
Inmunodepresión (defensas bajas, VIH,...)	110	16,0	13,2-18,7
Enfermedad autoinmune (colitis ulcerosa,...)	89	12,9	10,4-15,4
Cáncer	8	1,2	0,4-2,0
Insuficiencia renal	24	3,5	2,1-4,9
Insuficiencia cardíaca	39	5,7	3,9-7,4
Cardiopatía (fibrilación auricular, valvulopatía, Infarto agudo de miocardio, angor, hipertrofia ventricular izquierda,...)	62	9,0	6,9-11,1
Enfermedad cardiovascular (Accidente vascular, ictus, arteriopatía,...)	35	5,1	3,4-6,7
Trastorno de ansiedad	312	45,3	41,6-49,0
Depresión	187	27,1	23,8-30,5
Enfermedad mental (neurosis, psicosis, Alzheimer,...)	33	4,8	3,2-6,4

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente

Enfermedad neurológica	174	25,3	22,0-28,5
Enfermedad endocrina (hipotiroidismo,...)	124	18,0	15,1-20,9
Enfermedad hepática	16	2,3	1,2-3,4

HTA: Hipertensión arterial; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

En cuanto a los tratamientos seguidos por los pacientes, en la Tabla 12 se muestra la relación de estos. No se apreciaron diferencias por edad ni sexo, salvo en el consumo de fármacos anticoagulantes, siendo mayor entre las mujeres (13,6%) que entre los hombres (2,5%; $p=0,005$).

Tabla 12. Tratamiento farmacológico seguido por los pacientes con COVID persistente (n=689)

Medicamentos	n	%	IC 95%
Analgésicos	410	59,5	55,8-63,2
Antiinflamatorios	321	56,4	42,9-50,3
Ansiolíticos	193	36,7	24,7-31,4
Antidepresivos	218	28,0	28,2-35,1
Anticoagulantes	58	8,4	6,3-10,5
Corticoides	119	17,3	14,4-20,1
Calcifediol (vitamina D)	290	42,1	38,4-45,8
Otros fármacos	349	50,7	46,9-54,4

Por otra parte, un 44,3% afirmó beber alcohol (3,8% habitualmente y 40,5% alguna vez) y el 10,0% ser fumador (6,7% a diario y 3,3% esporádicamente), sin que existan diferencias significativas según la edad o el sexo.

Con respecto al estado vacunal, el 12,4% no habían recibido ninguna vacuna contra la COVID-19, mientras que el 88,6% dijeron estar vacunados, de los que el 32,7% con una sola dosis, el 48,7% con dos, y el 18,6% con tres dosis. Al 43,0% le pusieron la vacuna de Pfizer, al 12,3% la de Moderna, al 6,2% la de AstraZeneca, y al 4,3% la de Janssen. Sólo el 0,3% recibió la Coronavac (de Sinovac). Al 16,8% le administraron una combinación de la de Pfizer en una ocasión, y la de Moderna en otra. Los efectos adversos más frecuentes, achacables a la vacunación en opinión de los encuestados, se exponen en la Figura 18. Como se puede observar, las reacciones adversas más frecuentes fueron el dolor en el lugar de la inyección (90,8%), el cansancio o fatiga (76,7%), el dolor muscular (68,3%), la cefalea (61,8%), y el quebrantamiento general (58,3%). Otros efectos secundarios poco declarados, aunque más graves fueron: trastornos de la coagulación (5,0%), la parálisis facial (2,3%), y la trombosis (1,8%). Los mareos fueron más frecuentes en el grupo etario de 14 a 40 años (42,6%; $p=0,017$), no apreciándose más

diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los efectos adversos percibidos por los pacientes según la edad, ni tampoco según el sexo. El 63,6% de los sujetos dijeron seguir igual de su cuadro clínico que antes de vacunarse, el 12,7% dijo haber notado mejoría y el 20,0% haber empeorado tras su administración. Se hallaron diferencias según la edad (más sujetos de 14 a 40 años que de mayores edades dijeron haber empeorado, con un 24,9%; $p=0,007$), y según el sexo, siendo superior el porcentaje de hombres que de mujeres que manifestaron haber empeorado tras serles administradas la vacunas contra la COVID-19 (26,9% vs. 18,6%, respectivamente; $p=0,045$).

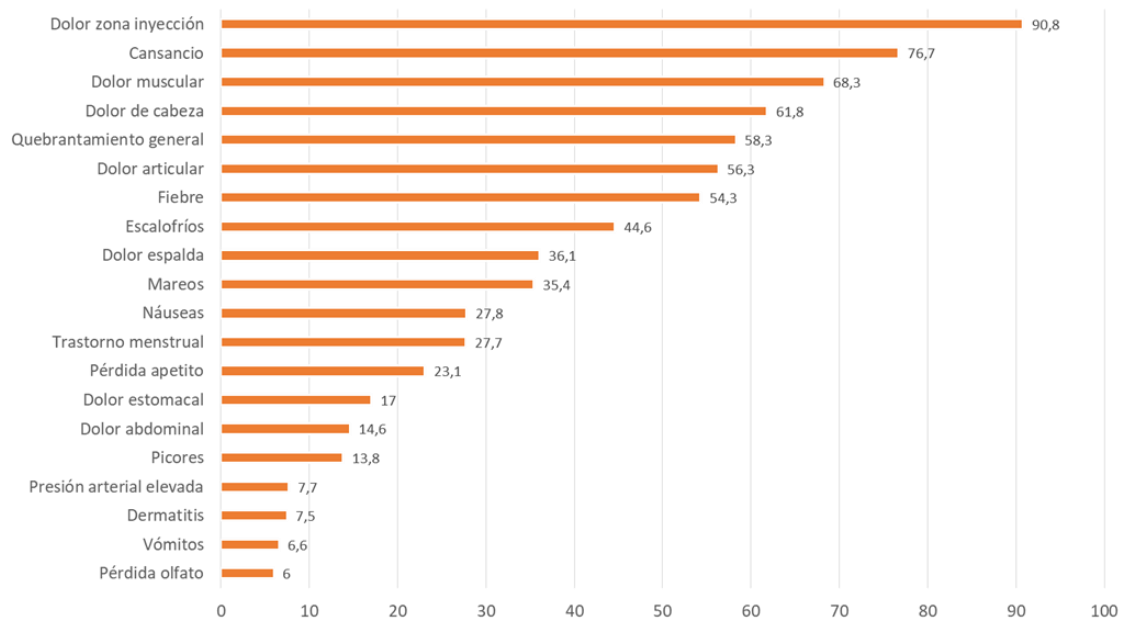


Figura 18. Efectos adversos más frecuentes que presentaron los pacientes con COVID persistente tras vacunarse (%) (Elaboración propia)

5.3 Perfil clínico y epidemiológico del personal sanitario con infección por COVID-19 y COVID persistente

De los 1490 profesionales de AP incluidos en el estudio, el 61,6% de los profesionales eran médicos, el 8,4% enfermeras, el 6% auxiliares de enfermería, y el resto de otras categorías. El 74,9% residían en zonas urbanas (>20.000 habitantes), y el 25,1% en el ámbito rural, sin que existiesen diferencias significativas por grupo de comparación.

El 10,2% de los pacientes presentaban cuadro de COVID persistente (con una media de duración de $35,23 \pm 20,70$ semanas; IC95%: 31,89-38,57; rango =8-114 semanas), el 16,8% infección COVID-19 aguda y el 73,0% no presentaban COVID-19 (resultado de la PCR negativo). La media de edad de la muestra en su conjunto fue de $46,00 \pm 11,37$ – DE- años (IC 95%: 46,53-47,00; rango=14-94 años), sin que se hallasen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de comparación (Tabla 13). Si se observaron según el sexo, siendo mujeres el 84,9% de las pacientes con COVID persistente (frente al 15,1% de hombres), el 70,9% de las pacientes con COVID-19 agudo, y el 75,3% del grupo sin COVID-19 (X^2 ; $p=0,007$).

El 81,2% de los pacientes estudiados eran sintomáticos y el 28,8% asintomáticos. El promedio de síntomas o signos clínicos que presentaron los pacientes fue de $4,44 \pm 6,05$ (IC 95% 4,18-4,74; mediana=2; rango: 0-35), apreciándose diferencias significativas según el grupo, siendo el promedio de síntomas en los pacientes sin COVID-19 de $2,64 \pm 4,00$ (IC95: 2,42-2,86; rango =0-24), de $6,38 \pm 5,26$ (IC95%: 5,81-6,96; rango=0-24) en los pacientes con infección aguda por COVID-19, y de $14,60 \pm 8,78$ (IC95%: 13,25-15,94; rango=1-35) en aquellos con COVID persistente (Kruskal-Wallis; $p<0,001$).

De los pacientes con COVID-19, el primer síntoma que dijeron haber presentado fue el cansancio o fatiga (17,4%), en el 12% el dolor de garganta, en el 15% el dolor de cabeza, y en el 11,8% fue la fiebre. El dolor de garganta fue el primer síntoma en el 16,3% de los pacientes con los pacientes con infección aguda por COVID-19. Igualmente, el cansancio o fatiga fue el síntoma guía en el 10,8% entre los pacientes con COVID persistente (10,8%), mientras que entre los que padecían cuadro de COVID-19 agudo este fue del 6,0%.

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente

Tabla 13. Características sociodemográficas y clínicas según el grupo de comparación

Características sociodemográficas y clínicas	Grupos						Total N=1490	Valor de p	
	Sin COVID19 N=1087		COVID19 agudo N=251		COVID persistente N=152				
	n	%	n	%	n	%			
Edad (años)									
Menor o igual a 37	300	27,6	67	26,7	31	20,4	398	26,7	0,558
38-47	251	23,1	69	27,5	38	25,0	358	24,0	
48-57	324	29,8	71	28,3	43	28,3	438	29,4	
Mayor o igual a 58	212	19,5	44	17,5	40	26,3	296	19,9	
Sexo									
Mujer	818	75,3	178	70,9	129	84,9	1125	75,5	0,007
Hombre	269	24,7	73	29,1	23	15,1	385	24,5	
Localización									
Rural	0	0,0	2	0,8	26	17,3	28	1,9	<0,001
Urbana	1.087	100,0	249	99,2	126	82,3	1.259	84,5	
Sintomatología									
Promedio sintomatología	2,64±4,00		6,38±5,26		14,60±8,78		4,44±6,05		

En la Tabla 14 se muestran los resultados de los síntomas y signos y cuadros clínicos estudiados según el grupo de comparación y se resume en la Figura 19, Figura 20 y Figura 21 en función del grupo al que pertenezcan. Casi todos los síntomas y signos considerados fueron más frecuentes en los pacientes con COVID persistente. Destacan, por su mayor frecuencia de aparición entre los pacientes con COVID persistente, con respecto a los que presentaron cuadro agudo de COVID-19 o aquellos sin COVID-19, el cansancio (78,9%; $p<0,001$), el dolor de cabeza (69,7%; $p<0,001$), el dolor muscular o articular (63,2%; $p<0,001$) o la disnea (61,2%; $p<0,010$).

Tabla 14. Síntomas, signos y cuadros clínicos manifestados por los pacientes según el grupo de comparación

Síntomas, signos y cuadros clínicos	Grupos						Total N=1490	Valor de p	
	Sin COVID-19 N=1087		COVID- 19agudo N=251		COVID persistente N=152				
	n	%	n	%	n	%			
Síntomas generales o inespecíficos									
Malestar general	141	13,0	105	41,8	87	57,2	333	22,3	<0,001
Fatiga	147	13,5	125	49,8	120	78,9	392	26,3	<0,001
Pérdida de apetito	53	4,9	56	22,3	57	37,5	166	11,1	<0,001
Fiebre	90	8,7	84	33,5	85	55,9	259	17,4	<0,001

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente

Sudoración	32	2,9	24	9,6	55	36,2	111	7,4	<0,001
Hipotermia	34	3,1	19	7,6	41	27,0	94	6,3	<0,001
Escalofríos	72	6,6	37	14,7	66	43,4	175	11,7	<0,001
Mareos	25	2,5	11	4,9	68	41,6	104	6,6	<0,001
Dolores corporales									
Dolor de cabeza	242	22,3	115	45,8	106	69,7	463	31,1	<0,001
Dolor de garganta	194	17,8	71	30,3	3	9,1	268	19,8	0,006
Dolor de oído	3	0,3	0	0,0	0	0,0	3	0,3	0,872
Dolor de espalda	60	5,8	38	15,1	71	46,7	172	11,5	<0,001
Dolor torácico	32	2,9	16	6,4	48	31,6	96	6,4	<0,001
Dolor estomacal	29	2,7	14	5,6	50	32,9	93	6,2	<0,001
Dolor abdominal	27	2,5	26	10,4	52	34,2	105	7,0	<0,001
Dolor articular/muscular	133	12,2	101	40,2	96	63,2	330	22,1	<0,001
Digestivos									
Náuseas	22	2,0	12	4,8	46	30,3	80	5,4	<0,001
Vómitos	16	1,5	5	3,7	31	20,4	52	3,5	<0,001
Diarrea	93	8,6	43	17,1	66	43,4	202	13,6	<0,001
Respiratorios									
Rinitis	0	0,0	6	2,4	53	34,9	59	4,0	<0,001
Congestión nasal	117	10,8	56	22,3	60	39,5	233	15,6	<0,001
Picor de garganta	3	0,3	2	0,9	0	0,0	5	0,4	0,522
Ronquera	46	4,2	23	9,2	52	34,2	121	8,1	<0,001
Tos	201	18,5	105	41,8	87	57,2	393	26,4	<0,001
Afonía	48	4,4	27	10,8	52	34,2	127	8,5	<0,001
Disnea	48	4,4	39	15,5	93	61,2	180	12,1	<0,001
Opresión en el pecho	33	3,0	16	6,4	59	38,8	108	7,2	<0,001
Espustos o flemas	21	1,9	11	4,4	44	28,9	76	5,1	<0,001
Neumonía	10	0,9	16	6,4	40	26,3	66	4,4	<0,001
Dermatológicos									
Frialdad en las extremidades	0	0,0	1	0,4	0	0,0	1	0,1	0,804
Pseudocongelación de extremidades	3	0,3	8	3,2	34	22,3	45	3,0	<0,001
Inflamación de los dedos	2	0,2	2	0,8	12	7,9	16	1,1	<0,001
Livedo reticularis	3	0,3	1	0,4	0	0,0	4	0,3	0,481
Eritema facial	12	1,1	3	1,2	30	19,7	45	3,0	<0,001
Ronchas o eccemas	17	1,6	6	2,4	24	15,8	47	3,2	<0,001
Prurito	13	1,2	7	2,8	33	21,7	53	3,6	<0,001
Neurológicos y psicológicos									
Ansiedad	2	0,2	5	2,0	34	22,4	41	2,8	<0,001
Insomnio	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	-----
Polineuropatía	1	0,1	1	0,4	0	0,0	2	0,1	0,492
Alteración sensitiva	1	0,1	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0,882
Alteración del gusto	32	2,9	89	35,5	77	50,7	198	13,3	<0,001
Alteración del olfato	32	2,9	104	41,4	88	57,9	224	15,0	<0,001
Otros									
Hemoptisis	2	0,2	1	0,4	10	6,6	13	0,9	<0,001
Molestias oculares	66	6,0	46	18,3	45	29,6	156	10,5	<0,001
Aftas bucales	1	0,1	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0,874

En cuanto al promedio de patologías que manifestaron presentar los pacientes, este fue de $0,80 \pm 1,04$ (IC95%: 0,74-0,86; rango: 0-9), existiendo diferencias significativas por grupo (Kruskal-Wallis; $p < 0,001$), siendo superior en el grupo de pacientes con COVID persistente ($1,40 \pm 1,50$; IC95%: 1,17-1,63; rango =0-9), que en aquellos con COVID-19 agudo ($0,82 \pm 1,01$; IC95%: 0,70-0,93; rango =0-4) o sin COVID-19 ($0,71 \pm 0,96$; IC95%: 0,66-0,77; rango =0-6). En la Tabla 15 se muestran los resultados de la prevalencia de patologías referidas por los pacientes, según el grupo de comparación. De las 20 patologías estudiadas, 11 fueron más frecuentes en pacientes con COVID persistente. Destacan por su mayor prevalencia entre los pacientes con COVID persistente con respecto a los que no lo presentaron, el sobrepeso u obesidad (18,3%; $p < 0,001$), asma (9,4%; $p = 0,007$), hiperlipemia (8,4; $p = 0,018$), y el síndrome ansioso (7,4%; $p < 0,001$).

Tabla 15. Patologías manifestadas por los pacientes según el grupo de comparación

Patologías	Grupos						Total		Valor de p
	Sin COVID19		COVID19		COVID		n	%	
	N=1087		agudo		persistente				
n	%	N=251	n	%	N=152	n	%		
HTA	94	8,6	30	12,0	16	10,5	140	9,4	0,154
Diabetes Mellitus	21	1,9	10	4,0	1	0,7	32	2,1	0,015
Hiperlipidemia	86	7,9	20	8,0	19	12,5	125	8,4	0,018
Sobrepeso/Obesidad	173	15,9	51	20,3	49	32,2	273	18,3	<0,001
Asma	92	8,5	23	9,2	25	16,4	140	9,4	0,007
Rinitis alérgica	8	0,7	1	0,4	0	0,0	9	0,7	0,768
EPOC	8	0,7	2	0,8	1	0,7	11	0,7	0,963
Síndrome de Apnea del sueño	5	0,5	0	0,0	0	0,0	5	0,4	0,531
Enfermedad cardiaca	18	1,7	7	2,8	3	2,0	28	1,9	0,436
ACV/trombosis	1	0,1	2	0,8	6	3,9	9	0,6	<0,001
Trastornos de la coagulación	2	0,2	1	0,4	13	8,6	16	1,1	<0,001
Anemia	0	0,0	1	0,4	1	3,2	2	0,1	0,001
Inmunodepresión	11	1,0	2	0,8	4	2,6	17	1,1	0,016
Enfermedad autoinmune	44	4,0	6	2,4	5	3,3	55	3,7	0,534
Enfermedad endocrina	62	5,7	22	8,8	8	5,3	92	6,2	0,137
Insuficiencia renal	5	0,5	0	0,0	5	3,3	10	0,7	<0,001
Cáncer	14	4,0	3	1,2	1	0,7	18	1,2	0,770
Síndrome ansioso	61	5,6	15	6,0	34	22,4	110	7,4	<0,001
Depresión	25	2,3	4	1,6	13	8,6	42	2,8	<0,001
Fibromialgia	1	0,1	0	0,0	0	0,0	1	0,1	0,882

HTA: hipertensión arterial; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; ACV: Accidente Cerebrovascular

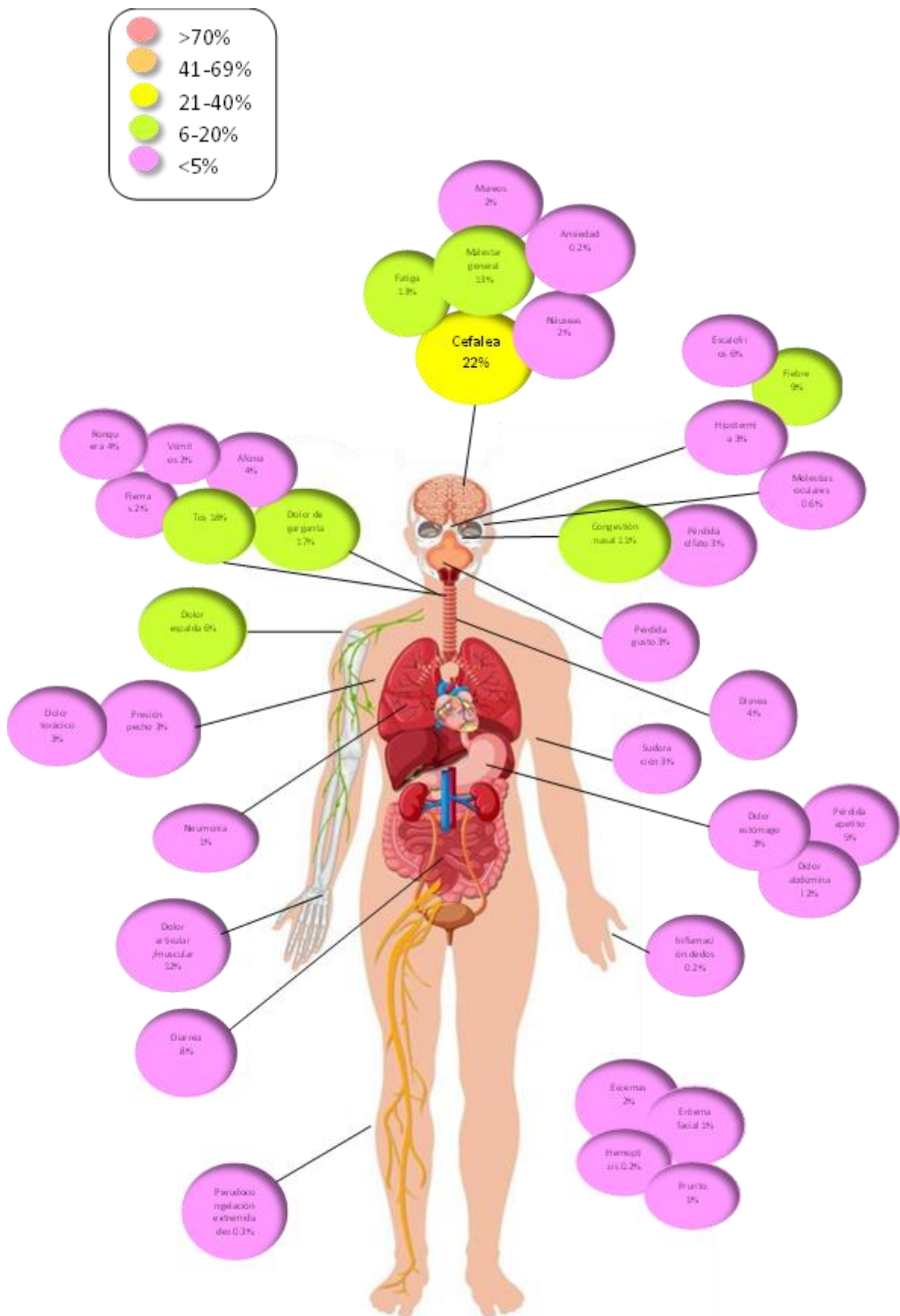


Figura 19. Síntomas, signos y cuadro clínico manifestado por sanitarios sin COVID-19 (Elaboración propia)

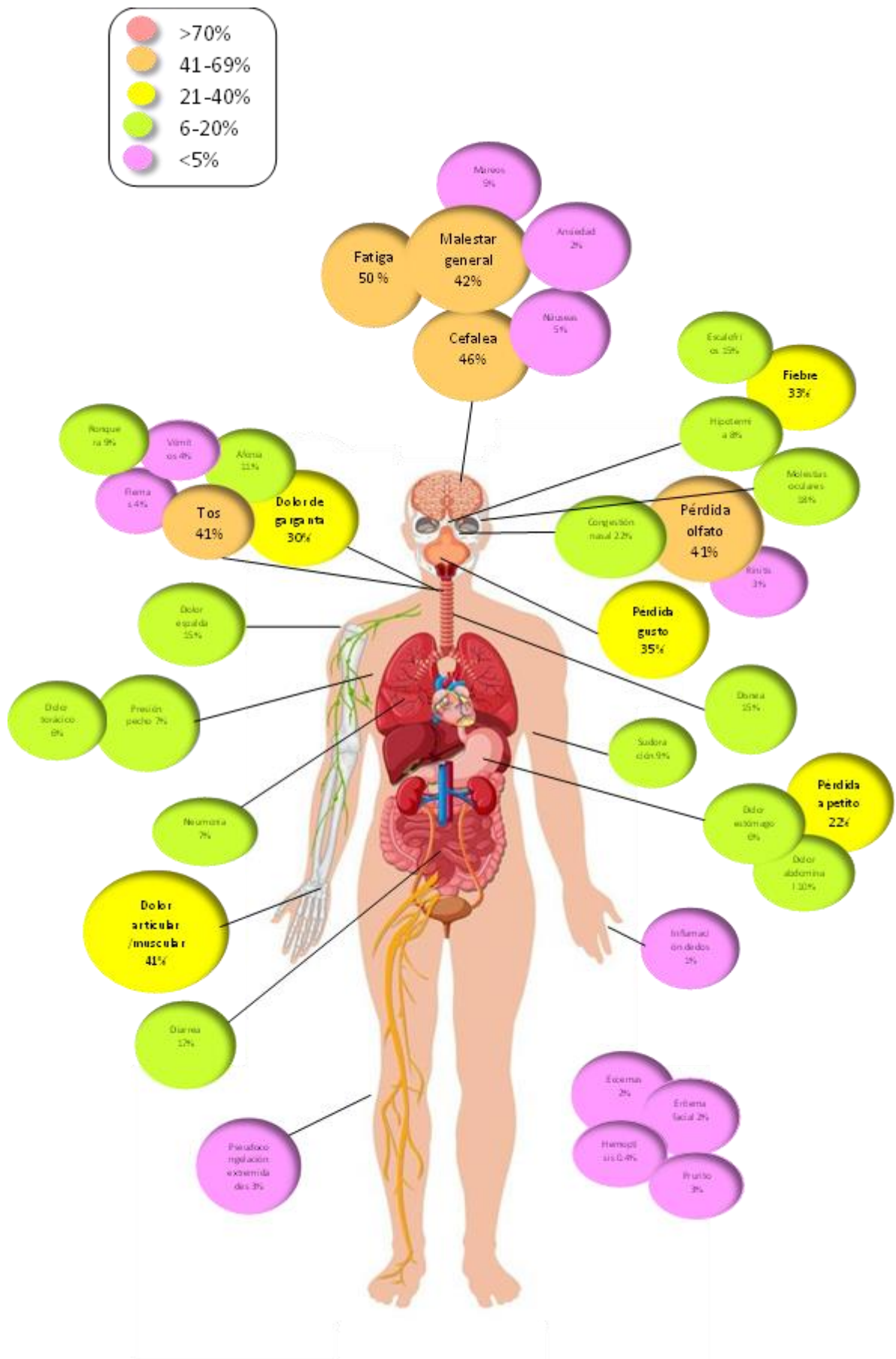


Figura 20. Síntomas, signos y cuadro clínico manifestado por sanitarios con COVID-19 agudo (Elaboración propia)

5.4 Funcionalidad, actividad física, fatiga y calidad de vida en pacientes con infección aguda por COVID-19 y COVID persistente

Las características demográficas y descriptivas de los 170 participantes que participaron en el estudio figuran en la Tabla 16. La edad media fue de 47,71 años.

Tabla 16. Características sociodemográficas y descriptivas de la muestra

Variables		Total (n=170)
Edad		47,72 ± 9,83
Grupo	Infección aguda COVID-19	85 (50%)
	COVID persistente	85 (50%)
Sexo	Hombres	36 (21,2%)
	Mujeres	134 (78,8%)
Estado civil	Soltero	23 (13,5%)
	Casado/vive en pareja	124 (72,9%)
	Separado/divorciado	20 (11,8%)
Situación laboral	Viudo	3 (1,8%)
	Activo	102 (60%)
	Baja más de 3 meses	41 (24,1%)
	Jubilado	11 (6,5%)
Profesión habitual	Otro	16 (9,5%)
	Trabajo por cuenta ajena	87 (51,2%)
	Autónomo	16 (9,4%)
	Funcionario	38 (22,4%)
	Otros	29 (17,1%)
Nivel de estudios	Sin estudios	1 (0,6%)
	Escuela primaria	8 (4,7%)
	Escuela secundaria	75 (44,1%)
Requiere dedicación especial por dependencia, discapacidad o limitación para AVDs	Universidad o más	86 (50,6%)
	Si	18 (10,6%)
	No	150 (88,2%)

AVDs: Actividades de la Vida Diaria

En las Tabla 17 y Tabla 18 se muestra la relación entre la puntuación en las diferentes escalas utilizadas y el grupo. Se obtuvieron correlaciones significativas para todas ellas. En el estado funcional se encontró que tenían limitación funcional severa en un 95% el grupo de COVID persistente frente al grupo con infección aguda. En la AF previa a la infección por COVID-19 era el grupo con COVID persistente el que realizaba AF alta (60,2%), en contraposición a la AF actual la cual es baja en el 79,3% para este grupo. Esto quiere decir que el 44,7% de los pacientes con COVID persistente ha empeorado su AF, mientras que en el grupo de infección aguda se ha mantenido (84,7%). La CV previa al COVID-19 se expresaba como muy buena (45,9%) para el grupo con COVID persistente y buena (47,1%) para el grupo con infección aguda, no obstante, la variación en su CV expresa que el grupo con COVID persistente ha empeorado bastante (54,1%) y el otro grupo se ha mantenido (88,2%). Respecto a la modificación de la severidad de la fatiga, ésta ha empeorado mucho (94,7%) en los casos con COVID persistente, cumpliendo los criterios de SFC el 92,4%.

Tabla 17. Correlación entre variables y grupo

Variable	Grupo	
	Valor	p-valor
PCFS	111,57	<0,001
IPAQ previo COVID	9,12	0,010
IPAQ actual	15,22	<0,001
Variación IPAQ	52,76	<0,001
SF-12 previo COVID	9,80	0,020
SF-12 actual	91,00	<0,001
Variación SF-12	135,87	<0,001
Variación FSS	93,15	<0,001
SFC (compatible si/no)	108,19	<0,001

PCFS: Escala de estado funcional post-COVID-19; IPAQ: Cuestionario Internacional de Actividad Física; SF-12: Short Form 12; FSS: Escala de Severidad de Fatiga; SFC: Síndrome de Fatiga Crónica

Tabla 18. T-test entre variables y grupo

Variable	Caso/Control			
	Mean	Sd	t	p-value (Bilateral)
FSS actual	52,28	14,29	13,89	0,066
Criterios posibles de diagnóstico SFC	5,56	1,64	19,60	0,031

FSS: Escala de Severidad de Fatiga; SFC: Síndrome de Fatiga Crónica

En la Tabla 19 se pueden observar las correlaciones significativas entre las variables de estado funcional, AF actual y la modificación de la severidad de la fatiga con respecto a la CV. El estado funcional ha revelado que el 75% de las personas sin limitaciones funcionales expresaban una excelente CV en contraposición al 80% de las mismas que expresaban una mala CV teniendo una limitación funcional severa. Así mismo, el 75% de las personas que no tenía fatiga antes ni ahora se encontraban con una excelente CV, mientras que el 30% de las que han empeorado mucho declaraban una mala CV.

Tabla 19. Correlación entre estado funcional, actividad física y fatiga-calidad de vida

Variable	CV	
	Valor	p-valor
PCFS	104,66	<0,001
IPAQ actual	18,21	0,020
Variación FSS	79,03	<0,001

CV: Calidad de Vida; PCFS: Escala de estado funcional post-COVID-19; IPAQ: Cuestionario Internacional de Actividad Física; FSS: Escala de Severidad de Fatiga

Se realizó una regresión por pasos con las variables que previamente tenían una relación significativa, es decir, estado funcional, nivel de AF y la variación en fatiga. En ésta se formó un modelo utilizando la variable de estado funcional ($F(1,166)=345,081$, $p<0,001$, $R=0,822$, $R^2=0,675$, R^2 corregido=0,673; estado funcional ($\beta=-0,822$, $p<0,001$), excluyendo del modelo las demás variables.

6. DISCUSIÓN

La sintomatología y los signos manifestados en las personas tras el contagio por el virus SARS-CoV-2 han sido muy numerosos y variados desde el comienzo de la pandemia en marzo de 2020. Tener una descripción general de todo el cuadro clínico según las características de la población y comprender todas sus implicaciones tanto a nivel físico, mental, social como sobre su bienestar y CV, podría facilitar su detección precoz, poder aplicar pautas de prevención y, una vez ya establecido el cuadro, estrategias eficaces de afrontamiento y rehabilitación.

El contagio por el COVID-19 ha tenido un impacto significativo en la salud de las personas que han contraído la enfermedad, provocando profundas afecciones en la funcionalidad y CV de las personas [97,98]. Lo que ha supuesto un profundo impacto en la capacidad de las personas para realizar sus AVD y mantener un estilo de vida activo [98,117,166]. Sin embargo, resulta complicado encontrar evidencia acerca del cuadro clínico del COVID-19 y COVID persistente en la población en función a sus características sociodemográficas, y también, de forma específica en la población sanitaria; así como de sus implicaciones en la vida diaria.

Con el objetivo de describir las características clínicas, sociodemográficas y epidemiológicas derivadas de la infección por COVID-19 y COVID persistente, y sus posteriores consecuencias e implicaciones en la vida de los pacientes, se estudió la sintomatología de la población general y sanitaria en ambas formas de la enfermedad, la incapacidad producida y su relación con la funcionalidad, AF, fatiga y CV de estos pacientes, mediante un estudio transversal.

Desde una perspectiva global, los resultados de esta tesis describen de forma amplia el cuadro clínico del COVID-19 y COVID persistente en la población general atendida desde AP y la población sanitaria, con una mayor preferencia por el sexo femenino y destacando de forma importante la fatiga como síntoma más frecuente e incapacitante en todos ellos. Además, el COVID persistente se ve relacionado de forma significativa con una limitación funcional severa, un bajo nivel de AF, un empeoramiento considerable de la fatiga y CV.

6.1 Ingreso hospitalario y vacunación como factores predictores de síntomas persistentes de COVID-19

Existe una evidencia limitada centrada en los predictores de cada uno de los síntomas que provoca el COVID persistente, pero algunos estudios han determinado que los pacientes que fueron hospitalizados presentaban eventos clínicos posteriores y síntomas persistentes en una proporción significativa a medio y largo plazo (2-6 meses) [197,198]. Nuestros resultados indican que la hospitalización, el ingreso en UCI, la presencia de neumonía y la vacunación contra el COVID-19 eran factores predictores (positivos o negativos) de cefalea, dolor articular, trastornos menstruales, escalofríos, tos, dolor de espalda, dolor abdominal, dolor torácico, congestión nasal, pérdida de peso, eritema facial, molestias oculares, prurito, temblores, mareos, convulsiones, sequedad ocular, fatiga, dificultad para dormir, parestesia, disnea, afonía, HTA, hipotensión, vómitos, pérdida de memoria, niebla mental, hipotermia, falta de concentración, caída del cabello y disfunción eréctil.

Se puede observar en nuestros resultados que la hospitalización ha resultado ser un factor de riesgo para la fatiga y la parestesia (síntomas para los cuales la vacunación ha resultado ser un factor protector), además de disnea, afonía, dolor torácico y HTA. El estudio de Ranucci et al. [199] refiere que, a mayor duración de la estancia hospitalaria, más gravedad y más probabilidades de COVID persistente. En un estudio se ha comparado la fatiga post COVID-19 con el SFC ya que se han visto coincidencias entre ellas, sin embargo, aunque la fatiga se muestra como una manifestación importante del COVID persistente, la investigación muestra que no existe relación entre la gravedad de la infección aguda por COVID-19 y la fatiga que aparece a largo plazo [48]. Según algunos autores la disnea es un síntoma muy frecuente en el COVID persistente que podría asociarse a personas con alto riesgo de desarrollar dificultad respiratoria como pacientes hospitalizados o con patología respiratoria previa [48,200]. Nuestro estudio muestra que solo la hospitalización resultó ser un factor de riesgo para la disnea, pero haber padecido neumonía también implicó un riesgo para el padecimiento de otros síntomas o problemas respiratorios como esputo o flema; aunque cabe señalar que la vacunación fue un factor protector.

Varios estudios encontraron que una mayor carga sintomática en la fase aguda de la infección por COVID-19 o la hospitalización [201], además de un mayor número de

comorbilidades médicas preexistentes podían predecir una mayor probabilidad de desarrollar COVID persistente, principalmente fatiga y disnea [48,197,200,202,203]. Lo que a su vez podría estar relacionado con el ingreso en UCI [204], estableciéndose como un factor de riesgo del COVID persistente [202,205]. El estudio de Huerne et al. [206] nos indica que tanto la hospitalización como el ingreso en UCI es factor de riesgo de COVID persistente, y además añade la rehospitalización como un predictor de COVID persistente. Sin embargo, nuestro estudio mostró que el propio ingreso en UCI fue un factor protector de cefalea, trastornos menstruales y caída del cabello (también la vacunación para esta última); aunque si reveló ser un factor de riesgo de disfunción eréctil, junto con los que fueron hospitalizados. Refiriendo, así mismo, una mayor disminución de la CV que los que no requirieron ingreso [207,208].

El estudio de Rasulo et al. [205] informó de la no existencia de diferencias significativas en la proporción de pacientes con COVID persistente entre los ingresados en UCI y los que no fueron ingresados, sin embargo, los pacientes de UCI mostraron con una mayor frecuencia disnea de esfuerzo y astenia meses después. Así mismo, este estudio y el de Wong et al. apuntan a la hospitalización como un factor de riesgo de disnea, pérdida de memoria y falta de concentración, pero no el ingreso en UCI [208]. Por otro lado, la investigación de Ranucci et al. [199] indica que el COVID persistente está relacionado con la necesidad de ingreso en UCI, al igual que a la presencia de neumonía y si se daban ambas circunstancias, el riesgo de que los síntomas permanezcan aumentan. Otro estudio en el que analizaron 120 pacientes hospitalizados se identificó que los síntomas persistentes más comunes a los 110 días de media tras el ingreso eran la fatiga (55%), disnea (42%), pérdida de memoria (34%), trastornos en la concentración (28%) y trastornos del sueño (30,8%). Aunque, en cuanto a estos síntomas, no se obtuvieron diferencias significativas entre los pacientes estándar y los pacientes ingresados en UCI [117].

Respecto a la vacunación, resultó ser un factor protector para síntomas como el dolor articular, dolor abdominal, dolor de espalda, tos, escalofríos, congestión nasal, pérdida de peso, molestias oculares, eritema facial, picor, temblores, mareos, convulsiones, sequedad ocular, dificultad para dormir y palpitaciones. Algunos estudios apuntan en la misma dirección que el nuestro, por lo que la vacunación es útil para mejorar síntomas en personas que ya padecen la enfermedad [209–212] y pueden evitar muy eficazmente infecciones graves e ingresos hospitalarios [213,214]. Además, no existen pruebas que

asocien el COVID persistente con una mayor incidencia de efectos secundarios tras la vacunación [215], ni diferencias en el tipo de vacuna utilizada [209,210,216]. La mejoría de los síntomas tras la vacunación aún está sin explicar, aunque la hipótesis que se maneja es que la vacunación contrarresta la desregulación inmunitaria asociada a la persistencia sintomática [216].

Por último, la neumonía es un factor de riesgo de síntomas como vómitos, pérdida de memoria y niebla cerebral, aunque tanto los antecedentes de neumonía como la vacunación son factores protectores de hipotermia e hipotensión. Un estudio también informa de una alta prevalencia de síntomas tanto físico como mentales en pacientes que han sido tratados en hospital tras una neumonía, aunque destaca que la gravedad de la neumonía no es un buen predictor de síntomas de larga evolución [214,217].

La explicación de los síntomas con más de un predictor se basa en el análisis de regresión logística, excepto para la confusión mental y la caída del cabello, en lo que se basa en OR, ya que el modelo de regresión logística no se ajusta adecuadamente.

6.2 Sintomatología de COVID persistente y factores asociados en pacientes de atención primaria: el estudio EPICOVID-AP21

Un porcentaje elevado de la población refiere síntomas prolongados y recurrentes varios meses después de la infección aguda por COVID-19. Este virus ha afectado a un gran número de personas, teniendo un gran impacto sanitario y social en la pandemia además de una repercusión en la CV de las personas que lo padecen y sus familiares. Hay una gran heterogeneidad de síntomas y signos, siendo muy variados, numerosos y con afectación multisistémica, lo que añade una complejidad al síndrome. Diversos estudios nos indican que el COVID persistente tiene preferencia por el sexo femenino y que está asociado a mayor gravedad del cuadro inicial agudo de COVID-19 [218].

Las características sociodemográficas de la población atendida desde AP hacen referencia a una edad media de 45,7 años, siendo principalmente mujeres [219]. Los participantes fueron diagnosticados en su mayoría por el médico de cabecera por una prueba PCR. Dentro de éstos el 23% declaró encontrarse ingresado en el momento de la infección aguda por COVID-19 y el 29,8% de los mismo presentó neumonía, aunque no se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo y edad. Así mismo, el 38% de la población que participó en el estudio declaró tener síntomas por COVID-19 entre los 401 y 650 días tras la infección aguda, estando el 40,9 de baja. Según la revisión de Aiyegbusi et al. [220] nos indican que una edad avanzada, sexo femenino, necesidad de ingreso hospitalario, disnea inicial, dolor torácico y auscultación anormal se asociaron significativamente con mayor riesgo de desarrollar COVID persistente.

Uno de los efectos más comunes observados en el COVID persistente es la fatiga, que se mantiene de forma continuada después del tratamiento de la infección aguda y manteniéndose de forma persistente hasta 100 días después [184,221,222]. Estos síntomas pueden ser similares a los experimentados en el SFC que incluye una fatiga incapacitante que puede tener un profundo impacto en la CV de los pacientes [184,222,223], tal como confirma Davis et al. [198] en su revisión. De la misma forma, nuestros resultados informaron que el cansancio y la fatiga eran los síntomas clave en cuanto a la frecuencia de infección por COVID-19, y que continuaron en el tiempo dando lugar al desarrollo de COVID persistente, provocando una incapacidad asociada en la persona que lo posee. Se encontraron otros síntomas muy frecuentes en el momento de la infección aguda como el malestar general, cefalea, escalofrío y/o fiebre [224], pero solo

la cefalea y el malestar persistieron a lo largo del tiempo, llegando a ser además incapacitantes. Por otro lado, se indica que síntomas como el dolor articular, mialgia, insomnio, sudoración, falta de atención, caída del cabello, dolor y disfunción sexual, si perduraban en el tiempo en pacientes con COVID persistente [214]. Aunque un estudio sugiere que la persistencia de estos síntomas se debe atribuir a la necesidad de hospitalización que termina prolongando la sintomatología a largo plazo, y no a la infección en sí por COVID-19 [225].

Actualmente, la mayoría de los estudios que se han realizado no aportan datos de forma desglosada que muestre diferencias en cuanto al sexo de forma significativa. En nuestros resultados no se obtuvieron diferencias significativas al respecto, salvo para el síntoma de fiebre en mujeres y dolor torácico en hombres. Aunque Sylvester et al. [226] encontraron que generalmente las mujeres tenían mayor posibilidad de desarrollar COVID persistente, siendo además el sexo femenino un predictor de fatiga crónica y síntomas de trastornos del ánimo, similar al estudio de Nalbandian et al. [227]. En relación a la edad, nuestros resultados arrojan datos acerca de la frecuencia de síntomas, mostrando que a menor edad existía una mayor frecuencia de síntomas como la fiebre, dolor de garganta, dolor torácico, hipotermia, temblores, pérdida de memoria, niebla mental, dificultad para tragar y/o acúfenos.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en sexo y edad en lo que se refiere a los tratamientos aplicados, salvo en el consumo de anticoagulantes donde se aprecia un mayor consumo por parte de las mujeres. Aunque el uso de este medicamento para la mejora de las secuelas por COVID-19 sigue en continuo estudio, sí que ha demostrado que reduce la mortalidad y consigue una mejora en el pronóstico [228].

Cabe añadir que los síntomas o déficits a nivel neurológico han demostrado ser las causas principales de discapacidad en la etapa posterior a la infección por COVID-19 [229]. Según la literatura las manifestaciones del COVID persistente pueden afectar a cualquier zona del sistema nervioso, sin embargo, prevalecen síntomas como la niebla mental, cefalea, deterioro cognitivo, trastorno del sueño y del ánimo entre otros [230,231]. En el estudio de Davis et al. [198] indican que los déficits a nivel neurológico son los que más limitan la vida diaria de los pacientes con COVID persistente. En nuestros resultados encontramos que los sistemas con mayor afectación son el sistema nervioso junto con la esfera mental y psicológica, no encontrando diferencias significativas respecto al sexo.

De acuerdo a lo hallado, algunos estudios destacan como consecuencias a largo plazo del COVID-19, problemas a nivel psicológico y mental como ansiedad o depresión [220,222,232]. En cuanto a la edad sí que se obtuvieron diferencias significativas en algunos sistemas como el cardiovascular, endocrino, dermatológico y hematológico, siendo más frecuentes en pacientes de menor de edad.

Otros estudios han revelado la importancia de la asociación de la condición de salud previa al elevado riesgo de COVID persistente [233]. En lo que se ha demostrado que en nuestra muestra prevalecía de forma importante las personas que poseían previamente a la infección, trastornos de ansiedad, sobrepeso u obesidad, depresión e hiperlipidemia. Wu et al. [234] también encontraron una asociación significativa entre el COVID persistente y la obesidad, sin embargo, descartan la existencia de alguna otra asociación significativa con otras condiciones previas de salud. En la revisión de Aiyegbusi et al. [220] nos dicen que el asma, HTA y las enfermedades pulmonares crónicas, indican mayor predisposición de desarrollar COVID persistente. El estudio de Nalbaldian et al. [227] indica que el EPOC previo a la infección por COVID-19 predispone a desarrollar en mayor medida síntomas persistentes.

Por último, respecto a la vacunación cabe destacar que ha demostrado su efecto protector (especialmente en las personas vacunadas con dos dosis) mediante una reducción de las tasas de enfermedad grave o muerte por COVID-19 [214,235]. Aunque no son tan eficaces para prevenir por completo la enfermedad y posterior COVID persistente [236]. En nuestros resultados se puede ver como la mayoría de la población participante estaba vacunada de al menos dos dosis, estando la mayor parte vacunada con Pfizer. Mostraron como efectos adversos más frecuentes el dolor en el lugar de la vacuna (90,8%), seguido de cansancio o fatiga, dolor muscular, cefalea o malestar general; no existiendo diferencia por sexo ni edad. Se destaca también la presencia de diferencias significativas en sexo y edad respecto al empeoramiento tras la aplicación de la vacuna en un 24,9% de los participantes de entre 14 y 40 años, principalmente en hombres. Así mismo, se están estudiando diversos síntomas del COVID persistente que se han solapado en el tiempo con los efectos secundarios de las vacunas, empeorando rápidamente la salud del paciente [237,238]. En la revisión de Davis et al. [198] nos indican que la vacunación nos da una protección parcial, reduciendo el riesgo de COVID persistente, al igual que el estudio de Lai et al. [214] que nos indica que la única forma de prevención del COVID

persistente es la vacunación. Esta misma revisión nos indica que la segunda y tercera reinfección de COVID-19 aumenta las posibilidades de padecer COVID persistente.

6.3 Perfil clínico y epidemiológico del personal sanitario con infección por COVID-19 y COVID persistente

Uno de los colectivos más castigados y con mayor número de contagios ha sido el personal sanitario, ya que han actuado en primera línea, no teniendo apenas conocimientos sobre este nuevo virus SARS-CoV-2. Diferentes estudios nos dicen que la prevalencia es mayor en personal sanitario que en otros colectivos, y en mayor medida eran mujeres jóvenes. Por ello la mayoría de los cuadros clínicos son leves y benignos y en pocas ocasiones necesitan ingreso hospitalario y un porcentaje muy pequeño tiene la necesidad de UCI o fallece [69,106,122,239].

Según un análisis notificado a la RENAVE en 2020, acerca de los casos de infección por COVID-19 en el personal sanitario, se puede confirmar una gran prevalencia significativa de casos en mujeres respecto a los hombres [240]. Los datos que se analizan en la literatura también corroboran también la mayor presencia de casos de COVID persistente en el sexo femenino [106,239,241,242]. De la misma forma en nuestros resultados se destaca la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre la presencia de COVID persistente según el sexo, siendo el perfil femenino una mayor preferencia en cuanto a la presencia de esta nueva condición.

La gran prevalencia de mujeres con infección debido al SARS-CoV-2 podría llegar a explicarse por el papel tan importante que desempeñan las hormonas en la fase aguda del contagio e incluso después de la recuperación de la enfermedad [239,243]. Se ha observado también que el sexo femenino tiene una mayor producción de anticuerpos IgG, que podría resultar beneficioso, obteniendo unos mejores resultados en las mujeres [244].

Así mismo, se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas respecto a la sintomatología que se genera tras el contagio por el COVID-19, siendo superiores los síntomas en la población que desarrollaba posteriormente COVID persistente en comparación a la que solo tuvo infección aguda. El síntoma hallado en primer lugar de forma más común fue el cansancio y/o fatiga tanto en el grupo con infección aguda por COVID-19 como en el grupo con COVID persistente; seguidos de dolor de cabeza, dolor muscular o articular y disnea. De Pablos et al. [245] encuentran unos resultados similares en su estudio, donde el 32% de la muestra reporta cansancio de forma persistente. De la misma forma Mauricio Trelles y Gutiérrez Cadillo [246] observan que el 87% de la muestra estudiada presentaba fiebre y un 91% disnea o malestar general. No obstante,

cabe destacar también que la mayor parte de la población que se incluyó en nuestro estudio presentó sintomatología derivada de la infección por COVID-19; como se corrobora en otro estudio en el que solo el 12,6% de los pacientes fueron totalmente asintomáticos [247].

Es importante resaltar la influencia que demuestra el COVID-19 sobre la sintomatología de cansancio o fatiga según la literatura. Son varios los estudios que indican que un gran porcentaje de pacientes declaraba tener fatiga continua tras un año de recuperación de la enfermedad [247–249]. En la revisión de Davis et al. [198] indican que la aparición de fatiga crónica en COVID persistente reduce la capacidad para realizar las actividades laborales, educativas, sociales y personales, que no se repara con reposo, sueño no reparador y deterioro cognitivo. Una gran cantidad de población señala también importantes signos y síntomas de disnea, debilidad muscular y dolor de cabeza semanas después de la infección aguda [92,184,250]. En la revisión sistemática de O'Mahoney et al. [243] coincide con los resultados de nuestra investigación, pero nos añaden como síntoma persistente en el personal sanitario los trastornos del sueño.

Los resultados de este estudio también destacan la existencia de diferencias estadísticamente significativas en cuanto al promedio de patologías que presentaban las personas con COVID persistente en comparación a la que solo tuvieron una infección aguda o que no se contagiaron; siendo el grupo con COVID persistente el que demostró un mayor promedio. Alguna de las patologías con mayor prevalencia fue el sobrepeso u obesidad, asma, hiperlipidemia y síndrome ansioso. Lo que coincide con los resultados de otros estudios en los que se demuestra que las personas con estas afectaciones previas tenían mayor probabilidad de desarrollar COVID persistente [36,251,252]. En este punto es interesante destacar la afectación multisistémica del COVID-19 [253–258]; aunque la epidemiología y fisiopatología de estas complicaciones aún no son bien conocidas [49].

De la misma forma, con respecto a las complicaciones de salud y efectos del COVID persistente a largo plazo, los síntomas en salud mental detectados tiene una alta prevalencia; relacionándose con depresión, ansiedad, estrés, trastornos psiquiátricos, insomnio, etc [243,259]. Así como, la prevalencia de patología neurológica como el ACV, trastornos en la coagulación, insuficiencia renal y/ anemia [254]. En otro estudio se notificó también que las alteraciones en la homeostasis del hierro y la anemia eran hallazgos frecuentes tras un contagio de COVID-19 y que ésta persistía tiempo después,

puediendo causar una mayor carga de sintomatología persistente en los sanitarios. De igual forma, la afectación renal generada a partir de la infección por COVID-19, aunque no esté muy estudiada, puede causar una pérdida renal meses después del contagio, por lo que representa una importante afección clínica a la que se debe prestar especial cuidado [260].

Por último, nuestros resultados también demuestran diferencias significativas sobre la muestra con asma cuando éstos fueron infectados por el COVID-19 y que posteriormente han desarrollado COVID persistente. Sin embargo, no se obtuvieron datos significativos respecto al EPOC, a pesar de que las personas que poseen asma y/o EPOC tienen un mayor riesgo de infección por COVID-19, y de presentar síntomas graves. Aunque parece ser que estas enfermedades se encuentran poco representadas en las comorbilidades de pacientes con COVID-19 [261,262].

6.4 Funcionalidad, actividad física, fatiga y calidad de vida en pacientes con infección aguda por COVID-19 y COVID persistente

Los síntomas persistentes derivados del COVID de larga duración o COVID persistente pueden generar múltiples alteraciones que incluyen fatiga, disnea, alteraciones en la funcionalidad de paciente y repercusiones a nivel cognitivo [263]. Estas complicaciones pueden tener una relevancia importante tanto a nivel clínico como práctico para la salud y el bienestar de la persona [264]. Se plantean además, cuestiones importantes acerca de que las personas con infección por COVID-19 pueden estar en riesgo de deterioro de su función física, cognitiva y mental a pesar de no requerir hospitalización en el momento de la infección [265]. Por otro lado, se cuestionan también las posibles consecuencias que tiene el COVID persistente sobre las mujeres, al ser un grupo mayoritario, y que tienen a presentar una mayor discapacidad relacionada con la edad que los hombres [263,264].

En algunos estudios se ha podido observar que los pacientes con COVID persistente muestran un perfil sintomático muy debilitante y que refleja grandes consecuencias para su salud y bienestar [266]. Estos pacientes demuestran periodos prolongados de morbilidad y un menor compromiso con sus actividades cotidianas, conductas sedentarias y un mayor deterioro de su CV [106,267]. Así mismo, se ha encontrado que el COVID persistente tiene un fuerte impacto sobre las reservas energéticas de quien lo padece [185]. Esto podría estar relacionado con una disfunción mitocondrial provocada por el COVID-19, en la que se incluye pérdida del potencial de la membrana mitocondrial, disfunción de esta membrana y del metabolismo mitocondrial, además de alteración del metabolismo de los ácidos grasos y catabolismo lipídico, relacionados con la intolerancia al ejercicio [268–270].

Nuestros resultados han demostrado correlaciones positivas y muy significativas entre el grupo con COVID persistente y COVID-19 agudo respecto a su estado funcional, nivel de AF, fatiga y CV. Se ha observado que los pacientes con COVID persistente tienen una limitación funcional severa en un porcentaje muy superior al grupo con infección aguda. Y de la misma forma, su nivel de AF es bastante bajo, con un empeoramiento respecto a su estado previo de salud. En otro estudio también se demuestran bajos niveles de AF y un comportamiento más sedentario en aquellos que desarrollaron COVID persistente [271]. Según se creía hasta el momento aquellos con mayor duración de la enfermedad

no conseguirían volver a sus niveles de AF previos, pero se halló una falta de asociación entre la duración del episodio agudo de COVID-19 y los niveles de AF e independencia [272].

También encontramos en nuestros resultados un empeoramiento mayor en la CV en los pacientes que fueron diagnosticados de COVID persistente. Manteniéndose el nivel de CV en los pacientes que solo tuvieron infección aguda. De la misma forma, en el estudio de Malik et al. [273], más de la mitad de los participantes que habían desarrollado COVID persistente tenían peores puntuaciones en CV. Estos pacientes refieren dolor, molestias, alteraciones en la movilidad, problemas generales de salud y/o problemas relacionados con sus actividades habituales o autocuidado [274]. Otros estudios informan también de que el COVID persistente tiene como resultado una mala CV, que puede estar relacionada u ocasionada con un síndrome de estrés postraumático [275–278]. Aunque lo más probable es que las propias consecuencias que se derivan de esta enfermedad puedan reducir la CV de quien la padece [279,280]. Aunque, al contrario que en nuestros hallazgos, Narayan Poudel et al. [281] llegan a la conclusión de que la infección aguda por COVID-19 puede tener un mayor impacto sobre la CV que el COVID persistente.

En cuanto a la fatiga, cabe mencionar la especial preocupación existente, dado que según la literatura más del 40% de las personas demuestra síntomas hasta un año después de la infección aguda, y 1 de cada 4 personas cumple los criterios de SFC en ese momento [145,282]. En nuestros resultados se observa que la severidad de la fatiga ha sufrido un empeoramiento considerable en aquellos pacientes con COVID persistente, cumpliendo los criterios de SFC en el 92,4% de los casos. Otro estudio también encuentra SFC en más de la mitad de su muestra, con una carga significativa de fatiga en una mediana de 10 semanas de seguimiento [282]. La fatiga además no es solo extremadamente frecuente entre los casos de COVID persistente, sino que su gravedad y persistencia puede alterar la vida del paciente [283]. Aunque actualmente no se tiene conocimiento evidenciado acerca del tratamiento de la fatiga en estos pacientes, la rehabilitación pulmonar puede suponer la piedra angular del tratamiento [145,283].

La funcionalidad, nivel de AF y severidad de la fatiga también han mostrado una correlación muy significativa con la CV. Lo que implica que los pacientes con COVID-19 con una limitación más severa, menor nivel de AF y una mayor severidad de la fatiga, han experimentado una disminución también mayor en su CV. Sin embargo, a pesar de

tener una relación significativa, solo el estado funcional de la persona ha resultado ser una variable predictora de la CV. De acuerdo, a nuestros resultados Maeg et al. [284] también demuestran en su estudio que existe una relación entre la fatiga, la reducción de la función o el aumento de la discapacidad y la reducción en la CV.

El COVID persistente, por tanto, puede provocar una discapacidad a partir de sus síntomas, que altera la funcionalidad hasta el punto en que resulta incapacitante para la realización de tareas habituales [285]. En España, más del 70% de los pacientes diagnosticados de COVID persistente tiene limitaciones que incapacitan en la realización de las AVD's. Esta discapacidad influyó de forma significativa en su CV [286]. De esto se deduce la necesidad de recuperar la CV, y para ello se ha visto que el ejercicio proporciona una mejora significativa en cuanto a la tolerancia al dolor y al movimiento, optimizando la función física y recuperación de la autonomía en las AVD's. Además, tiene repercusiones positivas sobre la salud psicológica que podría resultar una estrategia más de afrontamiento y ayudar a superar el reto de la salud, influyendo de forma directa sobre su CV [285,287,288].

La inactividad física y el sedentarismo además son factores considerados de riesgo para la salud y la reducción de la CV [289]. Por ello, resulta una prioridad establecer programas de rehabilitación para prevenir las consecuencias secundarias de la inactividad física [116,272,290]. Sin embargo, los síntomas asociados al COVID persistente están planteando retos importantes para la publicación de unas recomendaciones precisas sobre AF en estas personas [185].

6.5 Limitaciones del estudio

La tesis muestra una perspectiva global de las características y todo el contexto que rodea el COVID persistente, así como sus consecuencias en la vida diaria de los pacientes que lo padecen; aunque la evidencia debe de seguir en continua actualización. Es necesario que los hallazgos encontrados en la presente tesis sean interpretados en el contexto de sus limitaciones.

El tipo de encuestas utilizadas en los estudios puede introducir sesgos metodológicos, y de selección al haberse llevado a cabo de forma autoadministrada. Además, existe un posible sesgo de información ya que ésta provino de los propios participantes y no fue contrastada o confirmada con un médico, por lo que los resultados deben interpretarse con precaución.

Además, aunque existe evidencia sobre los predictores del COVID persistente en conjunto, la evidencia sobre los predictores de cada uno de los síntomas es muy escasa. De la misma forma, apenas existe información sobre las características del COVID persistente en el personal sanitario, ni sobre las características teniendo en cuenta el sexo y la edad de los pacientes; por lo que se ha tenido una gran dificultad a la hora de contrastar los resultados obtenidos con otros estudios similares.

Cabe señalar la necesidad de realizar más investigaciones para establecer la causalidad de las consecuencias del COVID persistente y su impacto en la vida diaria. Además, el análisis de las consecuencias del COVID persistente sobre la funcionalidad y la CV de los pacientes se realizó únicamente en una comunidad autónoma, lo que puede ser considerado una limitación a la hora de extrapolar los resultados a la población general, y sería necesario ampliar la muestra y ampliar la zona geográfica, abarcando además distintas áreas urbanas y rurales. Es por ello que la validez externa del estudio puede ser limitada debido a los sesgos. Se observa, así mismo, la necesidad de seguir investigando en esta línea, ya que, en general, se han encontrado escasos estudios al respecto.

Estas limitaciones deben de tenerse en cuenta, ya que pueden haber influido en los resultados del estudio y producir una reducción en la representatividad de los mismos.

6.6 Implicaciones prácticas y futuras líneas de investigación

Los hallazgos de esta tesis podrían suponer un avance en el conocimiento de las características tanto del COVID-19 como del COVID persistente, además de las consecuencias a nivel físico, mental, social y personal, y sus implicaciones derivadas. Como punto fuerte de la investigación, es importante remarcar el carácter multicéntrico y la participación tanto de la población general como de los profesionales sanitarios de todo el ámbito nacional y del SNS. Por otro lado, la muestra total del estudio es un aspecto reseñable ya que la investigación ha contado con un total de 2.349 participantes entre población general y profesionales sanitarios de AP; siendo estos últimos un punto muy fuerte, ya que suponen el 63,4% (1.490 participantes) del total de la muestra. Lo que supone una muestra bastante amplia, teniendo en cuenta, los pocos estudios existentes acerca del COVID-19 y COVID persistente en el personal sanitario de AP.

Además, se pudieron establecer inferencias de causalidad entre algunos factores predictores como el ingreso hospitalario, el ingreso en UCI, la presencia de neumonía y vacunación, de los diversos síntomas de COVID persistente. También se ha obtenido información importante acerca de las características clínicas y epidemiológicas teniendo en cuenta sexo y el grupo de edad de los pacientes. De la misma forma, se ha obtenido información que representa datos relevantes para la investigación de los síntomas y/o complicaciones asociadas o derivadas del COVID-19 y COVID persistente en el personal sanitario, y que, por tanto, son de gran valor para la continua y futura investigación de esta enfermedad, así como para los próximos diseños de estudios y protocolos de investigación sobre esta nueva condición. Resultando estos datos de un valor importante para la detección, diagnóstico y tratamiento individualizado de los pacientes con COVID-19 persistente en función de sus características.

También, es importante señalar y tener en cuenta las patologías previas de los pacientes y las que se desarrollan a raíz de la infección, como las alteraciones a nivel psicológico y neurológico. En cuanto a las patologías previas del personal sanitario, es importante señalar aquellas que se desarrollaron a partir de la infección y las patologías previas que propician el desarrollo del COVID persistente para establecer programas de prevención y/o tratamiento multidisciplinar con el objetivo de mejorar la CV y el nivel de bienestar de toda la población.

Así mismo, al identificar los principales síntomas, los de mayor prevalencia y los que provocan una mayor incapacidad funcional, se abre una vía para continuar con la investigación y el estudio acerca del desarrollo de tratamientos preventivos, y la identificación de síntomas de forma precoz y, así poder planificar intervenciones para su recuperación, mediante eficaces tratamientos médicos y rehabilitadores. Sin embargo, la escasez de estudios similares es un punto fuerte a tener en cuenta en esta tesis, y es conveniente seguir profundizando en esta línea de investigación.

Los hallazgos actuales ponen de manifiesto la necesidad urgente de la creación de estrategias específicas para el abordaje del COVID persistente, y vías de apoyo a los pacientes, que permitan recuperar la CV anterior al COVID-19 [291,292]. De acuerdo a nuestros resultados también se observa la necesidad de abordar este profundo impacto físico, funcional y de la CV mediante recomendaciones adaptadas al estado clínico de cada persona. La afectación multisistémica y a todos los niveles biopsicosociales derivada de este virus radica en la necesidad de abordajes multidisciplinarios a través de diferentes profesionales, como Terapeutas Ocupacionales (TO), Fisioterapeutas, Psicólogos o profesionales de la actividad física y el deporte (CAFYD) entre otros. Se destaca en este caso, la rehabilitación física y cognitiva para abordar los déficits causados como consecuencia de la infección por COVID-19 [283,293].

Se remarca la importancia de seguir realizando estudios que tracen una correcta trayectoria hacia la recuperación de los pacientes con COVID persistente, esbozando hasta qué punto los efectos crónicos de esta afección afectan a la salud, bienestar y CV de la población.

7. CONCLUSIONES

7.1 Ingreso hospitalario y vacunación como factores predictores de síntomas persistentes de COVID-19

- El ingreso hospitalario, el ingreso en UCI y los antecedentes de neumonía son predictores de algunos síntomas de COVID persistente.
 - La hospitalización es un factor de riesgo de fatiga, parestesias, neumonía, pérdida de memoria, falta de concentración, disnea, afonía, dolor torácico, disfunción eréctil y HTA.
 - El ingreso en UCI ha resultado ser un factor protector de cefalea, trastornos menstruales y caída del cabello; y factor de riesgo para la disfunción eréctil.
 - La vacunación es un factor protector de fatiga, parestesias, tos, dolor articular congestión nasal caída del cabello y síntomas respiratorios entre otros.

7.2 Sintomatología de COVID persistente y factores asociados en pacientes de atención primaria: el estudio EPICOVID-AP21

- Existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de COVID persistente en cuanto al sexo, remarcándose su preferencia por el sexo femenino.
- Se ha observado una gran frecuencia y persistencia de cansancio y fatiga en la población, tras la infección por COVID-19; resultando estos síntomas incapacitantes en la mayoría de los casos.
- Existen diferencias estadísticamente significativas en la frecuencia de síntomas persistentes según el grupo de edad.
- No existen diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de síntomas persistente según el sexo, excepto en la fiebre para mujeres y dolor torácico para hombres.
- No existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de neumonía tras la infección por COVID-19 según edad y sexo.
- No existen diferencias estadísticamente significativas respecto al ingreso en hospital o UCI según edad y sexo.
- Existen diferencias estadísticamente significativas en la afectación de algunos sistemas según la edad.

- No existen diferencias estadísticamente significativas en la afectación de algunos sistemas según el sexo.
- No existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de patología previa según edad (excepto en caso de enfermedades autoinmunes) y sexo.
- Los trastornos de ansiedad, sobrepeso y obesidad fueron los problemas de salud más frecuentes encontrados entre los afectados por COVID-19.
- No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los tratamientos farmacológicos seguidos por los pacientes según edad y sexo.

7.3 Perfil clínico y epidemiológico del personal sanitario con infección por COVID-19 y COVID persistente

- Existen diferencias estadísticamente significativas en la presencia de COVID persistente en personal sanitario en cuanto al sexo, remarcándose su preferencia por el sexo femenino.
- Se ha observado una gran presencia de cansancio y fatiga en este grupo de población.
- No existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la sintomatología según la edad.
- Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al promedio de síntomas o signos clínicos según el grupo, siendo el grupo con COVID persistente los que presentan mayor promedio de síntomas.
- Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al cansancio, dolor de cabeza, dolor muscular o articular y disnea, siendo más frecuente en pacientes con COVID persistente.
- Existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto al promedio de patologías que manifestaron los pacientes, siendo superior en el grupo con COVID persistente.

7.4 Funcionalidad, actividad física, fatiga y calidad de vida en pacientes con infección aguda por COVID-19 y COVID persistente

- Se han demostrado correlaciones muy significativas entre el grupo con COVID-19 agudo y COVID persistente respecto al estado funcional, nivel de AF, CV y fatiga.
 - Se ha observado una limitación funcional severa mayor en el grupo con COVID persistente.
 - Los pacientes con COVID persistente presentan una AF baja en comparación a aquellos con infección aguda, y habiendo empeorado su nivel de AF respecto al estado previo de infección.
 - La CV ha empeorado bastante en el grupo con COVID persistente en comparación al grupo de COVID-19 agudo en el que se ha mantenido.
 - La severidad de la fatiga ha empeorado mucho en el grupo con COVID persistente, cumpliendo los criterios de SFC en la mayoría de los casos.
- Se han observado correlaciones muy significativas entre el estado funcional, AF actual y la modificación de la severidad de la fatiga con respecto a la CV.
 - Los pacientes con limitaciones funcionales severas expresaban peores resultados en CV.
 - Los pacientes que han empeorado su nivel de fatiga han demostrado una peor CV.
- El estado funcional de los pacientes con COVID-19 es un predictor de la CV en estos pacientes.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization (WHO). Coronavirus [Internet]. [cited 2023 Feb 19]. Available from: https://www.who.int/es/health-topics/coronavirus#tab=tab_1
2. Umakanthan S, Sahu P, Ranade A V., Bukelo MM, Rao JS, Abrahao-Machado LF, et al. Origin, transmission, diagnosis and management of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Postgraduate medical journal*. 2020;96(1142):753–8.
3. Ren LL, Wang YM, Wu ZQ, Xiang ZC, Guo L, Xu T, et al. Identification of a novel coronavirus causing severe pneumonia in human: a descriptive study. *Chinese medical journal*. 2020;133(9):1015–24.
4. Majumder J, Minko T. Recent Developments on Therapeutic and Diagnostic Approaches for COVID-19. *The AAPS journal*. 2021;23(1).
5. Ministerio de Sanidad [Internet]. Ministerio de Sanidad. 2022. Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm>
6. Consilium. COVID-19: respuesta de la UE en el ámbito de la salud pública [Internet]. Consejo Europeo. 2022. Available from: <https://www.consilium.europa.eu/es/policias/coronavirus/covid-19-public-health/>
7. Zhang YZ, Holmes EC. A Genomic Perspective on the Origin and Emergence of SARS-CoV-2. *Cell*. 2020;181(2):223–7.
8. Lam TTY, Jia N, Zhang YW, Shum MHH, Jiang JF, Zhu HC, et al. Identifying SARS-CoV-2-related coronaviruses in Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):282–5.
9. Xiao K, Zhai J, Feng Y, Zhou N, Zhang X, Zou JJ, et al. Isolation of SARS-CoV-2-related coronavirus from Malayan pangolins. *Nature*. 2020;583(7815):286–9.
10. Wong MC, Javornik Cregeen SJ, Ajami NJ, Petrosino JF. Evidence of recombination in coronaviruses implicating pangolin origins of nCoV-2019. *bioRxiv* . 2020.
11. WHO. WHO-convened global study of origins of SARS-CoV-2: China Part [Internet]. 2021 [cited 2023 Apr 14]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>

12. Fisher D, Reilly A, Kang A, Zheng E, Cook AR, Anderson DE. Seeding of outbreaks of COVID-19 by contaminated fresh and frozen food. *bioRxiv*. 2020.
13. Andersen KG, Rambaut A, Lipkin WI, Holmes EC, Garry RF. The proximal origin of SARS-CoV-2. *Nature Medicine* . 2020;26(4):450–2.
14. Gralton J, Tovey E, McLaws ML, Rawlinson WD. The role of particle size in aerosolised pathogen transmission: a review. *The Journal of infection*. 2011;62(1):1–13.
15. Menchén DA, Vázquez JB, Allende JMB, García GH. Viral pneumonia. COVID-19 pneumonia. *Medicine*. 2022;13(55):3224–34.
16. Singer A, Wray R. Detection and Survival of SARS-coronavirus in Human Stool, Urine, Wastewater and Sludge. 2020.
17. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020;324(8):782–93.
18. Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R. Origin, structural characteristics, prevention measures, diagnosis and potential drugs to prevent and COVID-19. *Medwave*. 2020;20(8):e8037.
19. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science*. 2020;368(6493):860–8.
20. Lotfi M, Hamblin MR, Rezaei N. COVID-19: Transmission, prevention, and potential therapeutic opportunities. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2020;508:254–66.
21. Johnson GR, Morawska L, Ristovski ZD, Hargreaves M, Mengersen K, Chao CYH, et al. Modality of human expired aerosol size distributions. *Journal of Aerosol Science*. 2011;42(12):839–51.
22. Ministerio de Sanidad. Información científica-técnica. Transmisión de SARS-CoV-2. Actualización, 7 de mayo 2021. 2021.
23. Zeng L, Xia S, Yuan W, Yan K, Xiao F, Shao J, et al. Neonatal Early-Onset

- Infection With SARS-CoV-2 in 33 Neonates Born to Mothers With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA pediatrics*. 2020;174(7):722–5.
24. WHO. Transmission of SARS-CoV-2: implications for infection prevention precautions [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/transmission-of-sars-cov-2-implications-for-infection-prevention-precautions>
 25. WHO. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. 2020 [cited 2023 Apr 14]. Available from: [https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-\(covid-19\)](https://www.who.int/publications/i/item/report-of-the-who-china-joint-mission-on-coronavirus-disease-2019-(covid-19))
 26. Nishiura H. Backcalculating the Incidence of Infection with COVID-19 on the Diamond Princess. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(3).
 27. Nishiura H, Jung SM, Linton NM, Kinoshita R, Yang Y, Hayashi K, et al. The Extent of Transmission of Novel Coronavirus in Wuhan, China, 2020. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(2).
 28. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19). *StatPearls*. 2022.
 29. Anderson RM, Heesterbeek H, Klinkenberg D, Hollingsworth TD. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic? *Lancet*. 2020;395(10228):931–4.
 30. Ministerio de Sanidad. Información científico-técnica. Parametros epidemiológicos. 2022.
 31. Akkız H. The Biological Functions and Clinical Significance of SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Frontiers in medicine*. 2022;9.
 32. Xiao H, Zhang Y, Kong D, Li S, Yang N. Social Capital and Sleep Quality in Individuals Who Self-Isolated for 14 Days During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in January 2020 in China. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2020;26.
 33. López-Bueno R, Calatayud J, Casaña J, Casajús JA, Smith L, Tully MA, et al. COVID-19 Confinement and Health Risk Behaviors in Spain. *Frontiers in*

- Psychology. 2020;11:1426.
34. Hawryluck L, Gold WL, Robinson S, Pogorski S, Galea S, Styra R. SARS Control and Psychological Effects of Quarantine, Toronto, Canada. *Emerging Infectious Diseases*. 2004;10(7):1206.
 35. Ochoa-Díaz D, Mendoza-Olazarán S, Zarate X, Casillas-Vega N. Meta-analysis of diagnostic tests for the detection of COVID-19. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2021;58:182–8.
 36. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nature medicine*. 2022;28(8):1706–14.
 37. García JMM, Izquierdo JA, Pérez MIG. COVID-19 en España, ¿cómo hemos llegado hasta aquí? *Atención Primaria*. 2020;52(10):676–9.
 38. Raveendran A V., Jayadevan R. Reverse quarantine and COVID-19. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(5):1323–5.
 39. Alfaro-Martínez JJ, Solís García del Pozo J, Quílez Toboso RP, García Blasco L, Rosa Felipe C. Estudio de la incidencia de COVID-19 en España y su relación geográfica provincial. *Journal of Healthcare Quality Research*. 2023.
 40. Renave. Informe nº 166. Situación de COVID-19 en España. 2023.
 41. Información estadística para el análisis del impacto de la crisis COVID-19 [Internet]. [cited 2023 Mar 10]. Available from: https://www.ine.es/covid/covid_inicio.htm
 42. Frutos-Reoyo EJ, Cantalapiedra-Puentes E, González-Rebollo AM. Rehabilitación domiciliaria en el paciente con COVID-19. *Rehabilitación*. 2021;55(2):83–5.
 43. World Health Organization (WHO). Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. [cited 2023 Mar 9]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-covid-19>
 44. Ministerio de Sanidad, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. 2021.

45. Cómo se propaga el coronavirus | CDC [Internet]. [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/how-covid-spreads.html>
46. Martínez IP, de Torres LAP, Lama JG, García CJ, Montero RS, Garrido FR. Características clínico-epidemiológicas de la infección por el virus SARS-CoV-2 en médicos de familia: un estudio de casos y controles. *Atencion Primaria*. 2021;53(3):101956.
47. Pérula de Torres LÁ, González-Lama J, Jiménez García C, Sánchez Montero R, Rider Garrido F, Ortega López Y, et al. Frequency and predictive validity of olfactory and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection. *Medicina clinica*. 2021;156(12):595–601.
48. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374.
49. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2021;114(9):428–42.
50. van Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen PLBJ, van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Family practice*. 2022;39(1):159–67.
51. Ninchriz-Becerra E, Soriano-Reixach MM, Mayo-Yáñez M, Calvo-Henríquez C, Martínez-Ruiz de Apodaca P, Saga-Gutiérrez C, et al. Evaluación subjetiva de las alteraciones del olfato y del gusto en pacientes con afectación leve por COVID-19 en España. *Medicina Clinica*. 2021;156(2):61.
52. Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application. *Annals of Internal Medicine*. 2020;172(9):577–82.
53. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054–62.

54. Richardson ET. Pandemicity, COVID-19 and the limits of public health 'science'. *BMJ Global Health*. 2020;5(4):e002571.
55. Li J, Huang DQ, Zou B, Yang H, Hui WZ, Rui F, et al. Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *Journal of medical virology*. 2021;93(3):1449–58.
56. Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, Yatskar L, Harari R, Shah B, et al. ST-Segment Elevation in Patients with Covid-19 - A Case Series. *The New England journal of medicine*. 2020;382(25):2478–80.
57. Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache*. 2020;60(7):1415–21.
58. Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2020;369.
59. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708–20.
60. Llana T, Mendez M, Garcés-Arilla S, Hidalgo V, Mendez-Lopez M, Juan MC. Association between olfactory dysfunction and mood disturbances with objective and subjective cognitive deficits in long-COVID. *Frontiers in Psychology*. 2023;14:269.
61. Doty RL. Olfactory dysfunction in COVID-19: pathology and long-term implications for brain health. *Trends in Molecular Medicine*. 2022;28(9):781–94.
62. Frosolini A, Parrino D, Fabbris C, Fantin F, Inches I, Invitto S, et al. Magnetic Resonance Imaging Confirmed Olfactory Bulb Reduction in Long COVID-19: Literature Review and Case Series. *Brain Sciences* . 2022;12(4):430.
63. Nguyen H, Albayay J, Höchenberger R, Bhutani S, Boesveldt S, Busch NA, et al. Covid-19 affects taste independently of smell: results from a combined chemosensory home test and online survey from a global cohort (N=10,953). *medRxiv : the preprint server for health sciences*. 2023.

64. Chen J, Mi B, Yan M, Wang Y, Zhu K, Yu C, et al. The effects of comorbidities on the change of taste and smell in COVID-19 patients. *Laryngoscope investigative otolaryngology*. 2023;8(1):25–33.
65. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Revista de Neurologia*. 2021;72(11):384–96.
66. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *The lancet Psychiatry*. 2020;7(7):611–27.
67. Ramírez P, Gordón M, Martín-Cerezuela M, Villarreal E, Sancho E, Padrós M, et al. Acute respiratory distress syndrome due to COVID-19. Clinical and prognostic features from a medical Critical Care Unit in Valencia, Spain. *Medicina intensiva*. 2021;45(1):27–34.
68. Escribano-Santana I, Martínez-Gimeno ML, Herráiz-Bermejo L. Tratamientos coadyuvantes a la ventilación mecánica invasiva en el manejo del síndrome de distrés respiratorio agudo secundario a covid-19. *Enfermería Intensiva*. 2022.
69. Ministerio de Sanidad. Información científica-técnica. COVID-19 en distintos entornos y grupos de personas. 2021.
70. Vila Muntadas M, Agustí Sunyer I, Agustí Garcia-Navarro A. COVID-19 diagnostic tests: importance of the clinical context. *Medicina clinica*. 2021;157(4):185–90.
71. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *The Journal of infectious diseases*. 2022.
72. Cortés Rubio JA, Costa Zamora MP, Canals Aracil M, Pulgar Feio M, Mata Martínez A, Carrasco Munera A. Evaluation of the diagnostic test for rapid detection of covid-19 antigen (Panbio Covid rapid test) in primary care. *Semergen*. 2021;47(8):508–14.
73. González-Melado FJ, Di Pietro ML. The vaccine against COVID-19 and institutional trust. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica (English ed)*.

- 2020;39(10):510–5.
74. Picazo JJ. Vaccine against COVID-19. *Revista española de quimioterapia: publicación oficial de la Sociedad Española de Quimioterapia*. 2021;34(6):569–98.
 75. Ministerio de Sanidad. *Gestión integral de la vacunación COVID-19*. 2023.
 76. WHO. The different types of COVID-19 vaccines [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://www.who.int/news-room/feature-stories/detail/the-race-for-a-covid-19-vaccine-explained>
 77. Gnanenthiran SR, Limaye S. COVID-19 mRNA vaccines and myopericarditis. *Internal medicine journal*. 2023;53(2):172–7.
 78. Centers for Disease Control and Prevention. Understanding How COVID-19 Vaccines Work [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/how-they-work.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvaccines%2Fdifferent-vaccines%2Fmrna.html
 79. Francis AI, Ghany S, Gilkes T, Umakanthan S. Review of COVID-19 vaccine subtypes, efficacy and geographical distributions. *Postgraduate medical journal*. 2022;98(1159):389–94.
 80. Ciotti M, Ciccozzi M, Pieri M, Bernardini S. The COVID-19 pandemic: viral variants and vaccine efficacy. *Critical reviews in clinical laboratory sciences*. 2022;59(1):66–75.
 81. Centers for Disease Control and Prevention. Overview of COVID-19 Vaccines [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/different-vaccines/overview-COVID-19-vaccines.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fcoronavirus%2F2019-ncov%2Fvaccines%2Fnovavax.html
 82. Fernández Cerezo A, González B, Izquierdo Peinado M, Moral Benito E. El impacto económico del COVID-19 en las empresas españolas según la Encuesta del Banco de España sobre la Actividad Empresarial (EBAE). Madrid: Banco de

- España: Banco de España; 2021.
83. Información básica sobre la COVID-19 [Internet]. [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19>
 84. Coronavirus: España registra un exceso de 70.717 muertes [Internet]. [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://www.redaccionmedica.com/secciones/sanidad-hoy/coronavirus-espana-exceso-70717-muertes-respecto-2019-6257>
 85. Núñez-Cortés R, Leyton-Quezada F, Pino MB, Costa MC, Torres-Castro R. Physical and emotional sequelae after hospitalization for COVID-19. *Revista medica de Chile*. 2021;149(7):1031–5.
 86. Peramo-Álvarez FP, López-Zúñiga MÁ, López-Ruz MÁ. Medical sequels of COVID-19. *Medicina clinica*. 2021;157(8):388–94.
 87. Menéndez R, Ceccato A, Martín-Loeches I, Motos A, Barbé F, Peces-Barba G, et al. Evaluation of Respiratory Sequelae in Patients With COVID-19, Where we are and Where we are Going. *CIBERESUCICOVID and RECOVID Studies to Compare Patients Admitted to ICU vs Conventional Ward*. *Archivos de bronconeumologia*. 2022;58(2).
 88. Blake H, Bermingham F, Johnson G, Tabner A. Mitigating the Psychological Impact of COVID-19 on Healthcare Workers: A Digital Learning Package. *International Journal of Environmental Research and Public Health* . 2020;17(9):2997.
 89. Dosil Santamaría M, Ozamiz-Etxebarria N, Redondo Rodríguez I, Jaureguizar Alboniga-Mayor J, Picaza Gorrotxategi M. Psychological impact of COVID-19 on a sample of Spanish health professionals. *Revista de psiquiatria y salud mental*. 2021;14(2):106–12.
 90. Rodríguez-Fernández P, González-Santos J, Santamaría-Peláez M, Soto-Cámara R, Sánchez-González E, González-Bernal JJ. Psychological Effects of Home Confinement and Social Distancing Derived from COVID-19 in the General Population—A Systematic Review. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(12):6528.

91. Centros para el control y la prevención de Enfermedades. Afecciones persistentes al COVID-19 y afecciones posteriores al COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
92. Orrù G, Bertelloni D, Diolaiuti F, Mucci F, Di Giuseppe M, Biella M, et al. Long-COVID Syndrome? A Study on the Persistence of Neurological, Psychological and Physiological Symptoms. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2021;9(5).
93. Soriano J, Murthy S, Marshall J, Relan P, Diaz J. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. WHO. 2021.
94. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19 [Internet]. [cited 2023 Apr 11]. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
95. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet Infectious diseases*. 2022;22(4):e102–7.
96. Afecciones persistentes al COVID-19 y afecciones posteriores al COVID-19 | CDC [Internet]. [cited 2023 Apr 11]. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
97. McCorkell L, Assaf GS, Davis HE, Wei H, Akrami A. Patient-led research collaborative: Embedding patients in the Long COVID narrative. *Pain Reports*. 2021;6(1).
98. Romero-Rodríguez E, Perula-de-Torres LÁ, González-Lama J, Castro-Jiménez RÁ, Jiménez-García C, Priego-Pérez C, et al. Long COVID Symptomatology and Associated Factors in Primary Care Patients: The EPICOVID-AP21 Study. *Healthcare*. 2023;11(2):218.
99. Jimeno-Almazán A, Pallarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(10).

100. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications - Office for National Statistics [Internet]. [cited 2023 Jan 25]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>
101. The PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2022;10(8):761–75.
102. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). Guía clínica para la atención al paciente LONG COVID/COVID persistente. 2021.
103. Manejo de los efectos a largo plazo de Covid-19: Resumen de NICE, SIGN, y directriz rápida RCGP [Internet]. [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://smibamedicina.wordpress.com/2021/07/08/manejo-de-los-efectos-a-largo-plazo-de-covid-19-resumen-de-nice-sign-y-directriz-rapida-rcgp/>
104. Encuesta COVID-19 persistente. SEMG. 2020.
105. Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB, Nissen J, Cantwell L, Schwinn M, et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Scientific reports*. 2021;11(1):1–11.
106. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*. 2021;27(4):626–31.
107. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *The Lancet Regional Health-Europe*. 2021;6:100122.
108. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Encuesta COVID-19 Persistente. 2021.
109. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*. 2021;27(4):601–15.
110. Honigsbaum M, Krishnan L. Taking pandemic sequelae seriously: from the Russian influenza to COVID-19 long-haulers. *Lancet*. 2020;396(10260):1389–91.

111. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020.
112. Meeting the challenge of long COVID. *Nature Medicine* 2020 26:12. 2020;26(12):1803–1803.
113. Fernández-de-las-Peñas, C, Pellicer-Valero OJ, Navarro-Pardo, Esperanza, Palacios-Ceña, Domingo, Florencio LL, Guijarro, Carlos, Martín-Guerrero JD. Symptoms Experienced at the Acute Phase of SARS-CoV-2 Infection as Risk Factor of Long-term Post-COVID Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *International journal of infectious diseases*. 2022.
114. Fernández-de-las-Peñas C, Martín-Guerrero JD, Florencio LL, Navarro-Pardo E, Rodríguez-Jiménez J, Torres-Macho J, et al. Clustering analysis reveals different profiles associating long-term post-COVID symptoms, COVID-19 symptoms at hospital admission and previous medical co-morbidities in previously hospitalized COVID-19 survivors. *Infection*. 2022;1:1–9.
115. Fernández-De-las-peñas C, Martín-Guerrero JD, Pellicer-Valero ÓJ, Navarro-Pardo E, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. Female Sex Is a Risk Factor Associated with Long-Term Post-COVID Related-Symptoms but Not with COVID-19 Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(2).
116. Tleyjeh IM, Saddik B, Ramakrishnan RK, AlSwaidan N, AlAnazi A, Alhazmi D, et al. Long term predictors of breathlessness, exercise intolerance, chronic fatigue and well-being in hospitalized patients with COVID-19: A cohort study with 4 months median follow-up. *Journal of infection and public health*. 2022;15(1):21–8.
117. Romero-Rodríguez E, Pérula-de Torres LÁ, Castro-Jiménez R, González-Lama J, Jiménez-García C, González-Bernal JJ, et al. Hospital admission and vaccination as predictive factors of long COVID-19 symptoms. *Frontiers in medicine*. 2022;9.
118. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ* 372: n693. 2021.

119. 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):1239–42.
120. Daitch V, Yelin D, Awwad M, Guaraldi G, Milić J, Mussini C, et al. Characteristics of long COVID among older adults: a cross-sectional study. *International journal of infectious diseases* . 2022.
121. Carson G, Sigfrid L, Olliaro P, Norton A, Paparella G, Matulevics R, et al. Research priorities for Long Covid: refined through an international multi-stakeholder forum. *BMC Medicine*. 2021;19(1):1–4.
122. RENAVE EC-19. Análisis de los casos de COVID-19 en personal sanitario notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España. Informe a 29 de mayo de 2020. 2020.
123. Suárez-García I, Martínez de Aramayona López MJ, Sáez Vicente A, Lobo Abascal P. SARS-CoV-2 infection among healthcare workers in a hospital in Madrid, Spain. *The Journal of Hospital Infection*. 2020;106(2):357.
124. Garcia-Basteiro AL, Moncunill G, Tortajada M, Vidal M, Guinovart C, Jiménez A, et al. Seroprevalence of antibodies against SARS-CoV-2 among health care workers in a large Spanish reference hospital. *Nature communications*. 2020;11(1).
125. Gaber TAZK, Ashish A, Unsworth A. Persistent post-covid symptoms in healthcare workers. *Occupational medicine (Oxford, England)*. 2021;71(3):144–6.
126. Strahm C, Seneghini M, Güsewell S, Egger T, Leal-Neto O, Brucher A, et al. Symptoms Compatible With Long Coronavirus Disease (COVID) in Healthcare Workers With and Without Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection-Results of a Prospective Multicenter Cohort. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2022;75(1):E1011–9.
127. Mendola M, Leoni M, Cozzi Y, Manzari A, Tonelli F, Metruccio F, et al. Long-term COVID symptoms, work ability and fitness to work in healthcare workers hospitalized for Sars-CoV-2 infection. *La Medicina del lavoro*. 2022;113(5).

128. Yelin D, Margalit I, Nehme M, Bordas-Martínez J, Pistelli F, Yahav D, et al. Patterns of Long COVID Symptoms: A Multi-Center Cross Sectional Study. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(4).
129. Pérez-González A, Araújo-Ameijeiras A, Fernández-Villar A, Crespo M, Poveda E, Cabrera JJ, et al. Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study. *Scientific reports*. 2022;12(1).
130. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19 [Internet]. 2021. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
131. Una definición de caso clínico de afección pos-COVID-19 por el proceso de consenso Delphi 6 de octubre de 2021 [Internet]. [cited 2023 Mar 13]. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349926>
132. Raveendran A V, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: an overview. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2021;15(3):869–75.
133. Ministerio de Sanidad. Manejo en atención primaria y domiciliaria del Covid-19 [Internet]. 2020. Available from: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Manejo_primaria.pdf
134. Mahmud R, Rahman MM, Rassel MA, Monayem FB, Sayeed SKJB, Islam MS, et al. Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PloS one*. 2021;16(4).
135. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;18(6):997–1003.
136. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases.

- Nature reviews Neurology. 2017;13(11):662–75.
137. Karlsson AC, Humbert M, Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. *Science immunology*. 2020;5(53).
138. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC neurology*. 2011;11.
139. Bansal R, Gubbi S, Koch CA. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: An endocrine perspective. *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2022;27.
140. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines*. 2021;9(5).
141. Meys R, Delbressine JM, Goërtz YMJ, Vaes AW, Machado FVC, Van Herck M, et al. Generic and Respiratory-Specific Quality of Life in Non-Hospitalized Patients with COVID-19. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(12):1–11.
142. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76(4):399–401.
143. Belli S, Balbi B, Prince I, Cattaneo D, Masocco F, Zaccaria S, et al. Low physical functioning and impaired performance of activities of daily life in COVID-19 patients who survived hospitalisation. *The European respiratory journal*. 2020;56(4).
144. Rooney S, Webster A, Paul L. Systematic Review of Changes and Recovery in Physical Function and Fitness After Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus Infection: Implications for COVID-19 Rehabilitation. *Physical Therapy*. 2020;100(10):1717–29.
145. Besnier F, Bérubé B, Malo J, Gagnon C, Grégoire CA, Juneau M, et al. Cardiopulmonary Rehabilitation in Long-COVID-19 Patients with Persistent Breathlessness and Fatigue: The COVID-Rehab Study. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(7).
146. Idorn M, thor Straten P. Exercise and cancer: from ‘healthy’ to ‘therapeutic’? *Cancer immunology, immunotherapy* : CII. 2017;66(5):667–71.

147. Bull FC, Al-Ansari SS, Biddle S, Borodulin K, Buman MP, Cardon G, et al. World Health Organization 2020 guidelines on physical activity and sedentary behaviour. *British journal of sports medicine*. 2020;54(24):1451–62.
148. Zhang H, Tong TK, Qiu W, Zhang X, Zhou S, Liu Y, et al. Comparable Effects of High-Intensity Interval Training and Prolonged Continuous Exercise Training on Abdominal Visceral Fat Reduction in Obese Young Women. *Journal of diabetes research*. 2017;2017.
149. Warburton DER, Bredin SSD. Health benefits of physical activity: a systematic review of current systematic reviews. *Current opinion in cardiology*. 2017;32(5):541–56.
150. Hibbing PR, Bassett DR, Coe DP, Lamunion SR, Crouter SE. Youth Metabolic Equivalents Differ Depending on Operational Definitions. *Medicine and science in sports and exercise*. 2020;52(8):1846–53.
151. Norton K, Norton L, Sadgrove D. Position statement on physical activity and exercise intensity terminology. *Journal of science and medicine in sport*. 2010;13(5):496–502.
152. Ainsworth B, Cahalin L, Buman M, Ross R. The current state of physical activity assessment tools. *Progress in cardiovascular diseases*. 2015;57(4):387–95.
153. Cámara Serrano MÁ de la. Validez y fiabilidad de instrumentos para la evaluación de la actividad física, el tiempo sedentario y la movilidad funcional en la población mayor. 2019.
154. Ekelund U, Steene-Johannessen J, Brown WJ, Fagerland MW, Owen N, Powell KE, et al. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet (London, England)*. 2016;388(10051):1302–10.
155. Leiva AM, Martínez MA, Cristi-Montero C, Salas C, Ramírez-Campillo R, Martínez XD, et al. El sedentarismo se asocia a un incremento de factores de riesgo cardiovascular y metabólicos independiente de los niveles de actividad física. *Revista médica de Chile*. 2017;145(4):458–67.

156. Arocha Rodulfo JI. Sedentary lifestyle a disease from xxi century. *Clinica e investigacion en arteriosclerosis : publicacion oficial de la Sociedad Espanola de Arteriosclerosis*. 2019;31(5):233–40.
157. Koutoukidis DA, Knobf MT, Lanceley A. Obesity, diet, physical activity, and health-related quality of life in endometrial cancer survivors. *Nutrition reviews*. 2015;73(6):399–408.
158. Snedden TR, Scerpella J, Kliethermes SA, Norman RS, Blyholder L, Sanfilippo J, et al. Sport and Physical Activity Level Impacts Health-Related Quality of Life Among Collegiate Students. *American journal of health promotion : AJHP*. 2019;33(5):675–82.
159. Edelmann D, Pfirrmann D, Heller S, Dietz P, Reichel JL, Werner AM, et al. Physical Activity and Sedentary Behavior in University Students–The Role of Gender, Age, Field of Study, Targeted Degree, and Study Semester. *Frontiers in Public Health*. 2022;10:1744.
160. Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1·9 million participants. *The Lancet Global health*. 2018;6(10):e1077–86.
161. Ministerio de Sanidad Consumo y Bientar Social. Encuesta Nacional de Salud. España: Gobierno de España; 2018.
162. López-Bueno R, Calatayud J, Andersen LL, Balsalobre-Fernández C, Casaña J, Casajús JA, et al. Immediate Impact of the COVID-19 Confinement on Physical Activity Levels in Spanish Adults. *Sustainability* 2020, Vol 12, Page 5708. 2020;12(14):5708.
163. Dwyer MJ, Pasini M, De Dominicis S, Righi E. Physical activity: Benefits and challenges during the COVID-19 pandemic. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2020;30(7):1291–4.
164. Delbressine JM, Machado FVC, Goërtz YMJ, Van Herck M, Meys R, Houben-Wilke S, et al. The impact of post-covid-19 syndrome on self-reported physical activity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*.

- 2021;18(11):6017.
165. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Network Open*. 2021;4(5):e2111417–e2111417.
 166. Muñoz-Corona C, Gutiérrez-Canales LG, Ortiz-Ledesma C, Martínez-Navarro LJ, Macías AE, Scavo-Montes DA, et al. Quality of life and persistence of COVID-19 symptoms 90 days after hospital discharge. *The Journal of International Medical Research*. 2022;50(7):1–17.
 167. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2022;94(1):253–62.
 168. Nandasena HMRKG, Pathirathna ML, Atapattu AMMP, Prasanga PTS. Quality of life of COVID 19 patients after discharge: Systematic review. *PloS one*. 2022;17(2).
 169. Ahmad I, Edin A, Granvik C, Kumm Persson L, Tevell S, Månsson E, et al. High prevalence of persistent symptoms and reduced health-related quality of life 6 months after COVID-19. *Frontiers in Public Health*. 2023;11:132.
 170. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022;28(5):657–66.
 171. WHO. ¿Cómo define la OMS la salud? [Internet]. [cited 2023 Apr 13]. Available from: <https://www.who.int/es/about/frequently-asked-questions>
 172. Pequeno NPF, Cabral NL de A, Marchioni DM, Lima SCVC, Lyra C de O. Quality of life assessment instruments for adults: a systematic review of population-based studies. *Health and quality of life outcomes*. 2020;18(1).
 173. Geraerds AJLM, Richardson A, Haagsma J, Derrett S, Polinder S. A systematic review of studies measuring health-related quality of life of general injury populations: update 2010-2018. *Health and quality of life outcomes*. 2020;18(1).

174. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer-Miralda G, Quintana JM, et al. El Cuestionario de Salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos por los investigadores de la Red-IRYSS*. *Gac Sanit.* 2005;19(2):135–50.
175. Tsuzuki S, Miyazato Y, Terada M, Morioka S, Ohmagari N, Beutels P. Impact of long-COVID on health-related quality of life in Japanese COVID-19 patients. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2022;20(1):1–9.
176. Shanbehzadeh S, Zanjari N, Yassin M, Yassin Z, Tavahomi M. Association between long COVID, functional activity, and health-related quality of life in older adults. *BMC geriatrics.* 2023;23(1).
177. Ojeda A, Calvo A, Cuñat T, Mellado-Artigas R, Comino-Trinidad O, Aliaga J, et al. Characteristics and influence on quality of life of new-onset pain in critical COVID-19 survivors. *European Journal of Pain.* 2022;26(3):680–94.
178. Hays RD, Reeve BB. Measurement and Modeling of Health-Related Quality of Life. *International Encyclopedia of Public Health.* 2008;241–52.
179. Brettschneider C, Leicht H, Bickel H, Dahlhaus A, Fuchs A, Gensichen J, et al. Relative Impact of Multimorbid Chronic Conditions on Health-Related Quality of Life – Results from the MultiCare Cohort Study. *PLOS ONE.* 2013;8(6):e66742.
180. Tajvar M, Arab M, Montazeri A. Determinants of health-related quality of life in elderly in Tehran, Iran. *BMC Public Health.* 2008;8(1):1–8.
181. Sitlinger A, Zafar SY. Health-Related Quality of Life: The Impact on Morbidity and Mortality. *Surgical oncology clinics of North America.* 2018;27(4):675–84.
182. Walle-Hansen MM, Ranhoff AH, Mellingsæter M, Wang-Hansen MS, Myrstad M. Health-related quality of life, functional decline, and long-term mortality in older patients following hospitalisation due to COVID-19. *BMC Geriatrics.* 2021;21(1):1–10.
183. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Network Open.* 2021;4(10):e2128568–e2128568.
184. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA,

- Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv : the preprint server for health sciences. 2021.
185. Humphreys H, Kilby L, Kudiersky N, Copeland R. Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study. *BMJ open*. 2021;11(3).
186. Office for National Statistics. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications [Internet]. Census 2021. 2021. Available from: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>
187. Global Burden of Disease Long COVID Collaborators, Hanson SW, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022;328(16):1604–15.
188. Lorca LA, Leão Ribeiro I, Torres-Castro R, Sacomori C, Rivera C. Propiedades psicométricas de la escala Post-COVID-19 Functional Status para adultos sobrevivientes de COVID-19. *Rehabilitacion*. 2022;56(4):337.
189. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Miranda Geelhoed JJ, Knauss S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *The European Respiratory Journal*. 2020;56(1).
190. Carrera Y, Carrera A, Formación Y. Cuestionario Internacional de actividad física (IPAQ). *Revista Enfermería del Trabajo*. 2017;7(2):49–54.
191. Martínez-Aldao D, Diz JC, Varela S, Ayán C. Analysis of the convergent validity of the Spanish short version of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (VREM) and the Spanish version of the International Physical Activity Questionnaire in elderly people (IPAQ-E). *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2019;42(2):147–57.
192. Vera-Villarroel P, Silva J, Celis-Atenas K, Pavez P. Evaluación del cuestionario SF-12: verificación de la utilidad de la escala salud mental. *Revista médica de Chile*. 2014;142(10):1275–83.
193. Ortís LC, Font GR, Mariné MO, Romero EP, Bassets MP, Herreros MV.

- Variabilidad de la frecuencia cardíaca como indicador de salud en el deporte: validación con un cuestionario de calidad de vida (SF-12). *Apunts: Medicina de l'esport*. 2008;62–9.
194. Bernal-Vargas L, Riveros-Munévar F, Vinaccia-Alpi S, Quiceno-Sierra J-M, Bernal-Vargas L, Riveros-Munévar F, et al. Estructura factorial y consistencia interna de la Escala de severidad de fatiga en población colombiana con enfermedades crónicas. *Enfermería Global*. 2017;16(46):37–49.
195. Krupp LB, Larocca NG, Muir Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*. 1989;46(10):1121–3.
196. Avellaneda Fernández A, Pérez Martín Á, Izquierdo Martínez M. Síndrome de fatiga crónica. Documento de consenso. *Atención Primaria*. 2009;41(10):529–31.
197. García-Abellán J, Padilla S, Fernández-González M, García JA, Agulló V, Andreo M, et al. Long-term clinical, virological and immunological outcomes in patients hospitalized for COVID-19: antibody response predicts long COVID. *medRxiv*. 2021;2021.03.08.21253124.
198. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nature reviews Microbiology*. 2023;21(3).
199. Ranucci M, Baryshnikova E, Anguissola M, Pugliese S, Ranucci L, Falco M, et al. The Very Long COVID: Persistence of Symptoms after 12-18 Months from the Onset of Infection and Hospitalization. *Journal of clinical medicine*. 2023;12(5):1915.
200. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, et al. Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2021;46(6):428–36.
201. Fernández-De-las-peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *International journal of environmental research and public health*. 2021;18(5):1–9.
202. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E, et al.

- Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(10):1507–13.
203. Righi E, Mirandola M, Mazzaferri F, Dossi G, Razzaboni E, Zaffagnini A, et al. Determinants of persistence of symptoms and impact on physical and mental wellbeing in Long COVID: A prospective cohort study. *Journal of Infection*. 2022;84(4):566–72.
204. Boglione L, Meli G, Poletti F, Rostagno R, Moglia R, Cantone M, et al. Risk factors and incidence of long-COVID syndrome in hospitalized patients: does remdesivir have a protective effect? *QJM: An International Journal of Medicine*. 2021;114(12):865–71.
205. Rasulo FA, Piva S, Latronico N. Experts' opinion long-term complications of covid-19 in icU survivors: what do we know? 2021.
206. Huerne K, Filion KB, Grad R, Ernst P, Gershon AS, Eisenberg MJ. Epidemiological and clinical perspectives of long COVID syndrome. *American journal of medicine open*. 2023;9:100033.
207. Taboada M, Rodríguez N, Díaz-Vieito M, Domínguez MJ, Casal A, Riveiro V, et al. Calidad de vida y síntomas persistentes tras hospitalización por COVID-19. Estudio observacional prospectivo comparando pacientes con o sin ingreso en UCI. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*. 2022;69(6):326–35.
208. Wong MC-S, Huang J, Wong NY-Y, Wong GL-H, Yip TC-F, Chan RN-Y, et al. Epidemiology, Symptomatology, and Risk Factors for Long COVID Symptoms: Population-Based, Multicenter Study. *JMIR public health and surveillance*. 2023;9.
209. Sheikh A; AE;, Khan AM;, Khalid SN;, Khan J;, Bortone AS, Acanfora D, et al. Citation: Mumtaz, A COVID-19 Vaccine and Long COVID: A Scoping Review. 2022.
210. Arnold DT, Milne A, Samms E, Staddon L, Maskell NA, Hamilton FW. Are vaccines safe in patients with Long COVID? A prospective observational study. *medRxiv*. 2021;2021.03.11.21253225.

211. Strain WD, Sherwood O, Banerjee A, Van der Togt V, Hishmeh L, Rossman J. The Impact of COVID Vaccination on Symptoms of Long COVID: An International Survey of People with Lived Experience of Long COVID. *Vaccines*. 2022;10(5):652.
212. Marco JJG, Pasquín MJÁ, Martín SM, Miranda APJ. Papel protector de las actuales vacunas para las variantes del virus SARS-CoV-2 y la COVID persistente. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2022;29(1):16–25.
213. Mishra PK, Bruiners N, Ukey R, Datta P, Onyuka A, Handler D, et al. Vaccination boosts protective responses and counters SARS-CoV-2-induced pathogenic memory B cells. *MedRxiv*. 2021.
214. Lai CC, Hsu CK, Yen MY, Lee PI, Ko WC, Hsueh PR. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. *Journal of microbiology, immunology, and infection*. 2023;56(1).
215. Raw RK, Kelly CA, Rees J, Wroe C, Chadwick DR. Previous COVID-19 infection, but not Long-COVID, is associated with increased adverse events following BNT162b2/Pfizer vaccination. *Journal of Infection*. 2021;83(3):381–412.
216. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ*. 2022; 377.
217. Taylor RR, Trivedi B, Patel N, Singh R, Ricketts WM, Elliott K, et al. Post-COVID symptoms reported at asynchronous virtual review and stratified follow-up after COVID-19 pneumonia. 2021.
218. Ministerio de Sanidad. Información clínica COVID-19. 2021.
219. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, et al. Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. *Iranian journal of medical sciences*. 2021;46(6):428–36.
220. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2021;114(9):428–42.

221. Calabria M, García-Sánchez C, Grunden N, Pons C, Arroyo JA, Gómez-Anson B, et al. Post-COVID-19 fatigue: the contribution of cognitive and neuropsychiatric symptoms. *Journal of neurology*. 2022;269(8):3990–9.
222. Salari N, Khodayari Y, Hosseinian-Far A, Zarei H, Rasoulpoor S, Akbari H, et al. Global prevalence of chronic fatigue syndrome among long COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *BioPsychoSocial medicine*. 2022;16(1).
223. Robbins T, Gonevski M, Clark C, Baitule S, Sharma K, Magar A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: early evaluation of a highly promising intervention. *Clinical medicine*. 2021;21(6):E629–32.
224. Tana C, Bentivegna E, Cho SJ, Harriott AM, García-Azorín D, Labastida-Ramirez A, et al. Long COVID headache. *Journal of Headache and Pain*. 2022;23(1):1–12.
225. Rivera-Izquierdo M, Láinez-Ramos-Bossini AJ, de Alba IGF, Ortiz-González-Serna R, Serrano-Ortiz Á, Fernández-Martínez NF, et al. Long COVID 12 months after discharge: persistent symptoms in patients hospitalised due to COVID-19 and patients hospitalised due to other causes-a multicentre cohort study. *BMC medicine*. 2022;20(1).
226. Sylvester S V., Rusu R, Chan B, Bellows M, O’Keefe C, Nicholson S. Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: a review. *Current medical research and opinion*. 2022;38(8):1391–9.
227. Nalbandian A, Desai AD, Wan EY. Post-COVID-19 Condition. *Annual review of medicine*. 2023;74(1):55–64.
228. Wang C, Yu C, Jing H, Wu X, Novakovic VA, Xie R, et al. Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity of Early Anticoagulation. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022;12.
229. Baig AM. Chronic long-COVID syndrome: A protracted COVID-19 illness with neurological dysfunctions. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2021;27(12):1433–6.
230. Pinzon RT, Wijaya VO, Jody A Al, Nunsio PN, Buana RB. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Infection and Public Health*. 2022;15(8):856.

231. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Therapeutic advances in chronic disease*. 2022;13.
232. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases*. 2021;53(10):737–54.
233. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nature Communications* 2022 13:1. 2022;13(1):1–10.
234. Wu Q, Ailshire J, Crimmins E. Long COVID and Symptom Trajectory in a Representative Sample of Americans. *Research Square*. 2022.
235. Gao P, Liu J, Liu M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(19):12422.
236. Ledford H. How vaccination affects the risk of Long Covid. *Nature*. 2021;599.
237. Couzin-Frankel J, Vogel G. Vaccines may cause rare, Long Covid-like symptoms. *Science (New York, NY)*. 2022;375(6579):364–6.
238. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, Pastrana A, Ver AT, Pangilinan FC, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *eClinicalMedicine*. 2022;53.
239. Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, Barbanotti D, Castoldi R, Mulè G, et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2022;28(4):611.e9-611.e16.
240. Análisis de los casos de COVID-19 en personal sanitario notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España. Informe a 29 de mayo de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII).
241. Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. *The*

- European respiratory journal. 2022;59(2).
242. Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, Safarpour A, Lunz Trujillo K, Simonson MD, et al. Prevalence and Correlates of Long COVID Symptoms Among US Adults. *JAMA Network Open*. 2022;5(10):e2238804–e2238804.
243. O’Mahoney LL, Routen A, Gillies C, Ekezie W, Welford A, Zhang A, et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2022;55.
244. Zeng F, Dai C, Cai P, Wang J, Xu L, Li J, et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: A possible reason underlying different outcome between sex. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):2050.
245. De Pablos-Florido V, Córdoba-Peláez P, Jiménez-Gutiérrez PM. Dolor persistente como secuela de la COVID-19: una revisión sistemática. 2021.
246. Mauricio Trelles PB, Gutierrez Cadillo DN. Caracterización clínica epidemiológica de las secuelas Covid-19 en adultos recuperados de un hospital de Huancayo. *Revista Peruana de Ciencias de la Salud*. 2022;4(1):e364.
247. Saloner B, Parish K, Julie Ward MA, Grace DiLaura R, Sharon Dolovich J. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–5.
248. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* . 2021;374.
249. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina*. 2021;57(5).
250. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396–8.
251. Vimercati L, De Maria L, Quarato M, Caputi A, Gesualdo L, Migliore G, et al.

- Association between Long COVID and Overweight/Obesity. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(18).
252. Nittas V, Gao M, West EA, Ballouz T, Menges D, Wulf Hanson S, et al. Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public health reviews*. 2022;43.
253. Yamakawa M, Kuno T, Mikami T, Takagi H, Gronseth G. Clinical Characteristics of Stroke with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases: the official journal of National Stroke Association*. 2020;29(12).
254. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurological sciences*. 2020;41(12):3437–70.
255. Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ open*. 2020;10(11).
256. Arita Y, Yamamoto S, Nagata M, Ogasawara N, Hasegawa S. Long COVID presenting with intermittent fever after COVID-19 pneumonia. *Radiology case reports*. 2021;16(9):2478–81.
257. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA cardiology*. 2020;5(7):831–40.
258. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1182.
259. Gómez Conesa A. How does physiotherapy approach mental health in Long-COVID? *Fisioterapia*. 2022;44(1):1–5.
260. Francisco ÁM de, Fresnedo GF. Enfermedad renal en la COVID-19 persistente: un objetivo inmediato para Nefrología. *Nefrología*. 2022.
261. Green I, Merzon E, Vinker S, Golan-Cohen A, Magen E. COVID-19 Susceptibility in Bronchial Asthma. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2021;9(2):684-692.e1.

262. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(5):436–8.
263. Yan Z, Yang M, Lai CL. Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans. *Biomedicines*. 2021;9(8).
264. Carter SJ, Baranauskas MN, Raglin JS, Pescosolido BA, Perry BL. Functional status, mood state, and physical activity among women with post-acute COVID-19 syndrome. *medRxiv : the preprint server for health sciences*. 2022.
265. Mayer KP, Steele AK, Soper MK, Branton JD, Lusby ML, Kalema AG, et al. Physical Therapy Management of an Individual With Post-COVID Syndrome: A Case Report. *Physical therapy*. 2021;101(6).
266. Faghy MA, Maden-Wilkinson T, Arena R, Copeland RJ, Owen R, Hodgkins H, et al. COVID-19 patients require multi-disciplinary rehabilitation approaches to address persisting symptom profiles and restore pre-COVID quality of life. *Expert review of respiratory medicine*. 2022;16(5):595–600.
267. Hayes LD, Ingram J, Sculthorpe NF. More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:2028.
268. Díaz-Resendiz KJG, Benitez-Trinidad AB, Covantes-Rosales CE, Toledo-Ibarra GA, Ortiz-Lazareno PC, Girón-Pérez DA, et al. Loss of mitochondrial membrane potential in leucocytes as post-COVID-19 sequelae. *Journal of leukocyte biology*. 2022;112(1):23–9.
269. Pozzi A. COVID-19 and Mitochondrial Non-Coding RNAs: New Insights From Published Data. *Frontiers in physiology*. 2022;12.
270. Guntur VP, Nemkov T, de Boer E, Mohning MP, Baraghoshi D, Cendali FI, et al. Signatures of Mitochondrial Dysfunction and Impaired Fatty Acid Metabolism in Plasma of Patients with Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC). *Metabolites*. 2022;12(11).
271. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE,

- et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2017;14(1):1–17.
272. Wright J, Astill SL, Sivan M. The Relationship between Physical Activity and Long COVID: A Cross-Sectional Study. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(9).
273. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2022;94(1):253–62.
274. O' Mahony L, Buwalda T, Blair M, Forde B, Lunjani N, Ambikan A, et al. Impact of Long COVID on health and quality of life. *HRB open research*. 2022;5:31.
275. Arab-Zozani M, Hashemi F, Safari H, Yousefi M, Ameri H. Health-Related Quality of Life and its Associated Factors in COVID-19 Patients. *Osong Public Health and Research Perspectives*. 2020;11(5):296.
276. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *Journal of medical virology*. 2021;93(2):1013–22.
277. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *The Journal of infection*. 2021;82(3):378–83.
278. Chang MC, Park D. Incidence of Post-Traumatic Stress Disorder After Coronavirus Disease. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2020;8(4).
279. Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, Cortes M, Kontorovich A, McCarthy D, et al. Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2022;101(1):48–52.
280. Batawi S, Tarazan N, Al-Raddadi R, Al Qasim E, Sindi A, Al Johni S, et al. Quality of life reported by survivors after hospitalization for Middle East respiratory

- syndrome (MERS). *Health and quality of life outcomes*. 2019;17(1).
281. Poudel AN, Zhu S, Cooper N, Roderick P, Alwan N, Tarrant C, et al. Impact of Covid-19 on health-related quality of life of patients: A structured review. *PloS one*. 2021;16(10).
282. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PloS one*. 2020;15(11).
283. Twomey R, Demars J, Franklin K, Nicole Culos-Reed S, Weatherald J, Wrightson JG. Chronic Fatigue and Postexertional Malaise in People Living With Long COVID: An Observational Study. *Physical therapy*. 2022;102(4).
284. Aly MAEG, Saber HG. Long COVID and chronic fatigue syndrome: A survey of elderly female survivors in Egypt. *International journal of clinical practice*. 2021;75(12).
285. Fernández-Lázaro D, Santamaría G, Sánchez-Serrano N, Lantarón Caeiro E, Seco-Calvo J. Efficacy of Therapeutic Exercise in Reversing Decreased Strength, Impaired Respiratory Function, Decreased Physical Fitness, and Decreased Quality of Life Caused by the Post-COVID-19 Syndrome. *Viruses*. 2022;14(12).
286. Boutou AK, Asimakos A, Kortianou E, Vogiatzis I, Tzouvelekis A. Long COVID-19 Pulmonary Sequelae and Management Considerations. *Journal of personalized medicine*. 2021;11(9).
287. Liu K, Zhang W, Yang Y, Zhang J, Li Y, Chen Y. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: A randomized controlled study. *Complementary therapies in clinical practice*. 2020;39.
288. McNarry MA, Berg RMG, Shelley J, Hudson J, Saynor ZL, Duckers J, et al. Inspiratory muscle training enhances recovery post-COVID-19: a randomised controlled trial. *The European respiratory journal*. 2022;60(4).
289. Cunningham C, O' Sullivan R, Caserotti P, Tully MA. Consequences of physical inactivity in older adults: A systematic review of reviews and meta-analyses. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2020;30(5):816–27.
290. Salman D, Vishnubala D, Le Feuvre P, Beaney T, Korgaonkar J, Majeed A, et al.

- Returning to physical activity after covid-19. *BMJ*. 2021;372.
291. Faghy MA, Arena R, Stoner L, Haraf RH, Josephson R, Hills AP, et al. The need for exercise sciences and an integrated response to COVID-19: A position statement from the international HL-PIVOT network. *Progress in Cardiovascular Diseases*. 2021;67:2.
292. Nielsen TB, Leth S, Pedersen M, Harbo HD, Nielsen CV, Laursen CH, et al. Mental Fatigue, Activities of Daily Living, Sick Leave and Functional Status among Patients with Long COVID: A Cross-Sectional Study. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(22).
293. Faghy MA, Ashton RE, Maden-Wilkinson TM, Copeland RJ, Bewick T, Smith A, et al. Integrated sports and respiratory medicine in the aftermath of COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(9):852.

***9. ARTÍCULOS ORIGINALES QUE
CONFORMAN LA TESIS DOCTORAL***



OPEN ACCESS

EDITED BY

Redhwan Ahmed Al-Naggar,
National University of
Malaysia, Malaysia

REVIEWED BY

Habib Jalilian,
Ahvaz Jundishapur University of
Medical Sciences, Iran
Daniela Castillo-García,
Federico Gómez Children's
Hospital, Mexico

*CORRESPONDENCE

Luis Ángel Pérula-de Torres
langel.perula.sspa@juntadeandalucia.es
Josefa González-Santos
mjgonzalez@ubu.es

SPECIALTY SECTION

This article was submitted to Family
Medicine and Primary Care, a section
of the journal
Frontiers in Medicine

RECEIVED 10 August 2022

ACCEPTED 19 October 2022

PUBLISHED 11 November 2022

CITATION

Romero-Rodríguez E, Pérula-de Torres
LÁ, Castro-Jiménez R,
González-Lama J, Jiménez-García C,
González-Bernal JJ,
González-Santos J, Vélez-
Santamaría R, Sánchez-
González E and
Santamaría-Peláez M (2022) Hospital
admission and vaccination as predictive
factors of long COVID-19 symptoms.
Front. Med. 9:1016013. doi:
10.3389/fmed.2022.1016013

COPYRIGHT

© 2022 Romero-Rodríguez, Pérula-de
Torres, Castro-Jiménez,
González-Lama, Jiménez-García,
González-Bernal, González-Santos, Vélez-
Santamaría, Sánchez-González and
Santamaría-Peláez. This is an open-access
article distributed under the terms of the
[Creative Commons Attribution License \(CC
BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or reproduction in
other forums is permitted, provided the
original author(s) and the copyright
owner(s) are credited and that the original
publication in this journal is cited, in
accordance with accepted academic
practice. No use, distribution or reproduction
is permitted which does not comply with
these terms

Hospital admission and vaccination as predictive factors of long COVID-19 symptoms

Esperanza Romero-Rodríguez^{1,2,3},
Luis Ángel Pérula-de Torres^{1,2*}, Rafael Castro-Jiménez^{1,4},
Jesús González-Lama^{1,5}, Celia Jiménez-García^{1,3}, Jerónimo
J. González-Bernal⁶, Josefa González-Santos^{6*},
Rodrigo Vélez-Santamaría⁶, Esteban Sánchez-González⁷ and
Mirián Santamaría-Peláez⁶

¹Maimonides Biomedical Research Institute of Cordoba (IMIBIC), Reina Sofia University Hospital, University of Cordoba, Cordoba, Spain, ²Multiprofessional Teaching Unit of Family and Community Care, Córdoba and Guadalquivir Health District, Córdoba, Spain, ³Córdoba and Guadalquivir Health District, Córdoba, Spain, ⁴Reina Sofia University Hospital, Córdoba, Spain, ⁵Health Center "Matrona Antonia Mesa Fernández", Cabra Clinical Management Unit, AGS Sur de Córdoba, Córdoba, Spain, ⁶Department of Health Sciences, University of Burgos, Burgos, Spain, ⁷Department of Medicine, Central University of Catalonia, Barcelona, Spain

Background: Since the beginning of the COVID-19 pandemic, a great variability of symptoms that affect all organs and systems of the body has been identified in patients with SARS-CoV-2 infection; this symptomatology can sometimes persist over time, giving rise to the so-called long COVID or post-COVID. The aim of this study is to delve into the clinical characterization of these patients, as well as to take into account the influence of factors such as hospitalization, admission to ICU, history of pneumonia, or vaccination status on the persistence of symptoms.

Material and methods: An observational, descriptive, multicenter, and retrospective study was designed with a series of cases of people who presented long COVID, which includes univariate, bivariate, and multivariate analyses. Data were obtained from an online *ad hoc* questionnaire, and statistical analysis was performed using SPSS Software Version 25 (IBM-Inc., Chicago, IL, USA).

Results: Hospitalization, ICU admission, history of pneumonia, and vaccination were predictive factors (positive or negative) for the following long-COVID symptoms: headache, menstrual disorders, joint pain, cough, chills, nasal congestion, back pain, abdominal pain, weight loss, eye discomfort, facial erythema, itching, tremors, dizziness, seizures, sleeping difficulty, dry eyes, palpitations, fatigue, paresthesia, dyspnea, aphonia, chest pain, high blood pressure, vomiting, memory loss, brain fog, hypothermia, low blood pressure, sputum or phlegm, lack of concentration, hair loss, and erectile dysfunction.

Conclusion: This study provides evidence on the clinical characterization of patients suffering from long COVID in order to offer them the most appropriate treatments.

KEYWORDS

long COVID, persistent COVID, COVID-19, symptoms, risk factor, admission, post-COVID

Introduction

The SARS-CoV-2 infection presents associated symptomatology of great interest to public health due to both the transmission and the appearance of new variants rapidly on all continents. The COVID-19 disease manifests itself in various ways; it can be asymptomatic, mild, moderate, or severe (1). There is a great variability of symptoms presented in patients with SARS-CoV-2 infection, as this virus can affect all organs and body systems (2). The World Health Organization (WHO) initially identified fever, cough, or asthenia as possible symptoms of the SARS-CoV-2 infection; however, subsequent studies suggested additional symptoms associated with this infection, such as olfactory and taste dysfunction, coagulation alterations, or gastrointestinal symptoms (nausea or abdominal pain) (3).

A variety of Spanish studies (4, 5), as well as some international studies (6, 7), addressed the clinical characteristics of the COVID-19 disease. Fever, dry cough, tiredness or fatigue, dyspnea, pharyngeal pain, chills, and diarrhea are the symptoms that appear most frequently in the acute phase of the disease, but the symptomatology can be prolonged over time, leading to persistent COVID-19. The definition of this condition has changed throughout the COVID-19 pandemic (8) and has acquired different denominations, such as long COVID, post-acute COVID-19, post-acute sequelae of SARS CoV-2 infection (PASC), long-term effects of COVID-19, or chronic COVID-19. The prevalence of persistent COVID-19 is around 10%, although it ranges between 10 and 36% depending on the sociodemographic and clinical characteristics of the study population (9–11). A study conducted in Denmark (12) showed a prevalence of 36% in the Danish population diagnosed with COVID-19 disease. Similarly, research conducted in the United Kingdom (13) revealed that 13% of the population presented persistent symptoms of COVID-19 and those who had needed hospital care during the acute phase of the infection were more likely to present long COVID. Similarly, a German study (14) highlighted that persistent COVID-19 can occur even after the acute phase with very mild symptoms that have been treated on an outpatient basis. Similarly, in Spain, the survey conducted by the Spanish Society of General Medicine (15) estimated the prevalence of persistent COVID-19 at around 15% and described the general characteristics of patients with persistent COVID-19 who were diagnosed during the first wave of the pandemic, highlighting that factors such as age (50% between 36 and 50 years), sex (more frequent in women), or frequent symptomatology (asthenia, malaise, headache, or mood disturbance) were associated with persistent COVID-19 symptoms.

Initially, the WHO identified 33 symptoms of long COVID (16) although subsequent scientific evidence suggested more symptoms associated with the persistent situation of COVID-19 (17). Raveendran, Jayadevan, and Sashidharan (18) detected

several symptoms of long COVID, such as fatigue, cough, chest tightness, respiratory distress, palpitations, myalgia, and concentration difficulty. Aiyegbusi et al. (19) analyzed both physical and mental symptoms and found that the top ten most prevalent symptoms were fatigue, shortness of breath, muscle pain, joint pain, headache, cough, chest pain, altered smell, altered taste, and diarrhea, although they also indicated that there are other common symptoms such as cognitive impairment, memory loss, anxiety, and sleep disorders; Beyond the symptoms, they determined that people affected by long COVID frequently suffer a worsening of their life quality and even problems related to the work sphere. The presence of more than five symptoms throughout the 1st week of the SARS-CoV-2 infection has been described as a risk factor for long COVID. The symptoms developed in that 1st week that were considered more predictive for long COVID were fatigue, headache, dyspnea, hoarseness, and myalgia, for both sexes (13). However, another study ruled out patients with only moderate symptoms, those with a normal chest X-ray, and those with frailty (13).

Since the appearance of the first cases of infection by the SARS-CoV-2 virus, new data on its clinical and epidemiological characteristics have been incorporated; however, there is less scientific evidence that addresses how certain characteristics such as hospital admission, history of pneumonia, or vaccination can influence the appearance of different symptoms from the clinical and epidemiological point of view of persistent COVID-19.

The available evidence on COVID-19 is mainly focused on hospitalized cohorts (20–24) that address the factors that are associated with the development or not of persistent COVID-19, including advanced age (over 60 years), female sex, the presence of comorbidities, the existence of multiple symptoms during the acute phase, or admission to intensive care. Another study performed with patients who had been previously hospitalized identified three clusters: a group of patients with fewer medical comorbidities, fewer COVID-19 symptoms in the acute phase, fewer post-COVID symptoms and no functional symptoms, and two groups of patients with a higher number of medical comorbidities, more symptoms of COVID-19 in the acute phase, increased number of post-COVID symptoms, and more limitations in activities of daily living (25). In non-hospitalized patients, age, female sex, belonging to a minority ethnicity, socioeconomic deprivation, smoking, obesity, and a wide range of comorbidities are risk factors for developing long COVID (17). In contrast, another study indicated that long COVID was not directly attributed to the effects of acute COVID-19 infection or its severity and posits that the biopsychosocial effects of COVID-19 could play a more important role in its etiology (17).

The WHO and the Long Covid Forum Group established a research priority on long COVID to improve the clinical characterization of these patients to offer them appropriate

treatments (26). Crook et al. (2) exposed the mechanisms and risk factors of long COVID, in addition to a treatment proposal depending on the symptomatology that appears in each case, for which it would be useful to know the predictors of the different symptoms. However, there is less evidence on this, so studies are needed to identify the clinical characteristics and predictors for the symptomatology of persistent COVID-19.

Therefore, considering all of the abovementioned points, this study aimed to analyze whether hospital admission, ICU admission, history of pneumonia, and vaccination can be predictor factors for the different symptoms of persistent COVID-19 or long COVID.

Materials and methods

Study design

An observational, descriptive, multicenter, and retrospective study was designed with a series of cases of people who presented long COVID or post-COVID syndrome, understanding that the “condition occurs in individuals with a history of probable or confirmed SARS-CoV-2 infection, usually 3 months from the onset, with symptoms that last for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis” (9). The study was conducted in the South Healthcare Management Area of Córdoba and the Córdoba and Guadalquivir Healthcare District from July 2021 to July 2022.

Study population

The study included patients from the general adult population who attended the Spanish National Health System with the following selection criteria: (a) Should be a resident of Spain and have an age ≥ 14 years, (b) should meet the clinical-epidemiological criteria of the long COVID-19 disease, and (c) should consent to participate in the research study.

As for sample size, there is less knowledge about the actual prevalence of long COVID-19. Assuming a long COVID-19 prevalence of 10.0% (11), a sample of 138 individuals would be enough for a confidence level of 95% and an accuracy of $\pm 5\%$ units (calculations made with the Granmo program: <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>).

The research project obtained the authorization of the Direction/Management of the Córdoba and Guadalquivir Primary Care Health District and the South Health Area of Córdoba, as well as the approval of the Clinical Research Ethics Committee of the Reina Sofía Hospital in Córdoba (reference: 5033). Informed consent was requested as part of the online questionnaire, which gives

voluntariness to the study patients. The processing of the data was in accordance with the provisions of the European Data Protection Regulation and Organic Law 3/2018 on the Protection of Personal Data and the guarantee of digital rights.

Instruments

The information about the participating patients was obtained from an online questionnaire (https://docs.google.com/forms/d/e/1FAIpQLSeO2odLrsCGf_aA6PbRbAziMA3ZP43wAmo81rRgKuLmmnaXCg/viewform), which was forwarded to the partners of the persistent COVID associations existing in Spain. The questionnaire was designed and approved by members of the Multiprofessional Teaching Unit of Family and Community Care of the Córdoba and Guadalquivir Health District, with proven experience in the design and validation of surveys. The questionnaire was subjected to a process of consensus, apparent logic, and content validation (face validity).

Variables

Information about sociodemographic variables (age, sex, residential area, and employment status), as well as the following personal health history, namely, the vaccination status for COVID-19 and symptoms presented in patients with long COVID-19, was collected. Hospital and intensive care unit (ICU) admissions, as well as history of pneumonia, were taken into consideration as background. Regarding the long COVID-19 symptoms, a list of 56 possible symptoms was taken into account for the situation of persistent COVID-19: sore throat, headache, joint pain, muscle pain, unusual tiredness or fatigue, breathing difficulty, lack or loss of smell, lack or loss of taste, cough, dyspnea, fever, sweating, chills or shivering, nasal congestion, aphonia or hoarseness, malaise, chest pain, back pain, chest tightness, diarrhea, stomach pain, abdominal pain, vomiting, nausea, loss of appetite, weight loss, hypothermia, eye discomfort (conjunctivitis, dry eye, blurred vision, foreign body, and congestion), facial erythema, limbs pseudo freezing (Acro syndrome, chilblain-like lesions), sputum or phlegm (bronchial discharge), hemoptysis (bloody sputum), swelling or inflammation of the fingers, itching (pruritus), hives or eczema on the skin (rashes), tremors, dizziness, seizures, memory loss, mental confusion, sleeping difficulty, lack of concentration/attention deficit, mental fog, post-traumatic stress, paresthesia, swallowing difficulty, ear beeps or tinnitus, dry eyes, conjunctivitis, palpitations, high blood pressure, low blood pressure, hair loss, erectile dysfunction (men), and menstrual disorders (women).

Statistical analysis

The participants were asked to fill in the online questionnaire on Google Drive. Later, the responses were exported to an Excel sheet from Google Drive and statistically treated with the SPSS Software Version 25 (IBM-Inc., Chicago, IL, USA).

First, a descriptive analysis of the studied variables was performed using frequencies and percentages when they were qualitative or categorical variables and measures of central tendency, dispersion, and position when they were quantitative variables. We estimated confidence intervals for 95% (95% CI) for safety of the main parameters.

Next, a bivariate analysis (chi-square test) was performed, considering the exact bilateral significance (Fisher's exact test) as there are 2×2 tables in all cases, to determine if there was any relationship between each of the 56 persistent symptoms

of long COVID and hospital admissions or vaccinations. Once the significant relationships were defined, an analysis of the magnitude of the effect of the association was also performed, calculating the odds ratio (OR, since all the variables were dichotomous) to determine if the variables were predictors for the symptoms with which they had previously demonstrated a relationship. For this analysis, an $OR < 1.68$ is considered to be of negligible magnitude, an OR between 1.68 and 3.47 was considered small, an OR between 3.47 and 6.71 was considered moderate, and an $OR > 6.71$ was considered large (27), so magnitudes below 1.68 were not taken into account as they were not considered clinically relevant.

Finally, once determined by the previous bivariate analysis, the variables were presumably related in a bivariate way to hospital admissions or vaccinations, and to establish a predictive model that included the factors that had shown the predictive capacity for the symptoms of long COVID, a binary

TABLE 1 Relationship between long COVID symptoms and hospitalization, ICU admission or pneumonia.

	Hospitalization		Admitted to ICU		Pneumonia	
	Value	p-value	Value	p-value	Value	p-value
Headache	–	–	4.382	0.043	–	–
Muscle pain	4.737	0.030	–	–	–	–
Fatigue	4.364	0.035	–	–	–	–
Cough	–	–	–	–	4.918	0.028
Dyspnoea	10.162	0.001	–	–	6.654	0.010
Aphonia	7.533	0.008	–	–	7.579	0.008
Malaise	4.206	0.044	–	–	–	–
Chest pain	10.503	0.001	–	–	5.889	0.018
Back pain	4.616	0.035	–	–	–	–
Chest tightness	–	–	–	–	4.963	0.029
Diarrhea	–	–	4.431	0.035	–	–
Stomach pain	6.361	0.014	4.019	0.045	–	–
Vomiting	–	–	–	–	6.350	0.019
Hypothermia	–	–	–	–	4.073	0.045
Sputa	–	–	–	–	12.255	0.001
Memory loss	–	–	–	–	9.622	0.001
Mental confusion	6.631	0.011	–	–	9.914	0.002
Difficulty sleeping	4.886	0.030	–	–	4.439	0.037
Lack of concentration	4.794	0.033	–	–	8.356	0.004
Brain fog	4.152	0.049	–	–	7.619	0.006
Post-traumatic stress	6.860	0.011	–	–	6.695	0.012
Paraesthesia	6.275	0.015	–	–	6.070	0.016
High blood pressure	13.101	<0.001	–	–	6.121	0.017
Low blood pressure	4.653	0.032	–	–	4.879	0.026
Hair loss	–	–	6.167	0.016	–	–
Erectile dysfunction	15.309	<0.001	42.736	<0.001	5.573	0.030

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente

6.155 0.009 - -

TABLE 3 Admission to a hospital – symptoms of long COVID.

TABLE 2 Relationship between long COVID symptoms and vaccination.

Symptoms	Vaccinated	
	Value	p-value
Joint pain	4.877	0.034
Fatigue	6.030	0.010
Cough	7.398	0.009
Chills	10.558	0.002
Nasal congestion	4.812	0.033
Back pain	4.342	0.045
Abdominal pain	5.703	0.024
Weight loss	6.349	0.020
Hypothermia	12.930	0.001
Eye discomfort	15.535	<0.001
Facial erythema	9.403	0.004
Sputa	21.308	<0.001
Itching	6.215	0.010
Tremors	5.690	0.014
Dizziness	5.285	0.025
Dizziness	7.074	0.011
Seizures	5.931	0.027
Difficulty sleeping	8.301	0.004
Lack of concentration	4.208	0.042
Paraesthesia	5.516	0.022
Dry eyes	18.538	<0.001
Palpitations	9.663	0.002
Hair loss	16.627	<0.001

Symptoms	OR	OR limits CI 95%	
		Lower	Upper
Fatigue	2.13	1.03	4.40
Dyspnea	1.93	1.28	2.90
Aphonia	1.70	1.16	2.49
Chest pain	1.80	1.26	2.58
Mental confusion	1.70	1.13	2.55
Difficulty concentrating	1.71	1.05	2.79
Paresthesias	1.58	1.10	2.26
Elevated blood pressure	2.09	1.39	3.14
Low blood pressure	0.51	0.27	0.94
Erectile dysfunction	3.77	1.86	7.97

OR, Odds Ratio.

TABLE 4 Admission to ICU – symptoms of long COVID.

Symptoms	OR	OR limits CI 95%	
		Lower	Upper
Headache	0.42	0.18	0.96
Hair loss	0.24	0.07	0.81
Menstrual disorders	0.11	0.01	0.88
Erectile dysfunction	12.38	4.84	31.63

OR, Odds Ratio.

logistic regression analysis was performed (step-by-step method, backward, with a reason of plausibility) to be able to control the predictor and/or confounding factors. The dependent variables were each of the symptoms with more than one predictive factor, and the independent variables were each of those factors to obtain the coefficient β , the statistic χ^2 Wald, p -value, and $RO = e^{\beta_i \pm \Delta_i}$ adjusted with their 95% confidence interval limits. For the analysis of statistical significance, a p -value < 0.05 was established. The goodness-of-fit of the model was analyzed using the Hosmer-Lemeshow test.

Results

The total number of participants with long COVID was 681. The mean age was 45.78 ± 9.65 (SD), ranging from 14 to 76 years (mean 95% CI: 46.02–46.46). Of 681 participants, women made up 83.1%; 79.3% resided in urban areas (>20,000 inhabitants); and 41.0% were on sick leave from work due to persistent COVID-19. Of the total patients, 23.3% were hospitalized, with 3.5% in an ICU, 29.8% presenting pneumonia after the diagnosis of COVID-19, and 87.4% being vaccinated against COVID-19.

To find out if the variables hospitalization, ICU admission, and history of pneumonia were related to each of the persistent symptoms of long COVID, a chi-square test was performed. The significant results obtained in these analyses are shown in Tables 1, 2; the rest of the symptoms showed no relationship.

Tables 3–6 show how hospital admission, ICU admission, history of pneumonia, and vaccination appear as predictive factors for long-COVID symptoms. Hospital admission is a positive predictor for several symptoms (OR 1.58–3.77) but only a negative predictor for low blood pressure (OR 0.51). ICU admission is a positive predictor for erectile dysfunction (OR 12.38) and a negative predictor for headache, hair loss, and menstrual disorders (OR 0.11–0.42). The history of pneumonia appears to be a positive predictor also for several symptoms (OR 1.69–2.28) and a negative predictor for hypothermia (OR 0.66) and low blood pressure (OR 0.54). Vaccination is a negative predictor for all the significant symptoms (OR 0.19–0.60).

Table 7 shows the results of the backward stepwise regression model after the elimination of the variables that, although they were significant in the previous analysis, finally did not contribute anything to the model in each case.

This last step of logistic regression has excluded hospitalization for the lack of concentration and low blood

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente

TABLE 5 Presence of pneumonia after COVID-19 diagnosis –symptoms of long COVID.

Symptoms	OR	OR limits CI 95%	
		Lower	Upper
Vomiting	2.24	1.18	4.27
Sputa	2.16	1.39	3.34
Memory leak	1.83	1.24	2.70
Mental confusion	1.81	1.24	2.64
Lack of concentration	1.93	1.23	3.03
Brain fog	1.69	1.16	2.46
Hypothermia	0.66	0.45	0.99
Low blood pressure	0.54	0.31	0.94
Erectile dysfunction	2.28	1.13	4.62

OR, Odds Ratio.

pressure and history of pneumonia for erectile dysfunction from the explanatory models. In the case of mental confusion and hair loss, the Hosmer-Lemeshow test indicates that this model has not got an appropriate fit ($\chi^2 < 0.001$).

Discussion

The present study aimed to analyze whether hospital admission, ICU admission, history of pneumonia, and/or vaccination can be predictors of the different symptoms of persistent COVID-19 or long COVID.

Our results showed that hospitalization, ICU admission, history of pneumonia, and being vaccinated against COVID-19 were predictive factors (positive or negative) for headache, menstrual disorders, joint pain, cough, chills, nasal congestion, back pain, abdominal pain, weight loss, eye discomfort, facial erythema, itching, tremors, dizziness, seizures, sleeping difficulty, dry eyes, palpitations, fatigue, paresthesia, dyspnea, aphonia, chest pain and high blood pressure, vomiting, memory loss, brain fog, hypothermia, low blood pressure, sputum or phlegm, lack of concentration, hair loss, and erectile dysfunction. Nowadays, there is less evidence that focuses on the predictive factors for each of the symptoms. However, some investigations determined that patients who required hospitalization present a significant proportion of late clinical events and persistent symptoms in the medium-term (2 months) and the long-term (6 months) (28).

Fernandez-de-las-Peñas et al. found that a higher symptom burden in the acute phase of COVID-19 infection and a higher number of preexisting medical comorbidities may predict a higher likelihood of persistent COVID symptoms, particularly fatigue or dyspnea 3–6 months later. These factors are also mentioned in other recent studies, suggesting that post-COVID symptoms are more prevalent in patients with severe symptoms

TABLE 6 Vaccination – symptoms of long COVID.

Symptoms	OR	OR limits CI 95%	
		Lower	Upper
Joint pain	0.51	0.28	0.93
Fatigue	0.19	0.48	0.82
Cough	0.52	0.33	0.84
Chills	0.46	0.29	0.74
Nasal congestion	0.58	0.35	0.94
Back pain	0.60	0.37	0.97
Abdominal pain	0.56	0.35	0.90
Weight loss	0.49	0.28	0.86
Hypothermia	0.42	0.26	0.68
Eye discomfort	0.38	0.23	0.62
Facial erythema	0.40	0.22	0.73
Sputa	0.30	0.18	0.51
Itching	0.54	0.34	0.88
Tremors	0.55	0.33	0.90
Dizziness	0.57	0.35	0.92
Dizziness	0.53	0.33	0.85
Seizures	0.31	0.11	0.83
Difficulty sleeping	0.46	0.26	0.78
Lack of concentration	0.49	0.24	0.98
Paresthesias	0.57	0.36	0.91
Dry eyes	0.36	0.22	0.58
Palpitations	0.47	0.29	0.76
Low blood pressure	0.54	0.30	0.98
Hair loss	0.38	0.24	0.61

at the onset of infection and in hospitalized patients (2, 28, 29), which, in turn, is related to the need for ICU admission (30). ICU admission is also established as a risk factor for long COVID (31) and a longer length of hospital stay, which, in turn, has also been indicated as a factor associated with persistence at 6-month follow-up (30). In the same vein, a shorter hospital stay was inversely associated with prolonged COVID syndrome (29), as well as a greater number of symptoms during the acute stage of the process (2, 31–33). Thus, patients who required ICU admission reported a greater decrease in the quality of life than those who did not (34). In contrast, studies also found that the severity of acute infection is not a risk factor for long COVID (32).

Our results showed that hospitalization is a risk factor for fatigue and paresthesia (symptoms for which vaccination is also a protective factor), as well as dyspnea, aphonia, chest pain, and high blood pressure. One study compared post-COVID-19 fatigue with chronic fatigue syndrome as there are overlaps between them; however, although fatigue is shown to be an important symptom of long COVID, research showed that there

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente

TABLE 7 Binary logistic regression: long COVID symptoms – significant OR variables.

	R2 of Nagelkerke	β	Standard error	Wald	p-value	OR (CI 95%)
Fatigue (Hosmer-Lemeshow: 0.746)						
Admission hospital	0.045	0.90	0.389	5.37	0.020	2.46 (1.15–5.29)
Vaccination		–1.65	0.729	5.14	0.023	0.19 (0.04–0.79)
Constant		–2.82	0.364	60.31	<0.001	0.05
Hypothermia (Hosmer-Lemeshow: 0.682)						
Pneumonia	0.035	–0.42	0.205	4.19	0.041	0.65 (0.44–0.98)
Vaccination		–0.85	0.244	12.38	<0.001	0.42 (0.26–0.68)
Constant		–1.47	0.182	65.90	<0.001	4.36
Sputa (Hosmer-Lemeshow: 0.146)						
Pneumonia	0.078	0.82	0.229	13.04	<0.001	2.28 (1.45–3.57)
Vaccination		–1.22	0.273	20.16	<0.001	0.29 (0.17–0.50)
Constant		1.44	0.181	63.84	<0.001	4.25
Lack of concentration (Hosmer-Lemeshow: 0.656)						
Pneumonia	0.33	0.68	0.234	8.64	0.003	1.99 (1.25–3.15)
Vaccination		–0.72	0.353	4.14	0.042	0.48 (0.24–0.97)
Constant		–1.77	0.209	72.21	<0.001	0.16
Paresthesias (Hosmer-Lemeshow: 0.642)						
Admission hospital	0.024	0.48	0.186	6.75	0.009	1.62 (1.12–2.33)
Vaccination		–0.57	0.237	5.90	0.015	0.56 (0.35–0.89)
Constant		0.16	0.163	0.98	0.321	1.17
Low blood pressure (Hosmer-Lemeshow: 0.912)						
Pneumonia	0.23	–0.59	0.279	4.49	0.034	0.55 (0.30–0.99)
Vaccination		–0.60	0.301	3.97	0.046	0.54 (0.32–0.95)
Constant		2.39	0.254	89.43	<0.001	10.99
Erectile dysfunction (Hosmer-Lemeshow: 0.938)						
Admission hospital	0.11	0.83	0.421	3.90	0.048	2.29 (1.01–5.24)
ICU		1.94	0.545	12.74	<0.001	6.99 (2.40–20.36)
Constant		0.66	0.434	2.33	0.126	1.94

ICU, Admission to Intensive Care Unit.

is no relationship between COVID-19 severity and long-term fatigue (2). In addition, dyspnea is a common symptom of long COVID that could be associated with people at high risk of developing respiratory distress (older adults, people with previous respiratory pathology or with prolonged hospital stays) (2, 29). In our study, only hospitalization was found to be a risk factor for the persistent symptom of dyspnea; however, our results showed that having suffered from pneumonia is also a risk factor for other symptoms that may be related to respiratory distress or respiratory symptoms such as sputum or phlegm; although it should be noted that vaccination was a protective factor for these symptoms.

Regarding the symptoms of patients who required ICU admission, ICU admission itself proved to be a protective factor for headache, menstrual disorders, and hair loss (as well as being vaccinated for the latter); however, it became a risk factor for erectile dysfunction, along with those who were hospitalized. Garrigues et al. analyzed 120 patients and

identified that the most common persistent symptoms in a sample of hospitalized people, at 110 days on average after admission, were fatigue (55%), dyspnea (42%), memory loss (34%), concentration disorders (28%), and sleep disturbances (30.8%). In contrast, there was no difference between “standard patients” and those who needed ICU during their hospitalization (35) for these symptoms. This study points to hospitalization itself as a risk factor for dyspnea, pneumonia, memory loss, and poor concentration, but not ICU admission.

Furthermore, studies showed that physical, cognitive, and mental deterioration, which persists long after the acute COVID-19 disease, is common in ICU survivors (36) and that ICU admission is a risk factor for long COVID. In contrast, other researchers reported that there is no difference in the proportion of patients with persistent symptoms between those with and without ICU admission; however, ICU patients showed exertional dyspnea and asthenia more frequently (36). Significant differences in symptom persistence have also been

found in anosmia/dysgeusia, such that there is a higher incidence of them in patients with mild disease, while there is a higher incidence of fatigue, dyspnea, neurological disorders, and rheumatological symptoms in patients with severe disease (31).

However, vaccination is a protective factor for other symptoms such as joint pain, cough, chills, nasal congestion, back pain, abdominal pain, weight loss, eye discomfort, facial erythema, itching, tremors, dizziness, convulsions, difficulty sleeping, dry eyes, and palpitations. Some studies pointed in the same direction as ours, so vaccination is useful for improving symptoms in people who already have the disease (37–39). Many of these investigations found no difference in the type of vaccine used (37, 38, 40), while others found greater improvement in those who received mRNA vaccines compared to adenoviral vector vaccines (39). For every symptom, Moderna had a more positive impact and was more beneficial than adenoviruses for fatigue, mental confusion, myalgia, gastrointestinal symptoms, and autonomic dysfunction (39). In contrast, there is no evidence associating long COVID with an increased incidence of adverse effects after vaccination (41). Insomnia is also commonly reported after recovery from COVID-19, but stress, anxiety, and other negative emotions stemming from the pandemic are also associated with sleep problems, so it is unclear whether the sleep disturbances are due to the infection itself, to the negative effects of the pandemic, or to a combination of both (2).

In addition, vaccines are an important preventive strategy for long COVID (40, 42), as they can very effectively prevent severe infections and hospital admissions, which are risk factors for long COVID (43). The likelihood of experiencing symptoms beyond 28 days post-infection is reduced by 50% with the full vaccination schedule. This regimen also reduces the likelihood of having more than five symptoms in the 1st week of infection by 31% and reduces the likelihood of hospitalization by 71%, so the likelihood of developing long COVID would be similarly decreased by reducing both risk factors (32). The improvement in symptoms of long COVID after vaccination has not been explained yet, although it is theorized that vaccination counteracts immune dysregulation associated with symptomatic persistence (40). Finally, pneumonia is a risk factor for symptoms such as vomiting, memory loss, and brain fog, although both history of pneumonia and vaccination are protective factors for hypothermia and low blood pressure. Brain fog is a common and debilitating symptom in long COVID and, in this study, having developed pneumonia after a SARS-CoV-2 infection is a risk factor for brain fog as a persistent symptom. One study also reports a high prevalence of both physical and mental health symptoms in patients who have been treated in hospitals after pneumonia, although it is notable from its results that the severity of pneumonia is not a good predictor of long-COVID symptoms (44).

The explanation of symptoms with more than one predictor is based on logistic regression analysis, except for mental

confusion and hair loss, where it is based on OR, as the logistic regression model does not fit adequately.

As for limitations, it is important to note that the type of survey used may introduce a kind of selection bias. In addition, there is also a possible information bias as the information came from the patient himself and was not contrasted or confirmed by a physician, so the results should be taken into account with caution. Furthermore, although there is evidence on the predictors of long COVID as a whole, the evidence on the predictors of each of the symptoms is very scarce, so in this part, there has been a limitation in contrasting the results obtained with other similar studies; however, the scarcity of similar studies is a strong point to be taken into account in this research and it is advisable to continue to deepen this line of research. This research is presented as a case series study without a control group, which implies a methodological limitation that could compromise its validity. Therefore, the results obtained must be taken into account together with the limitations of the type of study design, and further research is needed to contrast the results offered. Another limitation of this study is the lack of temporality of the COVID-19 infection and the administration of the COVID-19 vaccine. Future studies should evaluate the chronological association between both variables.

In conclusion, hospital admission, ICU admission, history of pneumonia, and vaccination are predictors of some of the symptoms of persistent COVID-19 or long COVID. This provides evidence for the priority set by the WHO and the LongCovid Forum Group to improve the clinical characterization of patients suffering from long COVID in order to offer them the most appropriate treatments. Therefore, this study contributes to identifying predictors of the different symptoms that may appear in the course of long COVID, which is important to be able to develop preventive and symptomatic treatments early and to plan recovery interventions.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by Comité de Ética en Investigación Clínica Hospital Reina Sofía, Córdoba, Spain. The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

ER-R, LP-dT, RC-J, JG-L, CJ-G, JG-B, JG-S, RV-S, ES-G, and MS-P were involved in the conception and design of the study,

as well as the data acquisition. JG-B and MS-P performed the analyses. ER-R, MS-P, and LP-dT drafted the manuscript, which was revised by JG-S, RV-S, and ES-G. All authors listed have made a substantial, direct, and intellectual contribution to the study and have approved it for publication.

Funding

This research was funded by the call for research and innovation projects in the field of primary care, regional hospitals, and high-resolution hospital centers of the Public Health System of Andalusia in 2021 by the Progreso y Salud Foundation of the Ministry of Health and Families of the Junta de Andalucía, with EXP. No. AP-0184-2021- C2-F2.

Acknowledgments

We would like to thank existing persistent COVID societies in Spain, especially the Andalusian Persistent COVID

Association, for their interest and collaboration that made this study possible.

Conflict of interest

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

References

1. Ministerio de Salud. Información científico-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. Inf científico-técnico enferm por coronavirus, COVID-19 (2021). Available online at: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf> (Consultado el 25 de julio de 2021).
2. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid: mecanismos, factores de riesgo y manejo. *BMJ*. (2021) 374:1648. doi: 10.1136/bmj.n1648
3. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por coronavirus (COVID-19). Coronavirus Dis (COVID-19) (2021). Available online at: <https://www.who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/question-and-answers-hub/q-a-detail/coronavirus-disease-covid-19> (Consultado el 25 de julio de 2021).
4. Martínez IP, Pérula de Torres LA, Lama JG, García CJ, Montero RS, Garrido FR. Características clínico-epidemiológicas de la infección por el virus SARS-CoV-2 en médicos de familia: un estudio de casos y controles. *Aten Primary*. (2021) 53:101956. doi: 10.1016/j.aprim.2020.12.001
5. Pérula de Torres LA, González-Lama J, García CJ, Montero RS, Garrido FR, López YO, et al. Frecuencia y validez predictiva de la disfunción olfativa y gustativa en pacientes con infección por SARS-CoV-2. *Med Clin*. (2021) 156:595–601. doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.015
6. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Características clínicas de la enfermedad por coronavirus 2019 en China. *N Engl J Med*. (2020) 382:1708–20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032
7. Wu Z, McGoogan JM. Características y lecciones importantes del brote de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en China: resumen de un informe de 72 314 casos del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades. *Jama*. (2020) 323:1239–42. doi: 10.1001/jama.2020.2648
8. Afecciones persistentes al COVID-19 y afecciones posteriores al COVID-19 | CDC (n.d). Available online at: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
9. Orfanio JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, Grupo WHOCDDW. Una definición de caso clínico de condición post-COVID-19 por un consenso de Delphi. *Lancet Infect Dis*. (2021) 22:e102–7. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
10. Guía rápida COVID-19: manejo de los efectos a largo plazo de COVID-19 - NICE, RCGP y SIGN (2022). Available online at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>
11. Guía Clínica para la atención al paciente Long COVID/CVID persistente. Available online at: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/363-guia-clinica-para-la-atencion-al-paciente-long-covid-covid-persistente>
12. Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB, Nissen J, Cantwell L, Schwinn M, et al. Síntomas agudos y persistentes en pacientes covid-19 no hospitalizados confirmados por PCR. *Sci Rep*. (2021) 11:1–11. doi: 10.1038/s41598-021-92045-x
13. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Atributos y predictores de COVID largo. *Nat Med*. (2021) 27:626–31. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
14. Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Síndrome post-COVID en pacientes no hospitalizados con COVID-19: un estudio de cohorte prospectivo longitudinal. *Lancet Reg Heal*. (2021) 6:100122. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100122
15. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Encuesta PERSISTENTE COVID-19. Encuesta COVID-19 persistente. Available online at: https://www.colfisioaragon.org/ficheros/ResultadosENCUESTA_2020.pdf (Consultado el 25 de julio de 2021).
16. Organización Mundial de la Salud. Una definición de caso clínico de afección post-COVID-19 por el proceso de consenso Delphi 6 de octubre de 2021. Organización Mundial de la Salud (2021). Available online at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349926>
17. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Síntomas y factores de riesgo de COVID prolongado en adultos no hospitalizados. *Nat Med*. (2022) 3:1–9.
18. Raveendran A V, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: una visión general. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. (2021) 15:869–75. doi: 10.1016/j.dsx.2021.04.007
19. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Síntomas, complicaciones y manejo de COVID largo: una revisión. *J R Soc Med*. (2021) 114:428–42. doi: 10.1177/01410768211032850
20. Grupo Asesor Científico (Servicios de Salud de Alberta). Revisión actualizada de los síntomas prolongados después de una infección aguda por COVID-19. Updat Rev Prolong symptoms after acute COVID-19 Infect (2021). Available online at: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/ppih/if-pih-covid-19-sag-chronic-symptoms-of-covid-rapid-review.pdf> (Consultado el 25 de julio de 2021).
21. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Síndrome post-covid en individuos ingresados en el hospital con covid-19: estudio de cohorte retrospectivo. *BMJ*. (2021) 372:693. doi: 10.1136/bmi.n693

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente

22. Jacobs LG, Gourna Paleoudis E, Lesky-Di Bari D, Nyirenda T, Friedman T, Gupta A, et al. Persistencia de los síntomas y calidad de vida a los 35 días después de la hospitalización por infección por COVID-19. *PLoS One*. (2020) 15:e0243882. doi: 10.1371/journal.pone.0243882
23. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Características y predictores del síndrome post-COVID agudo y crónico: Una revisión sistemática y metanálisis. *EclinicalMedicine*. (2021) 36:100899. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100899
24. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, Koch A, Mogensen SH, Brun NC, et al. Efectos postagudos de la infección por SARS-CoV-2 en individuos que no requieren ingreso hospitalario: un estudio de cohorte poblacional danés. *Lancet Infect Dis*. (2021) 21:1373–82. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00211-5
25. Martín-Guerrero JD, Florencio LL, Navarro-Pardo E, Rodríguez-Jiménez J, Torres-Macho J, Pellicer-Valero OJ. <jabb>El análisis de agrupamiento revela diferentes perfiles que asocian síntomas post-COVID a largo plazo, síntomas de COVID-19 al ingreso hospitalario y comorbilidades médicas previas en sobrevivientes de COVID-19 previamente hospitalizados Infección. (2022) 1:1–9.
26. Carson G. Long Covid Forum Group. Research priorities for Long Covid: refined through an international multi-stakeholder forum. *BMC Med*. (2021) 19:84. doi: 10.1186/s12916-021-01947-0
27. Domínguez-Lara SA. El odds ratio y su interpretación como magnitud del efecto en investigación. *Educ Med*. (2018) 19:65–6. doi: 10.1016/j.edumed.2017.01.008
28. García-Abellán J, Padilla S, Fernández-González M, García JA, Agulló V, Andreo M, et al. Resultados clínicos, virológicos e inmunológicos a largo plazo en pacientes hospitalizados por COVID-19: la respuesta de anticuerpos predice covid largo. *medRxiv*. (2021).
29. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemat H, et al. Risk factors associated with long COVID syndrome: a retrospective study. *Iran J Med Sci*. (2021) 46:428–36. doi: 10.30476/ijms.2021.92080.2326
30. Boglione L, Meli G, Poletti F, Rostagno R, Moglia R, Cantone M, et al. Factores de riesgo e incidencia del síndrome COVID largo en pacientes hospitalizados: ¿tiene el remdesivir un efecto protector? *QJM An Int J Med*. (2021) 114:865–71. doi: 10.1093/qjmed/hcab297
31. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E, et al. Síntomas post-COVID-19 6 meses después de la infección aguda entre pacientes hospitalizados y no hospitalizados. *Clin Microbiol Infect*. (2021) 27:1507–13. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.033
32. Chan Sui Ko A, Candellier A, Mercier M, Joseph C, Schmit JL, Lanoix JP, et al. El número de síntomas iniciales está más relacionado con la COVID-19 prolongada que con la gravedad aguda de la infección: una cohorte prospectiva de pacientes hospitalizados. *Int J Infect Dis*. (2022) 118:220–3.
33. Righi E, Mirandola M, Mazzaferri F, Dossi G, Razzaboni E, Zaffagnini A, et al. Determinantes de la persistencia de los síntomas y el impacto en el bienestar físico y mental en Long COVID: a prospective cohort study. *J Infect*. (2022) 84:566–72. doi: 10.1016/j.jinf.2022.02.003
34. Taboada M, Rodríguez N, Díaz-Vieito M, Domínguez MJ, Casal A, Riveiro V, et al. Calidad de vida y síntomas persistentes tras la hospitalización por COVID-19. Estudio observacional prospectivo comparativo de pacientes con o sin ingreso en UCI. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. (2022) 69:326–35. doi: 10.1016/j.redar.2021.05.009
35. Diputado Valverde Mateos, González Romero A, Alvarado Ramos V, Miangolarra Páquina JC. Evolución y calidad de vida a los tres meses de la hospitalización por neumonía por COVID. *Rehabilitación*. (2022) 1:11. doi: 10.1016/j.rh.2021.11.001
36. Rasulo FA, Piva S, Latronico N. Experts' Opinion complicaciones a largo plazo de covid-19 en sobrevivientes de icu: ¿qué sabemos? (2021).
37. Mumtaz A, Sheikh AAE, Khan AM, Khalid SN, Khan J, Nasrullah A, et al. COVID-19 vaccine and long covid: A scoping review. *Life (Basel)*. (2022) 12:1066. doi: 10.3390/life12071066
38. Arnold D, Milne A, Samms E, Staddon L, Maskell N, Hamilton F. ¿Son seguras las vacunas en pacientes con COVID largo? Un estudio observacional prospectivo. *medRxiv*. (2021). doi: 10.1101/2021.03.11.21253225
39. Strain WD, Sherwood O, Banerjee A, Van der Togt V, Hishmeh L, Rossman J. El impacto de la vacunación contra covid en los síntomas de COVID largo: una encuesta internacional de personas con experiencia vivida de COVID prolongado. *Vacunas*. (2022) 10:652. doi: 10.3390/vaccines10050652
40. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, et al. Trayectoria de los síntomas largos de covid después de la vacunación contra covid-19: estudio de cohorte basado en la comunidad.
41. Raw RK, Kelly CA, Rees J, Wroe C, Chadwick DR. La infección previa por COVID-19, pero no la COVID prolongada, se asocia con un aumento de los eventos adversos después de la vacunación BNT162b2/Pfizer. *J Infect*. (2021) 83:381–412. doi: 10.1016/j.jinf.2021.05.035
42. Marco JGG, Pasquín MJÁ, Martín SM, Miranda APJ. Papel protector de las vacunas actuales para variantes del virus SARS-CoV-2 y COVID persistente. *FMC- Formulario Médica Contin en Atención Primaria*. (2022) 29:16–25. doi: 10.1016/j.fmc.2021.10.001
43. Mishra PK, Bruiners N, Ukey R, Datta P, Onyuka A, Handler D, et al. La vacunación aumenta las respuestas protectoras y contrarresta las células B de memoria patógenas inducidas por el SARS-CoV-2. *MedRxiv*. (2021).
44. Taylor RR, Trivedi B, Patel N, Singh R, Ricketts WM, Elliott K, et al. Post-COVID symptoms reported at asynchronous virtual review and stratified follow-up after COVID-19 pneumonia. *Clin Med*. (2021) 21:e384. doi: 10.7861/clinmed.2021-0037



Article

Long COVID Symptomatology and Associated Factors in Primary Care Patients: The EPICOVID-AP21 Study

Esperanza Romero-Rodríguez ^{1,2,3,4}, Luis Ángel Perula-de-Torres ^{1,2,3,*}, Jesús González-Lama ^{1,5},
 Rafael Ángel Castro-Jiménez ^{1,6}, Celia Jiménez-García ^{1,3}, Carmen Priego-Pérez ⁷, Rodrigo Vélez-Santamaría ^{8,*},
Lucía Simón-Vicente ⁸, Josefa González-Santos ⁸ and Jerónimo J. González-Bernal ⁸

- ¹ Maimonides Institute for Biomedical Research of Córdoba (IMIBIC), Reina Sofía University Hospital, Córdoba University, 14004 Córdoba, Spain
 - ² Multiprofessional Family and Community Care Teaching Unit of Córdoba, 14011 Córdoba, Spain
 - ³ Multiprofessional Teaching Unit for Family and Community Care, Córdoba and Guadalquivir Health District, 14011 Córdoba, Spain
 - ⁴ Carlos Castilla del Pino Clinical Management Unit, 14011 Córdoba, Spain
 - ⁵ “Matrona Antonia Mesa Fernández” Health Center, Cabra Clinical Management Unit, AGS South of Córdoba, 14940 Córdoba, Spain
 - ⁶ Especialista en Medicina Familiar Comunitaria, University Hospital Reina Sofía, 14004 Córdoba, Spain
 - ⁷ Faculty of Medicine, University of Córdoba, 14004 Córdoba, Spain
 - ⁸ Department of Health Sciences, University of Burgos, 09001 Burgos, Spain
- * Correspondence: langel.perula.sspa@juntadeandalucia.es (L.Á.P.-d.-T.); rvs0014@alu.ubu.es (R.V.-S.)



Citation: Romero-Rodríguez, E.; Perula-de-Torres, L.Á.; González-Lama, J.; Castro-Jiménez, R.Á.; Jiménez-García, C.; Priego-Pérez, C.; Vélez-Santamaría, R.; Simón-Vicente, L.; González-Santos, J.; González-Bernal, J.J. Long COVID Symptomatology and Associated Factors in Primary Care Patients: The EPICOVID-AP21 Study. *Healthcare* **2023**, *11*, 218. <https://doi.org/10.3390/healthcare11020218>

Academic Editor: Hendrik van den Bussche

Received: 12 November 2022

Revised: 9 January 2023

Accepted: 10 January 2023

Published: 11 January 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Persistent COVID-19 condition includes a wide variety of symptoms and health problems of indeterminate duration. The present study examined the sociodemographic and clinical characteristics of the population with Long COVID seen in Primary Care using a questionnaire based on the existing scientific literature. It was an observational and descriptive study of the characteristics of the Spanish population with Long COVID over 14 years of age. The responses were analysed by means of a descriptive analysis of the variables recorded, in addition to a bivariate analysis to determine the existence of a relationship between persistent COVID-19 and variables such as gender, age, vaccination status or concomitant pathology. The results obtained clearly describe the sociodemographic characteristics of the population, highlighting the predominance of female gender and the prevalence of tiredness and fatigue. Furthermore, relevant information was obtained on the differences in symptomatology according to gender, age, previous pathologies and alterations derived from infection and/or vaccination. These data are important for better detection, diagnosis and treatment of Long COVID and the improvement of the quality of life of this population.

Keywords: long COVID; persistent COVID; post COVID-19; symptoms; risk factor; admission; vaccination; age; gender

1. Introduction

The COVID-19 pandemic has led to a global health, social and economic crisis. Cooperation between countries belonging to the European Union (EU), as well as the promotion of vaccination against COVID-19 infection, is one of the EU strategies to fight the infection [1]. In Spain, a total of 3,462,593 confirmed cases of COVID-19 have been registered through 14 October 2022 [2]. The clinical characteristics of COVID-19 disease have been addressed in several Spanish [3,4] and international studies [5,6]. The most common symptoms are fever, dry cough, tiredness or fatigue, dyspnoea, sore throat, chills and diarrhoea. Symptomatology described in the acute phase of the disease may persist over time and lead to Long COVID, also called Persistent COVID or Post-COVID syndromes [7]. The World Health Organization defined the post COVID-19 condition as occurring in individuals with a history of probable or confirmed SARS-CoV-2 infection, usually three

months after onset, with symptoms lasting at least two months that cannot be substantiated by another diagnosis [8].

The Long COVID condition includes a wide range of chronic health problems of indeterminate duration that can last up to a year, as recent long-term follow-up studies have demonstrated [9]. The prevalence of Long COVID ranges from 10% to 36% in international series [10–14]. A recent meta-analysis indicates that the overall prevalence of Long COVID is 43%, with 54% in hospitalised patients and 34% in non-hospitalised patients [15]. However, when considering populations with severe and very severe acute illness and hospitalised patients, the prevalences rise up to 80%

The symptomatology and risk factors have been described in several studies [16–20], as well as by leading institutions [7,21]. The most frequently described symptoms are fatigue, malaise post-exercise, fever, cough, dyspnoea, thoracic pain, palpitations, difficulty concentrating and memorizing, headache, insomnia, dizziness, olfactory and taste disorders, depression or anxiety, diarrhoea, stomach pain, muscular and joint pain and menstrual disorders. The main markers and risk factors for Long COVID appear to be female gender, obesity, recent infection, comorbidities, increased severity at diagnosis and hospitalisation.

Although Long COVID occurs more frequently in people who have been seriously ill, those who have had a mild illness or no symptoms may also be affected [7]. In this respect, a German study [22] noted that Long COVID can occur even after the acute phase in patients with very mild symptomatology who were treated on an outpatient basis. The available scientific evidence is mostly focused on hospitalised cohorts [9,17,20,23], despite the fact that more than 80% of the reported cases of COVID-19 are diagnosed and treated in Primary Care (PC) [24,25].

Therefore, the present study aimed to describe the sociodemographic and clinical characteristics of patients with persistent COVID-19 in the Spanish population treated in PC.

2. Materials and Methods

2.1 Study Design

An observational, descriptive, case series study of individuals with Long COVID was conducted in the Spanish National Health System, where Long COVID was defined as “a condition occurring in individuals with a history of probable or confirmed SARS-CoV-2 infection, usually 3 months from the onset, with symptoms that last for at least 2 months and cannot be explained by an alternative diagnosis” [8].

2.2 Study Population

The study included patients from the general population seen in PC. Patient inclusion criteria were: (a) residence in Spain; (b) age 14 years or older; (c) laboratory diagnosis of acute COVID-19 infection; (d) fulfill Long COVID criteria [8]; (e) consent to participate in the research study.

As for the sample size, based on previous studies estimating the prevalence of Long COVID in the adult population, assuming a percentage of 10% [26], for a confidence level of 95% and a precision of ± 3 percentage units, it was estimated that it would be necessary to recruit a sample of at least 385 subjects (calculations made with the Granmo programme: <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo> accessed on 31 May 2021).

The research project has the authorisation of the management of the Cordoba and Guadalquivir Health District and the Cordoba South Health Management Area, as well as the approval of the Clinical Research Ethics Committee of the Reina Sofia Hospital in Cordoba (reference: 5033). Informed consent was requested as part of the online questionnaire. Data processing complied with the provisions of the European Data Protection Regulation and Organic Law 3/2018 on Personal Data Protection and guarantee of digital rights.

2.3 Assessments

The information of the participating patients included in the study came from a questionnaire created online with the Google Form tool, from Drive, which was sent to the members of the associations of patients with persistent COVID in Spain through their representatives.

Data on sociodemographic variables (age, gender, employment status and residential area—urban >20,000 inhabitants or rural ≤ 20,000 inhabitants) were collected. With regard to the clinical features and based on what has been previously published in the scientific literature, a list of 56 possible clinical signs and symptoms for the situation of Long COVID was drawn up, with the signs and symptoms grouped into the following categories: general or non-specific symptoms, body aches, respiratory, digestive, neurological, psychological, ocular, dermatological, cardiovascular and other symptoms. Participants were also asked about their chronic diseases, the treatment they were following for Long COVID, their vaccination status and side effects after vaccination, as well as about hospital and intensive care unit admissions (ICU).

2.4 Statistical Analysis

The questionnaire data were completed online in Google Drive by the participants. These data were then exported to an Excel spreadsheet and analysed with the statistical software SPSS version 17.0 (IBM-Inc., Chicago, IL, USA).

First, a descriptive analysis was carried out by calculating absolute frequencies and percentages for qualitative or categorical variables, as well as measures of central tendency, dispersion and position for quantitative variables. Confidence intervals of 95% (95% CIs) were estimated for the main parameters. To calculate 95% CI for qualitative variables, an online calculator (<https://www.easycalculation.com/es/statistics/population-confidence-interval.php> accessed on 31 May 2021) was used, as SPSS does not have this function. After this, a bivariate analysis was performed to determine whether there was any relationship between the clinical picture of Long COVID, concomitant pathology, hospital admissions, treatment followed or vaccination status, according to the age or sex of the patients.

Age was grouped into 3 categories (qualitative variable: 14 to 40 years, 41 to 52 years and 53 to 76 years), taking into account the limits of the distribution and the percentiles of the dataset. The Chi-square test was used, and differences were considered statistically significant at a value of $p \leq 0.05$.

3. Results

A total of 689 subjects with Long COVID were recruited, of whom 59.5% were diagnosed by PCR test, 30.8% by antigen test and 19.7% by serological test. In 50% of the cases, the family doctor confirmed the diagnosis of Long COVID; in 19.9%, an internist; in 7.5%, a specialist in pneumology; and in the rest of the cases, various specialists, such as a neurologist (3.2%), specialist in Preventive Medicine (1.7%), emergency doctor (1.7%) or cardiologist (1.1%), among others. The mean age of the patients was 45.76 ± 9.67 -SD- (95% CI mean age: 46.03–46.48; range: 14–76 years), and 79.5% were female. A total of 79.3% resided in an urban area (>20,000 inhabitants), 40.9% were on sick leave and 26.9% were not on sick leave at the time, but had been on sick leave as a result of Long COVID.

Exactly 12.2% of the recruited patients reported less than 159 days with Long COVID, 19.1% between 160 and 350 days, 19.2% between 350 and 400 days, 38.0% between 401 and 650 days and 11.5% more than 650 days after being diagnosed with Long COVID.

Table 1 shows the list of clinical signs and symptoms that patients reported to have experienced after they were infected with COVID-19, including those that persisted and those that were most disabling for them with regard to performing activities of daily living.

Table 1. Symptoms and clinical signs that COVID-19-infected patients presented in their acute phase, those that persisted (Long COVID) and those that were more disabling ($n = 689$).

Symptoms and Signs	COVID-19		Long COVID		Disabling	
	n	%	n	%	n	%
-General and nonspecific symptoms						
General malaise	625	90.7	487	70.7	407	59.1
Tiredness and fatigue	667	96.8	616	89.4	594	86.2
Fever	391	56.7	119	17.3	92	13.4
Low body temperature (hypothermia)	237	34.4	179	26.0	59	8.6
Chills and shivering	409	59.4	218	30.9	79	13.4
Sweating	363	52.7	213	30.9	60	8.7
Headache	593	86.1	474	74.6	360	61.3
Loss of appetite	294	42.7	108	15.7	25	4.8
Itchiness of the skin (pruritus)	281	40.8	193	28.0	52	7.5
Weight loss	282	40.9	105	15.2	22	3.2
-Body aches						
Sore throat	422	61.2	215	31.2	45	6.5
Joint pain	576	83.6	499	72.4	378	54.9
Muscle pain	623	90.4	528	76.6	426	61.8
Thoracic pain	441	64.0	312	45.3	208	30.2
Back pain	478	69.4	372	54.0	243	35.3
Feeling of tightness in the chest	486	70.5	349	50.7	245	35.6
Stomach pain	315	45.7	212	30.8	108	15.7
Abdominal pain	330	47.9	227	32.9	117	17.0
-Respiratory						
Cough	453	65.7	237	34.4	89	12.9
Sputum or phlegm (bronchial secretion)	176	25.5	102	14.8	25	3.6
Hemoptysis (coughing of blood)	31	4.5	11	1.6	5	0.7
Difficulty breathing or shortness of breath	513	74.5	365	53.0	330	47.9
Breathlessness, dyspnea	558	81.0	453	65.7	378	54.9
Nasal congestion (mucus)	314	45.6	176	25.6	54	7.8
Aphonia or hoarseness	304	44.1	185	26.9	82	11.9
-Digestive						
Nausea	320	46.4	190	27.6	100	14.5
Vomiting	122	17.7	40	5.8	33	4.8
Diarrhea	360	52.2	187	27.1	110	16.0
-Neurological						
Dizziness	472	68.5	367	53.3	12	1.7
Vertigo	302	43.8	217	31.5	184	26.7
Tremor	267	38.8	163	23.7	87	12.6
Paresthesia	338	49.1	267	38.8	149	21.6
Loss of smell	366	53.1	141	20.5	51	7.4
Loss of taste	351	50.9	110	16.0	38	5.5
Seizure	31	4.5	21	3.0	12	1.7
Memory loss	533	77.4	484	70.2	399	57.9
Mental confusion	512	74.3	466	67.6	417	60.5
Brain fog	538	78.1	472	68.5	435	63.1
Lack of concentration/attention deficit	604	87.7	543	78.8	476	69.1
Trouble sleeping (insomnia)	521	75.6	431	62.6	321	46.6
Posttraumatic stress	280	40.6	220	31.9	167	24.2
-Ocular						
Conjunctivitis	139	20.2	89	12.9	40	5.8
Blurred vision, foreign body sensation, eye congestion	421	61.6	332	48.1	150	21.8
Dry eyes	323	46.9	272	39.5	112	16.3

Table 1. Cont

Symptoms and Signs	COVID-19 n %	Long COVID n %	Disabling n %			
-Dermatological						
Hives or eczema on the skin	267	38.8	169	24.4	39	5.7
Facial erythema	138	20.0	76	11.0	13	1.9
Acrosyndrome	121	17.6	72	11.0	32	4.6
-Cardiovascular						
Palpitation	453	65.7	332	48.2	185	26.9
High blood pressure	192	27.9	145	21.0	65	9.4
Low blood pressure	127	18.4	94	13.6	32	4.6
-Others						
Swelling or inflammation in the fingers	202	29.3	141	20.5	56	8.1
Trouble swallowing	193	28.0	123	17.9	52	7.5
Tinnitus (ringing in the ears)	326	47.3	260	37.7	103	14.9
Hair loss	430	62.4	252	36.6	41	6.0
Menstrual disorder (women)	230	33.4	150	21.8	---	---
Erection dysfunction (men)	49	7.1	7	1.0	---	---

Tiredness or fatigue were the most frequent (96.8%), persistent (89.4%) and disabling (86.2%) symptoms. There were statistically significant differences in the frequency of persistent symptoms according to age group, with the lowest age group (14–40 years) reporting the highest percentage of fever (21.4%; $p = 0.035$), sore throat (41.0%; $p = 0.032$), thoracic pain (58.9%; $p = 0.047$), hypothermia (39.9%; $p = 0.004$), shivering (35.4%; $p = 0.018$), memory loss (85.3%; $p = 0.003$), mental fog (82.4%; $p = 0.020$), difficulty swallowing (25.2%; $p = 0.004$) and tinnitus (48.5%; $p = 0.049$). No significant differences were observed in the prevalence of persistent symptoms according to gender, except for fever (more frequent in women, 21.4%; 0.035), and thoracic pain (more frequent in men, 58.9%; $p = 0.047$). On the contrary, 29.8% reported having developed pneumonia after SARS-CoV-2 infection, with no significant differences by age or gender.

A total of 23.4% of patients were admitted to hospital as a result of COVID-19 infection, of which 3.6% had to be admitted to an ICU. No differences were observed with respect to hospital or ICU admission by age or gender.

Figure 1 shows the list of initial symptoms that patients reported at the time they were infected with COVID-19. Headache stands out first (16.0%), followed by fever (13.1%) and sore throat (12.5%), while 9.7% presented unusual tiredness or fatigue.

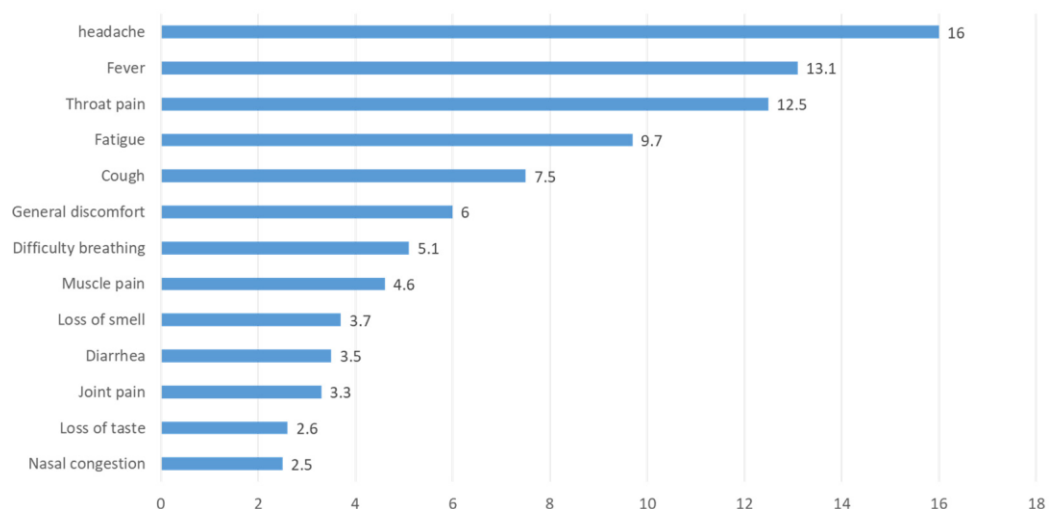


Figure 1. Most frequent first symptoms in the acute phase patients with Long COVID (%).

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida

Table 2 shows the body systems, or apparatuses, that the patients felt to be affected as a result of their Long COVID process. The most frequent cases are those related to mental disorder (73.3%) and nervous system impairment (72.0%). Significant differences by age were observed with cardiovascular (57.9%; $p = 0.010$), endocrine (30.30%; $p = 0.012$), dermatological (36.5%; $p = 0.013$) and haematological (23.0%; $p = 0.023$) system involvement, which were more frequent in the younger age group (14–40 years).

Table 2. Areas or systems affected as a result of Long COVID ($n = 689$).

Affected Systems	<i>n</i>	%	95% CI
Mental disorder (psychological/emotional)	505	73.3	70.0–76.6
Nervous system	496	72.0	68.6–75.3
Respiratory system	455	66.0	62.5–69.6
Digestive system	336	48.8	45.0–52.5
Endocrine system	155	22.5	19.4–25.6
Locomotor system	390	56.6	52.9–60.3
Cardiovascular system	333	48.3	44.6–52.1
Nephrourological system	109	15.8	13.1–18.5
Hematological system (coagulation)	137	19.9	16.9–22.9
Dermatological system	210	30.5	27.0–33.9
Otorhinolaryngological system	223	32.4	28.9–35.9
Eye system	302	43.8	40.1–47.5

Table 3 shows the chronic diseases or pathologies reported by Long COVID patients. The most frequent health problems were anxiety disorders (45.3%), followed by overweight or obesity (34.1%), depression (27.1%) and hyperlipidaemia (26.9%). No significant differences were found according to age (except in the case of autoimmune diseases, where the prevalence was higher in the 14–40 age group, with 18.0%; $p = 0.028$) or gender.

Table 3. Diseases and chronic medical conditions present in patients with Long COVID ($n = 689$).

Diseases and Chronic Medical Conditions	<i>n</i>	%	95% IC
Arterial hypertension	128	18.6	15.7–21.5
Diabetes Mellitus	31	4.5	3.0–6.0
Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD).	25	3.6	2.2–5.0
Bronchial asthma	136	19.7	16.8–22.7
Respiratory insufficiency	130	18.9	15.9–21.8
Hyperlipidemia	185	26.9	23.5–30.2
Overweight or obese	235	34.1	30.6–37.6
Immunosuppression (low defense level, HIV, ...)	110	16.0	13.2–18.7
Autoimmune disease (ulcerative colitis ...)	89	12.9	10.4–15.4
Cancer	8	1.2	0.4–2.0
Kidney failure	24	3.5	2.1–4.9
Heart failure	39	5.7	3.9–7.4
Heart disease (atrial fibrillation, heart valve disease, myocardial infarctions, angina pectoris, left ventricular hypertrophy, ...)	62	9.0	6.9–11.1
Cardiovascular disease (vascular accident, stroke, artery disease, ...)	35	5.1	3.4–6.7
Anxiety disorder	312	45.3	41.6–49.0
Depression	187	27.1	23.8–30.5
Mental illness (neurosis, psychosis, ...)	33	4.8	3.2–6.4
Neurological disease	174	25.3	22.0–28.5
Endocrine disease (hypothyroidism, ...)	124	18.0	15.1–20.9
Liver disease	16	2.3	1.2–3.4

With regard to the treatments followed by patients in the acute phase, Table 4 shows the list of these treatments. There were no significant differences by age or gender, except

for the use of anticoagulant drugs, which was higher among women (13.6%) than among men (2.5%; $p = 0.005$).

Table 4. Drug treatments for patients with Long COVID in acute phase ($n = 689$).

Drugs	<i>n</i>	%	95% IC
Analgesics	410	59.5	55.8–63.2
Anti-inflammatories	321	56.4	42.9–50.3
Anxiolytics	193	36.7	24.7–31.4
Antidepressants	218	28.0	28.2–35.1
Anticoagulants	58	8.4	6.3–10.5
Corticosteroids	119	17.3	14.4–20.1
Calcifediol (vitamin D)	290	42.1	38.4–45.8
Other drugs	349	50.7	46.9–54.4

Moreover, 44.3% reported drinking alcohol (3.8% regularly and 40.5% sometime) and 10.0% being smokers (6.7% daily and 3.3% sporadically), with no significant differences according to age or gender.

Regarding vaccination status, 12.4% had not received any COVID-19 vaccination, while 88.6% said they had been vaccinated, of which 32.7% stated with one dose, 48.7% with two doses and 18.6% with three doses. A total of 43% were vaccinated with the Pfizer vaccine, 12.3% with Moderna, 6.2% with AstraZeneca and 4.3% with Janssen. Only 0.3% received CoronaVac (from Sinovac). A total of 16.8% were given a combination of Pfizer’s vaccine on one occasion and Moderna’s on another. The most frequent adverse effects attributable to vaccination in the opinion of the respondents are shown in Figure 2. As can be seen, the most frequent adverse reactions were pain at the injection site (90.8%), tiredness or fatigue (76.7%), muscle pain (68.3%), headache (61.8%) and general malaise (58.3%). Other under-reported but more serious side effects were coagulation disorders (5%), facial paralysis (2.3%) and thrombosis (1.8%). Dizziness was more frequent in the 14–40 age group (42.6%; $p = 0.017$), with no further statistically significant differences in the adverse effects perceived by patients according to age or gender.

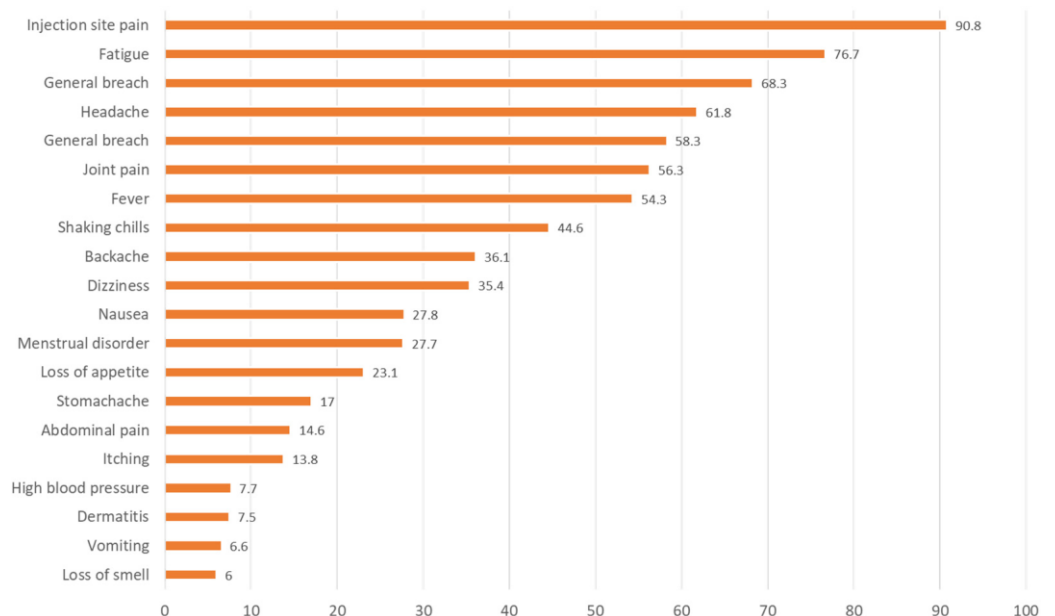


Figure 2. Most frequent adverse events experienced by Long COVID patients after vaccination (%).

In total, 63.6% of the subjects reported that their clinical condition remained the same as before vaccination, 12.7% reported improvement after vaccination and 20% reported worsening

Significant differences were found by age (more subjects aged 14–40 years than older reported worsening, 24.9%; $p = 0.007$) and gender, with a higher percentage of males than females reporting worsening after being administered COVID-19 vaccines (26.9% vs. 18.6%, respectively $p = 0.045$).

4. Discussion

The aim of this study was to identify and describe the sociodemographic and clinical characteristics of patients with Long COVID. Long COVID was found to be present in 80% of individuals with a confirmed diagnosis of COVID-19 [25].

Our results show the sociodemographic features that characterize patients with Long COVID, including a mean age of 45.7 years and a predominance of female [26]. The participants were mostly diagnosed by a family doctor using a PCR test. Exactly 23% of the sample reported being hospitalised at the time of acute infection, and 29.8% had pneumonia, with no significant differences by age or gender. Moreover, 38% of the participants reported having symptoms of Long COVID between days 401 and 650 after acute infection, and 40.9% were on sick leave.

Regarding the clinical characteristics of the sample population with Long COVID, our results showed that tiredness and fatigue are key symptoms in terms of the frequency of COVID-19 infection, the persistence of the symptom (leading to the presence of Long COVID) and the disability it produces in the person who has it. As in our results, the review by Salari et al. [27] shows that one of the most common effects of COVID-19 was fatigue, which persisted after acute infection treatment and was present even after 100 days [25,28]. These symptoms can be similar to chronic fatigue syndrome, which includes disabling fatigue with a profound impact on the quality of life of patients [25,27,29]. Next, we find that general malaise, headache, chills and fever are the most frequent symptoms experienced at the time of acute COVID-19 infection [30], although only headache and general malaise were persistent and disabling for some time afterwards. However, the results of the study by Rivera-Izquierdo et al. [31] suggest that the persistence of symptoms should be attributed to the need for hospitalisation, which ultimately prolongs long-term symptomatology, rather than to the COVID-19 infection itself.

Similarly, our results show data on the frequency of persistent symptoms in relation to age, i.e., the younger the age, the higher the frequency of symptoms such as fever, sore throat, thoracic pain, hypothermia, shivering, memory loss, mental fog, difficulty swallowing and/or tinnitus. However, no significant differences were obtained with respect to gender, except for the symptom of fever in women and thoracic pain in men. Currently, most studies do not provide disaggregated data showing significant gender differences, although Sylvester et al. [32] found that women were generally more likely to develop Long COVID, with female gender being a predictor of chronic fatigue and mood disorder symptoms.

It can also be observed that the most affected systems in patients with Long COVID are the mental and the nervous systems, with no significant differences found with respect to gender. According to the literature, the manifestations of Long COVID can affect any area of the nervous system; however, the most frequent symptoms are brain fog, headache, cognitive impairment and sleep and mood disorders, among others [33,34]. These neurological symptoms, or deficits, have been shown to be the main causes of disability in the aftermath of COVID-19 infection [35]. Additionally, according to our results, psychological and mental health problems, such as anxiety or depression, are highlighted as long-term consequences of COVID-19 [27,36,37]. However, taking age into account, there are significant differences in terms of a higher frequency of cardiovascular, endocrine, dermatological and haematological involvement the younger patients were.

There was also a significant prevalence of people with pre-acute infection anxiety disorders, as well as overweight or obesity, depression and hyperlipidaemia. No significant differences were found with respect to gender and age, except for autoimmune diseases, where there was a higher prevalence in the 14–40 age group. Other studies have revealed the

significant association of previous health conditions with elevated risk of Long COVID [38]. In agreement with our results, Wu et al. [39] found a significant association between Long COVID and obesity; however, they ruled out the existence of any other significant association with other previous health conditions.

No significant differences were found with respect to gender and age in the treatment applied, except for the use of anticoagulants, where a greater use of anticoagulants was observed in women. Although the use of anticoagulants to improve the sequelae of COVID-19 is still under study, it has been shown to reduce morbidity and improve prognosis [40]. Finally, with regard to vaccination, we can see that the majority of the participating population had been vaccinated with at least a couple of doses, most of them Pfizer, and the most frequent adverse effects were pain at the place of vaccination (90.8%), followed by tiredness or fatigue, muscle pain, headache or general malaise; there were no differences by gender or age. Prevalent but important in terms of severity, adverse effects of coagulation disorders were reported in 5%, facial paralysis in 2.3% and thrombosis in 1.8%. It is also worth noting the presence of significant differences in gender and age with regard to worsening after the application of the vaccine in 24.9% of the subjects aged between 14 and 40 years, mainly males. Currently, although vaccines have been shown to be protective (especially in those vaccinated with two doses) by reducing rates of severe disease or death from COVID-19 [41], they are not as effective in completely preventing disease and prolonged COVID-19 [42]. In addition, several symptoms of prolonged COVID-19 that have overlapped over time with vaccine side effects are being studied. These symptoms include changes in blood pressure, muscle weakness, headaches and brain fog [43,44].

Limitations of this study include the type of survey used, which may introduce a selection bias, as well as an information bias, as it is a self-administered survey. In addition, although symptoms derived from Long COVID are under continuous study, the evidence on the clinical characteristics of Long COVID according to gender and age is scarce, which has been a limitation when contrasting the results obtained.

5. Conclusions

In conclusion, our results have described both the sociodemographic and the clinical characteristics of the sample. The predominance of the female gender in Long COVID [45] and the high frequency and prevalence of tiredness and fatigue symptoms in the population after COVID-19 infection were noted [36].

In addition, important information has been obtained about the differences in symptomatology according to gender and age, which is of value for the detection, diagnosis and individualised treatment of patients with Long COVID, according to their characteristics. Furthermore, it is important to point out and take into account patients' previous diseases and those that develop as a result of the infection, such as psychological and nervous disorders, underlining the need to complement prevention and/or treatment with multidisciplinary support to improve patients' well-being, mental health and quality of life. Although more research is needed, from this study it has been possible to observe some side effects that worsen the health status of patients diagnosed with Long COVID after vaccination, especially in males.

Author Contributions: Conceptualization, E.R.-R. and L.Á.P.-d.-T.; methodology, J.G.-L. and R.Á.C.-J.; software, C.J.-G. and C.P.-P.; validation, E.R.-R. and J.G.-L.; formal analysis, J.G.-S. and J.J.G.-B.; investigation, R.V.-S. and L.S.-V.; resources, R.V.-S., E.R.-R. and J.G.-S.; data curation, J.G.-L. and R.Á.C.-J.; writing—original draft preparation, R.V.-S. and C.P.-P.; writing—review and editing, R.V.-S., L.S.-V. and J.J.G.-B.; visualization, R.Á.C.-J., C.J.-G. and L.Á.P.-d.-T.; supervision, E.R.-R., J.J.G.-B. and J.G.-L.; project administration, R.Á.C.-J., E.R.-R. and L.Á.P.-d.-T. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the University of Burgos (UBU 032/2021).

Informed Consent Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the University Hospital of Burgos (HUBU 2134/2019).

Data Availability Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Acknowledgments: For their collaboration, we express our gratitude to the Spanish associations of Long COVID19, and especially to the Andalusian Association of Persistent COVID, which disseminated the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ministerio de Sanidad. Minist Sanid 2022. Available online: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/situacionActual.htm> (accessed on 31 December 2021).
2. Consilium. COVID-19: Respuesta de la UE en el Ámbito de la Salud Pública. Consilium Europa. 2022. Available online: <https://www.consilium.europa.eu/es/politicas/coronavirus/covid-19-public-health/> (accessed on 23 September 2021).
3. Párraga Martínez, I.; Pérula de Torres, L.A.; González Lama, J.; Jiménez García, C.; Sánchez Montero, R.; Rider Garrido, F. Características clínico-epidemiológicas de la infección por el virus SARS-CoV-2 en médicos de familia: Un estudio de casos y controles. *Aten. Primaria* **2021**, *53*, 101956. [CrossRef]
4. Pérula de Torres, L.Á.; González-Lama, J.; Jiménez García, C.; Sánchez Montero, R.; Rider Garrido, F.; Ortega López, Y.; Pajares Conde, D.; Ramírez Baena, M.; Párraga Martínez, I.; Romero-Rodríguez, E. Frequency and predictive validity of olfactory and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection. *Med. Clin.* **2021**, *156*, 595–601. [CrossRef]
5. Guan, W.; Ni, Z.; Hu, Y.; Liang, W.; Ou, C.; He, J.; Liu, L.; Shan, H.; Lei, C.; Hui, D.S.C.; et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N. Engl. J. Med.* **2020**, *382*, 1708–1720. [CrossRef]
6. Wu, Z.; McGoogan, J.M. 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*, 1239–1242. [CrossRef]
7. Centros Para el Control y la Prevención de Enfermedades. Afecciones Persistentes al COVID-19 y Afecciones Posteriores al COVID-19 2022. Available online: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html> (accessed on 23 September 2021).
8. Soriano, J.; Murthy, S.; Marshall, J.; Relan, P.; Diaz, J. *A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus*; WHO: Geneva, Switzerland, 2021.
9. The PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: A prospective observational study. *Lancet. Respir. Med.* **2022**, *10*, 761–775. [CrossRef]
10. Guía Clínica Para la Atención al Paciente LONG COVID/COVID Persistente 2021. Available online: <https://www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos/363-guia-clinica-para-la-atencion-al-paciente-long-covid-covid-persistente> (accessed on 28 September 2021).
11. Davis, H.E.; Assaf, G.S.; McCorkell, L.; Wei, H.; Low, R.J.; Re'em, Y.; Redfield, S.; Austin, J.P.; Akrami, A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine* **2021**, *38*, 101019. [CrossRef] [PubMed]
12. Hirschtick, J.L.; Titus, A.R.; Slocum, E.; Power, L.E.; Hirschtick, R.E.; Elliott, M.R.; McKane, P.; Fleischer, N.L. Population-Based Estimates of Post-acute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection (PASC) Prevalence and Characteristics. *Clin. Infect. Dis.* **2021**, *73*, 2055–2064. [CrossRef] [PubMed]
13. Sudre, C.H.; Murray, B.; Varsavsky, T.; Graham, M.S.; Penfold, R.S.; Bowyer, R.C.; Pujol, J.C.; Klaser, K.; Antonelli, M.; Canas, L.S.; et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med.* **2021**, *27*, 626–631. [CrossRef] [PubMed]
14. Bliddal, S.; Banasik, K.; Pedersen, O.B.; Nissen, J.; Cantwell, L.; Schwinn, M.; Tulstrup, M.; Westergaard, D.; Ullum, H.; Brunak, S.; et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 13153. [CrossRef]
15. Chen, C.; Hauptert, S.R.; Zimmermann, L.; Shi, X.; Fritsche, L.G.; Mukherjee, B. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J. Infect. Dis.* **2022**, *226*, 1593–1607. [CrossRef]
16. Daitch, V.; Yelin, D.; Awwad, M.; Guaraldi, G.; Milić, J.; Mussini, C.; Falcone, M.; Tiseo, G.; Carrozzi, L.; Pistelli, F.; et al. Characteristics of long COVID among older adults: A cross-sectional study. *Int. J. Infect. Dis.* **2022**, *125*, 287–293. [CrossRef]
17. Fernández-De-las-peñas, C.; Martín-Guerrero, J.D.; Pellicer-Valero, Ó.J.; Navarro-Pardo, E.; Gómez-Mayordomo, V.; Cuadrado, M.L.; Arias-Navalón, J.A.; Cigarán-Méndez, M.; Hernández-Barrera, V.; Arendt-Nielsen, L. Female Sex Is a Risk Factor Associated with Long-Term Post-COVID Related-Symptoms but Not with COVID-19 Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 413. [CrossRef] [PubMed]
18. Yelin, D.; Margalit, I.; Nehme, M.; Bordas-Martínez, J.; Pistelli, F.; Yahav, D.; Guessous, I.; Durà-Miralles, X.; Carrozzi, L.; Shapira-Lichter, I.; et al. Patterns of Long COVID Symptoms: A Multi-Center Cross Sectional Study. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 898. [CrossRef]

19. Pérez-González, A.; Araújo-Ameijeiras, A.; Fernández-Villar, A.; Crespo, M.; Poveda, E.; Cabrera, J.J.; del Campo, V.; de Araujo, B.G.; Gómez, C.; Leiro, V.; et al. Long COVID in hospitalized and non-hospitalized patients in a large cohort in Northwest Spain, a prospective cohort study. *Sci. Rep.* **2022**, *12*, 3369. [CrossRef]
20. Fernández-de-las-Peñas, C.P.-V.O.J.; Navarro-Pardo, E.P.-C.D.F.L.L.; Guijarro, C.M.-G.J.D. Symptoms Experienced at the Acute Phase of SARS-CoV-2 Infection as Risk Factor of Long-term Post-COVID Symptoms: The LONG-COVID-EXP-CM Multicenter Study. *Int. J. Infect. Dis.* **2022**, *116*, 241–244. [CrossRef]
21. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad Por Coronavirus (COVID-19): Afección Posterior a la COVID-19 2021. Available online: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition) (accessed on 1 October 2021).
22. Scientific Advisory Group. COVID-19 Scientific Advisory Group Rapid Evidence Report. Updat. Rev. Prolong. symptoms after acute COVID-19 Infect. *Alberta Health Services, Physical distancing works*, 2021.
23. Tleyjeh, I.M.; Saddik, B.; Ramakrishnan, R.K.; AlSwaidan, N.; AlAnazi, A.; Alhazmi, D.; Aloufi, A.; AlSumait, F.; Berbari, E.F.; Halwani, R. Long term predictors of breathlessness, exercise intolerance, chronic fatigue and well-being in hospitalized patients with COVID-19: A cohort study with 4 months median follow-up. *J. Infect. Public Health* **2022**, *15*, 21–28. [CrossRef]
24. Ministerio de Sanidad. Manejo en Atención Primaria y Domiciliaria del COVID-19 2020. Available online: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Manejo_primaria.pdf (accessed on 23 September 2021).
25. Lopez-Leon, S.; Wegman-Ostrosky, T.; Perelman, C.; Sepulveda, R.; Rebolledo, P.A.; Cuapio, A.; Villapol, S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 16144. [CrossRef] [PubMed]
26. Asadi-Pooya, A.A.; Akbari, A.; Emami, A.; Lotfi, M.; Rostamihosseinkhani, M.; Nemati, H.; Barzegar, Z.; Kabiri, M.; Zeraatpisheh, Z.; Farjoud-Kouhanjani, M.; et al. Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. *Iran. J. Med. Sci.* **2021**, *46*, 428–436. [CrossRef]
27. Salari, N.; Khodayari, Y.; Hosseinian-Far, A.; Zarei, H.; Rasoulpoor, S.; Akbari, H.; Mohammadi, M. Global prevalence of chronic fatigue syndrome among long COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Biopsychosoc. Med.* **2022**, *16*, 21. [CrossRef] [PubMed]
28. Calabria, M.; García-Sánchez, C.; Grunden, N.; Pons, C.; Arroyo, J.A.; Gómez-Anson, B.; Estévez García, M.; del, C.; Belvís, R.; Morollón, N.; et al. Post-COVID-19 fatigue: The contribution of cognitive and neuropsychiatric symptoms. *J. Neurol.* **2022**, *269*, 3990–3999. [CrossRef]
29. Robbins, T.; Gonevski, M.; Clark, C.; Baitule, S.; Sharma, K.; Magar, A.; Patel, K.; Sankar, S.; Kyrou, I.; Ali, A.; et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of long COVID: Early evaluation of a highly promising intervention. *Clin. Med.* **2021**, *21*, E629–E632. [CrossRef] [PubMed]
30. Tana, C.; Bentivegna, E.; Cho, S.J.; Harriott, A.M.; García-Azorín, D.; Labastida-Ramirez, A.; Ornello, R.; Raffaelli, B.; Beltrán, E.R.; Rusccheweyh, R.; et al. Long COVID headache. *J. Headache Pain* **2022**, *23*, 93. [CrossRef] [PubMed]
31. Rivera-Izquierdo, M.; Láinez-Ramos-Bossini, A.J.; de Alba, I.G.F.; Ortiz-González-Serna, R.; Serrano-Ortiz, Á.; Fernández-Martínez, N.F.; Ruiz-Montero, R.; Cervilla, J.A. Long COVID 12 months after discharge: Persistent symptoms in patients hospitalised due to COVID-19 and patients hospitalised due to other causes—a multicentre cohort study. *BMC Med.* **2022**, *20*, 92. [CrossRef]
32. Sylvester, S.V.; Rusu, R.; Chan, B.; Bellows, M.; O’Keefe, C.; Nicholson, S. Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: A review. *Curr. Med. Res. Opin.* **2022**, *38*, 1391–1399. [CrossRef]
33. Pinzon, R.T.; Wijaya, V.O.; Al Jody, A.; Nunsio, P.N.; Buana, R.B. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J. Infect. Public Health* **2022**, *15*, 856–869. [CrossRef] [PubMed]
34. Stefanou, M.-I.; Palaiodimou, L.; Bakola, E.; Smyrnis, N.; Papadopoulou, M.; Paraskevas, G.P.; Rizos, E.; Boutati, E.; Grigoriadis, N.; Krogias, C. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: A narrative review. *Ther. Adv. Chronic Dis.* **2022**, *13*. [CrossRef]
35. Baig, A.M. Chronic long-COVID syndrome: A protracted COVID-19 illness with neurological dysfunctions. *CNS Neurosci. Ther.* **2021**, *27*, 1433–1436. [CrossRef]
36. Aiyegbusi, O.L.; Hughes, S.E.; Turner, G.; Rivera, S.C.; McMullan, C.; Chandan, J.S.; Haroon, S.; Price, G.; Davies, E.H.; Nirantharakumar, K.; et al. Symptoms, complications and management of long COVID: A review. *J. R. Soc. Med.* **2021**, *114*, 428–442. [CrossRef]
37. Yong, S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis.* **2021**, *53*, 737–754. [CrossRef]
38. Whitaker, M.; Elliott, J.; Chadeau-Hyam, M.; Riley, S.; Darzi, A.; Cooke, G.; Ward, H.; Elliott, P. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 1957. [CrossRef]
39. Wu, Q.; Ailshire, J.; Crimmins, E. Long COVID and Symptom Trajectory in a Representative Sample of Americans. *Res. Sq.* **2022**, *12*, 11647. [CrossRef]
40. Wang, C.; Yu, C.; Jing, H.; Wu, X.; Novakovic, V.A.; Xie, R.; Shi, J. Long COVID: The Nature of Thrombotic Sequelae Determines the Necessity of Early Anticoagulation. *Front. Cell. Infect. Microbiol.* **2022**, *12*, 861703. [CrossRef] [PubMed]
41. Gao, P.; Liu, J.; Liu, M. Effect of COVID-19 Vaccines on Reducing the Risk of Long COVID in the Real World: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 12422. [CrossRef]

42. Ledford, H. How vaccination affects the risk of Long Covid. *Nature* **2021**, *599*, 546–548. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Couzin-Frankel, J.; Vogel, G. Vaccines may cause rare, Long Covid-like symptoms. *Science* **2022**, *375*, 364–366. [[CrossRef](#)]
44. Notarte, K.I.; Catahay, J.A.; Velasco, J.V.; Pastrana, A.; Ver, A.T.; Pangilinan, F.C.; Peligro, P.J.; Casimiro, M.; Guerrero, J.J.; Gellaco, M.M.L.; et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *eClinicalMedicine* **2022**, *53*, 101624. [[CrossRef](#)]
45. Bai, F.; Tomasoni, D.; Falcinella, C.; Barbanotti, D.; Castoldi, R.; Mulè, G.; Augello, M.; Mondatore, D.; Allegrini, M.; Cona, A.; et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: A prospective cohort study. *Clin. Microbiol. Infect.* **2022**, *28*, 611.e9–611.e16. [[CrossRef](#)]



Article

Clinical and epidemiological profile of primary healthcare professionals with COVID-19 infection and Long COVID

Esperanza Romero-Rodríguez ^{1,2,3†}, Rodrigo Vélez-Santamaría ^{4†}, Luis Ángel Pérula-de-Torres ^{1*}, Jesús González-Lama ^{1,5}, Rafael Ángel Castro-Jiménez ^{1,6}, Lucía Simón-Vicente ⁴, Celia Jiménez-García ^{1,2}, Jerónimo J. González-Bernal ⁴, Miriam Santamaría-Peláez ⁴, Jessica Fernández Solana ^{4*} and Josefa González-Santos ⁴

- 1 Maimonides Institute for Biomedical Research of Córdoba (IMIBIC)/Reina Sofía University Hospital/Córdoba University. Córdoba, Spain; espe_mrr@hotmail.com (E.R.-R.); rangel.castro.sspa@xn-juntadeandalucia-ipb.es (R.A.C.-J.); jegonla@telefonica.net (J.G.-L.); celia.jimenez.sspa@xn-juntadeandalucia-ipb.es (C.J.-G.)
- 2 Córdoba and Guadalquivir Health District. Córdoba, Spain.
- 3 Carlos Castilla del Pino Clinical Management Unit. Córdoba, Spain.
- 4 Department of Health Sciences, University of Burgos, 09001 Burgos. Burgos, Spain; rvs0014@alu.ubu.es (R.V.-S.); lsvicente@ubu.es (L.S.-V.); jejavier@ubu.es (J.J.G.-B.); mspelaez@ubu.es (M.S.-P.); mjgonzalez@ubu.es (J.G.-S.)
- 5 “Matrona Antonia Mesa Fernández” Health Center. Cabra Clinical Management Unit. AGS South of Córdoba. Córdoba, Spain.
- 6 Reina Sofia University Hospital. Córdoba, Spain.
- 7 Faculty of Medicine of the University of Córdoba. Córdoba, Spain; carmenprieago@uco.es (C.P.-P.)

†Authors contributed equally

* Correspondence: luisangel.perula@gmail.com (L.A.P.T.); jfsolana@ubu.es (J.F.-S.)

Abstract: Health professionals have been one of the groups most affected by the SARS-CoV-2 virus, especially in the first wave of the pandemic. Currently, there is little scientific evidence on the similarities and differences between COVID-19 infection and Long COVID development in Primary Care (PC) workers and for this reason it is necessary to analyze in depth its clinical and epidemiological profile. This is an observational and descriptive study that includes PC professionals, divided into three comparison groups classified by the diagnostic test for acute SARS-CoV-2 infection. The responses were analysed attending a descriptive analysis of the variables included, and a bivariate analysis to test the relationship between independent variables and the presence or not of Long COVID. The results describe the sociodemographic characteristics of these population groups, showing that women belonging to the health sector are the most affected by Long COVID. In addition, those with Long COVID had the highest number of symptoms and pathologies. The data obtained can be of crucial importance for improving the detection, the diagnosis and the treatment of Long COVID patients and as a consequence, the direct improvement of their quality of life.

Keywords: Long COVID; Persistent COVID; Post COVID-19; COVID-19; symptoms; pathology; health professional

Citation: To be added by editorial staff during production.

Academic Editor: Firstname
Lastname

Received: date
Revised: date
Accepted: date
Published: date



Copyright: © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

The symptomatology associated with COVID-19 is one of the topics of public health interest due to the rapid transmission and the appearance of new variants of the virus in all continents.

COVID-19 infection may be asymptomatic or present as mild, moderate or severe symptoms. Symptoms associated with the infection are quite varied and can affect all organs and systems [1]. The clinical features of COVID-19 disease have been considered in several Spanish [2,3] and international studies [4–6]. The most common symptoms are fever, dry cough, tiredness or fatigue, dyspnoea, pharyngeal pain, chills and diarrhoea. Symptomatology described in the acute phase of the disease may persist over time and lead to persistent COVID-19 or Long COVID [7,8].

The absence of a standardized and worldwide agreed definition makes the categorisation of its epidemiology and the development of possible treatments difficult. To deal with this problem, the World Health Organization defined Post-COVID condition as the illness occurring in individuals with a history of probable or confirmed SARS-CoV-2 infection, usually 3 months after onset, with symptoms lasting at least 2 months that cannot be explained by an alternative diagnosis [9].

The Spanish Society of General Medicine conducted a survey which described the general characteristics of the patients with persistent COVID-19 diagnosed in the first wave of the first year of diagnosis [10]. This survey highlights factors such as age (50% of participants aged 36-50 years), sex (more frequent in women), or frequent symptomatology (asthenia, malaise, headache, or mood disturbance) associated with persistent COVID-19 symptoms. The prevalence of persistent COVID-19 estimated in this study is around 15% and is increasing. In the early stage of the pandemic, a significant proportion of the population had difficult access to diagnostic tests and, in addition, differences between population groups at higher risk of exposure to the virus are not studied.

Many aspects of persistent COVID are poorly understood, and some studies suggest that this phenomenon may actually reflect multiple different syndromes [11,12]. In particular, it is unknown which individuals will experience full recovery and which will experience symptom persistence [11]. If high-risk individuals could be identified, it would be possible to develop strategies to mitigate or prevent the persistence of symptoms [13,14].

Due to the mechanism of transmission of the virus, healthcare professionals are especially at risk of infection and transmission. A study with data from the UK Biobank [15] investigated differences in the manifestation of severe COVID-19 in several groups of workers. The data revealed that healthcare professionals, education and social workers, and other essential workers were at higher risk of developing severe COVID-19 compared to non-essential workers. An international review of the epidemiology and risk factors of coronavirus infection in health care workers in 2020 revealed that, healthcare professionals represented a large proportion of individuals infected with the coronavirus, with a particularly high incidence of infection after unprotected exposures [16].

Preliminary results of the project “Factors of COVID-19 Diffusion” in Spain, have shown that the percentage of infected health professionals is one of the relevant factors for the spread of the pandemic during the upswing [17]. Data from the Spanish seroprevalence study show a higher prevalence of antibodies in the health sector than in the rest of the population groups [18], representing approximately 10%. To date, there are not research that specifically explain persistent COVID-19 in Spanish Primary Care (PC) professionals, who provide initial care to patients with COVID-19. It is important a better understanding of the factors that affect this population to guide public health measures, to protect health workers and their families, to maintain a functioning health system, and to control secondary transmission rates within the community [19–21].

As health professionals have been one of the most affected groups, especially in the first wave of the pandemic, the aim of this study is to analyse their clinical and epidemiological profile in greater depth. In addition, the clinical and epidemiological profile of patients treated in PC with Long COVID needs to be described in comparison with the profile of patients with acute COVID-19 infection and those without COVID-19 infection.

2. Materials and Methods

2.1. Study design

We conducted an observational, descriptive, multicentric study, with three comparison groups, classified according to the result of the acute infection diagnostic test (ADT: antigen detection test and/or Polymerase Chain Reaction -PCR-) by SARS-CoV-2, and the existence or not of Long COVID-19 or post COVID-19 syndrome, following the WHO definition [22].

The groups were: 1) "Cases": patients with acute infection by SARS-CoV-2 (positive ADT) and Long COVID; 2) "Controls 1": patients with acute infection by SARS-CoV-2 (positive ADT) and absence of criteria of Long COVID; 3) "Controls 2": individuals without acute infection by SARS-CoV-2 to which an ADT was requested for presenting an acute clinical picture due to the presence of COVID-19 or for being a close contact of a confirmed case of COVID-19.

2.2. Study population

The study included PC professionals of the Spanish National Health System (NHS).

Selection criteria were as follows: 1) To be a health professional of the NHS; 2) With work activity in PC; 3) To fulfil clinical-epidemiological criteria for suspected COVID-19 disease and/or Long COVID [22]; and 4) To provide an ADT and consent to participate in the study.

The Office for National Statistics of the United Kingdom has estimated that 1 in 10 patients diagnosed with COVID-19 have symptoms beyond 12 weeks after diagnosis and, therefore, it is assumed a prevalence of 10% of Long COVID [23]. Therefore, a sample of 138 individuals would be sufficient to achieve the objective proposed for this study, for a confidence level of 95% and a precision of ± 5 percentage units (calculations made with the Granmo programme: <https://www.imim.es/ofertadeserveis/software-public/granmo/>).

2.3. Procedure

It was considered necessary to deepen the clinical-epidemiological analysis of patients with persistent COVID-19, which is why the EPICOID-AP21 investigation was initiated.. For this purpose, a new questionnaire was designed to be answered online and was submitted again to the Spanish Society of Family and Community Medicine and the Spanish Society of General Practitioners.

The research project has the authorisation of the management of the Cordoba and Guadalquivir Health District and the Cordoba South Health Management Area, as well as the approval of the Clinical Research Ethics Committee of the Reina Sofia Hospital in Cordoba (reference: 5033). Informed consent was requested from the patients participating in the study, which guarantees voluntariness. Data processing was made in accordance with the European Data Protection Regulation and Organic Law 3/2018 on Personal Data Protection and guarantee of digital rights.

2.4. Statistical analysis

The questionnaire data were stored in a survey created with Google Form in Google Drive. These data were exported to an Excel spreadsheet and analyzed with the statistical software SPSS version 17.0 (IBM-Inc., Chicago, IL, USA). A descriptive and comparability analysis of the groups was carried out. Confidence intervals of 95% (95% CIs) were estimated for the main parameters of the study.

A bivariate analysis was performed to determine whether there was any relationship between groups (health care professionals and general population) and and to test the relationship between the independent variables and the presence or absence of persistent COVID-19 disease, for which the Chi-square test, the mean comparison test for independent samples such as Student's t-test or ANOVA (after testing normality using the

Kolmogorov-Smirnov test, and if the adjustment was not met, non-parametric tests were used, such as the Kruskal-Wallis test), using bilateral contrasts, and for a value of $p \leq 0.05$.

3. Results

Of the 1490 professionals of PC included in the study, the 61.6% were doctors, the 8.4% nurses, the 6% nursing assistants, and the rest belonged to other categories (Physiotherapists, occupational therapists, speech therapists, nutritionists, pharmacists, psychologists, etc.), 74.9% lived in urban areas (>20.000 inhabitants) and 25.1% in rural areas, with no significant differences by comparison group.

The 73% did not have COVID-19 (negative ADT result), the 16.8% had acute COVID infection and the 10.2% of the patients had clinical picture of Long COVID (with a mean duration of 35.23 ± 20.70 weeks; 95%CI: 31.89-38.57; range=8-114 weeks). The mean age of the sample as a whole was 46 ± 11.37 -SD- years (95%CI: 46.53-47; range=14-94 years), with no statistically significant differences between the comparison groups (Table 1). Sex differences were observed, being the 84.9% of patients with Long COVID (vs. 15.1% male), the 70.9% of patients with acute COVID-19, and the 75.3% without COVID-19 women (X^2 ; $p=0.007$).

The 81.2% of the patients of the study were symptomatic and the 28.8% were asymptomatic. The mean number of clinical signs or symptoms experienced by the patients were 4.44 ± 6.05 (95%CI 4.18-4.74; median=2; range: 0-35). Significant differences by group were observed, with the average number of symptoms in patients without COVID-19 of 2.64 ± 4 (95%CI: 2.42-2.86; range=0-24), in patients with acute COVID-19 infection of 6.38 ± 5.26 (95%CI: 5.81-6.96; range=0-24), and in those with Long COVID of 14.60 ± 8.78 (IC95%:13.25-15.94; range=1-35) (Kruskal-Wallis; $p < 0.001$).

Of the patients with COVID-19, the first symptom reported was fatigue (17.4%), followed by headache (15%), sore throat (12%), and fever (11.8%). Sore throat was the first symptom in the 16.3% of those patients with acute COVID-19 infection; fatigue in the 10.8% of the patients with Long COVID being the 6% among those suffering from acute COVID.

Table 1. Sociodemographic and clinical characteristics according to comparison group.

Sociodemographic and clinical characteristics	-Groups						Total N=1490	p-value
	Without COVID-19 N=1087		Acute COVID-19 N=251		Long COVID-19 N=152			
	n	%	n	%	n	%		
Age (years)								
Less than or equal to 37	300	27.6	67	26.7	31	20.4	398	26.7
38-47	251	23.1	69	27.5	38	25.0	358	24.0
48-57	324	29.8	71	28.3	43	28.3	438	29.4
Greater than or equal to 58	212	19.5	44	17.5	40	26.3	296	19.9
Sex								
Woman	818	75.3	178	70.9	129	84.9	1125	75.5
Man	269	24.7	73	29.1	23	15.1	385	24.5
Location								
Rural	0	0.0	2	0.8	26	17.3	28	1.9
Urban	1087	100.0	249	99.2	126	82.3	1259	84.5
Symptomatology								
Number of symptoms	2.64±4.00		6.38±5.26		14.60±8.78		4.44±6.05	

Table 2 shows the results of the symptoms, signs and clinical pictures studied according to the comparative group. Compared to those with acute COVID-19 or those without COVID-19, patients with Long COVID had a higher prevalence of fatigue (78.9%;

p<0.001), headache (69.7%; p<0.001), muscle or joint pain (63.2%; p<0.001) or dyspnoea (61.2%; p<0.010).

Table 2. Symptoms, signs reported by patients according to comparison group.

Symptoms, signs and clinical pictures	Groups						Total N=1490	p-value	
	Without COVID-19 N=1087		Acute COVID-19 N=251		Long COVID N=152				
	n	%	n	%	n	%			
General or nonspecific symptoms									
Tiredness	147	13.5	125	49.8	120	78.9	392	26.3	<0.001
General malaise	141	13.0	105	41.8	87	57.2	333	22.3	<0.001
Fever	90	8.7	84	33.5	85	55.9	259	17.4	<0.001
Chills	72	6.6	37	14.7	66	43.4	175	11.7	<0.001
Loss of appetite	53	4.9	56	22.3	57	37.5	166	11.1	<0.001
Sweating	32	2.9	24	9.6	55	36.2	111	7.4	<0.001
Dizziness	25	2.5	11	4.9	68	41.6	104	6.6	<0.001
Hypothermia	34	3.1	19	7.6	41	27.0	94	6.3	<0.001
Body aches									
Headache	242	22.3	115	45.8	106	69.7	463	31.1	<0.001
Muscle/joint pain	133	12.2	101	40.2	96	63.2	330	22.1	<0.001
Sore throat	194	17.8	71	30.3	3	9.1	268	19.8	0.006
Back pain	60	5.8	38	15.1	71	46.7	172	11.5	<0.001
Abdominal pain	27	2.5	26	10.4	52	34.2	105	7.0	<0.001
Thoracic pain	32	2.9	16	6.4	48	31.6	96	6.4	<0.001
Stomach pain	29	2.7	14	5.6	50	32.9	93	6.2	<0.001
Ear pain	3	0.3	0	0.0	0	0.0	3	0.3	0.872
Digestive									
Diarrhea	93	8.6	43	17.1	66	43.4	202	13.6	<0.001
Nausea	22	2.0	12	4.8	46	30.3	80	5.4	<0.001
Vomiting	16	1.5	5	3.7	31	20.4	52	3.5	<0.001
Respiratory									
Cough	201	18.5	105	41.8	87	57.2	393	26.4	<0.001
Nasal congestion	117	10.8	56	22.3	60	39.5	233	15.6	<0.001
Dyspnoea	48	4.4	39	15.5	93	61.2	180	12.1	<0.001
Aphonia	48	4.4	27	10.8	52	34.2	127	8.5	<0.001
Hoarseness	46	4.2	23	9.2	52	34.2	121	8.1	<0.001
Tightness in the chest	33	3.0	16	6.4	59	38.8	108	7.2	<0.001
Sputum or phlegm	21	1.9	11	4.4	44	28.9	76	5.1	<0.001
Pneumonia	10	0.9	16	6.4	40	26.3	66	4.4	<0.001
Rhinitis	0	0.0	6	2.4	53	34.9	59	4.0	<0.001
Sore throat	3	0.3	2	0.9	0	0.0	5	0.4	0.522
Dermatological									
Itching	13	1.2	7	2.8	33	21.7	53	3.6	<0.001
Hives or eczema	17	1.6	6	2.4	24	15.8	47	3.2	<0.001
Facial erythema	12	1.1	3	1.2	30	19.7	45	3.0	<0.001
Pseudo-freezing of extremities	3	0.3	8	3.2	34	22.3	45	3.0	<0.001
Inflammation of the fingers	2	0.2	2	0.8	12	7.9	16	1.1	<0.001
Livedo reticularis	3	0.3	1	0.4	0	0.0	4	0.3	0.481
Coldness in the extremities	0	0.0	1	0.4	0	0.0	1	0.1	0.804
Neurological and psychological									

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente

Olfactory disturbance	32	2.9	104	41.4	88	57.9	224	15.0	<0.001
Taste disturbance	32	2.9	89	35.5	77	50.7	198	13.3	<0.001
Anxiety	2	0.2	5	2.0	34	22.4	41	2.8	<0.001
Polyneuropathy	1	0.1	1	0.4	0	0.0	2	0.1	0.492
Sensory disturbance	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0.882
Insomnia	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	-----
Others									
Ocular discomfort	66	6.0	46	18.3	45	29.6	156	10.5	<0.001
Haemoptysis	2	0.2	1	0.4	10	6.6	13	0.9	<0.001
Cold sores	1	0.1	0	0.0	0	0.0	1	0.1	0.874

In relation to the average number of pathologies reported by the patients, it was 0.80 ± 1.04 (95%CI: 0.74-0.86; range: 0-9), with significant differences by group (Kruskal-Wallis; $p < 0.001$), being higher in the group of patients with Long COVID (1.40 ± 1.50 ; 95%CI: 1.17-1.63; range=0-9), than in those with acute COVID-19 (0.82 ± 1.01 ; 95%CI: 0.70-0.93; range=0-4) or without COVID-19 (0.71 ± 0.96 ; 95%CI: 0.66-0.77; range=0-6). Table 3 shows the results of the prevalence of pathologies reported by patients, according to the comparison group. Of the 20 pathologies studied, 11 were more frequent in patients with Long COVID. Overweight or obesity (18.3%; $p < 0.001$), asthma (9.4%; $p = 0.007$), hyperlipemia (8.4%; $p = 0.018$), and anxiety syndrome (7.4%; $p < 0.001$) stand out for their higher prevalence among patients with Long COVID compared to those without.

Table 3. Pathologies reported by patients according to comparison group.

Diseases	Groups						Total N=1490		p-value
	Without COVID19 N=1087		Acute COVID19 N=251		Long COVID N=152				
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Overweight or obese	173	15.9	51	20.3	49	32.2	273	18.3	<0.001
Arterial hypertension	94	8.6	30	12.0	16	10.5	140	9.4	0.154
Asthma	92	8.5	23	9.2	25	16.4	140	9.4	0.007
Hyperlipidemia	86	7.9	20	8.0	19	12.5	125	8.4	0.018
Anxiety syndrome	61	5.6	15	6.0	34	22.4	110	7.4	<0.001
Endocrine disease	62	5.7	22	8.8	8	5.3	92	6.2	0.137
Autoimmune disease	44	4.0	6	2.4	5	3.3	55	3.7	0.534
Depression	25	2.3	4	1.6	13	8.6	42	2.8	<0.001
Diabetes Mellitus	21	1.9	10	4.0	1	0.7	32	2.1	0.015
Heart disease	18	1.7	7	2.8	3	2.0	28	1.9	0.436
Cancer	14	4.0	3	1.2	1	0.7	18	1.2	0.770
Coagulation disorders	2	0.2	1	0.4	13	8.6	16	1.1	<0.001
Immunosuppression	11	1.0	2	0.8	4	2.6	17	1.1	0.016
Allergic rhinitis	8	0.7	1	0.4	0	0.0	9	0.7	0.768
COPD	8	0.7	2	0.8	1	0.7	11	0.7	0.963
Kidney disease	5	0.5	0	0.0	5	3.3	10	0.7	<0.001
Stroke/thrombosis	1	0.1	2	0.8	6	3.9	9	0.6	<0.001
Sleep Apnea Syndrome	5	0.5	0	0.0	0	0.0	5	0.4	0.531

4. Discussion

The aim of this study was to describe the sociodemographic and clinical characteristics of the PC professionals and to analyse the clinical and epidemiological profile of those who developed Long COVID, compared to those who developed acute COVID-19 infection and those who did not become infected.

Our results suggest that there are statistically significant differences between the presence of Long COVID in men and women, with a higher prevalence in women than in men. The analysis of COVID-19 cases in healthcare workers in 2020 reported to the Red

Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), confirms the significant high prevalence of cases in women compared with men [24]. Contributions of the literature support the higher prevalence of Long COVID among women [25–28]. It can be explained by the role of hormones in the acute phase of infection and even after recovery from the disease [25]. In addition, it has been found that in women there is a higher production of IgG antibodies, which on the other hand, could translate into a benefit, obtaining more favourable results for women. [29-31].

Likewise, statistically significant differences were observed in relation to the symptoms caused by COVID-19 infection. Symptoms were higher in the group that had Long COVID than in the sample that only had acute COVID-19, and even greater in those who were not infected. However, it is also noteworthy that the highest percentage of population included in the study had symptoms resulted from COVID-19; as in the study of Carfi et al. [32] where only 12.6% of patients were totally asymptomatic. The most common first symptom in the acute COVID-19 and in the Long COVID groups was tiredness or fatigue, followed by headache, muscle or joint pain, or dyspnoea. Similar results are shown in other studies where 32% of the sample reported persistent fatigue [33], 87% fever and 91% malaise or general malaise [34].

Furthermore, there are specific and relevant references in the literature in relation to the symptoms of fatigue or tiredness that corroborate the data obtained in our study. Crook et al. [35] indicate that, after the outbreak of COVID-19, up to 60% of patients report ongoing fatigue and that one year after recovery from the disease, it is one of the most frequent manifestations, being a common symptom that persists. The sample collected in another study also showed that 53% of the patients reported fatigue after infection [30]. It also shows that a large percentage of the population showed signs of dyspnoea, muscle weakness and headache, weeks after testing negative for COVID-19 [8,36,37]. Similarly, the systematic review by Wong and Weitzer [38] which collected 21 studies of COVID, suggests that in 12 of the studies, the fatigue is a predominant symptom in patients with Long COVID.

At this stage, it is necessary to highlight the multisystem effects of COVID-19, which can develop complications when the person is infected or during the course of the disease. Although the epidemiology and pathophysiology of these symptoms are currently not well understood [5], the complications can be respiratory [39], cardiovascular [40], renal [41], thromboembolic [42], neurological [43,44] and autoimmune [45]. The results of this study highlight the existence of statistically significant differences in the average number of pathologies of people with Long COVID compared to those who only had acute COVID or were COVID negative; Long COVID individuals showed a higher average number of pathologies, in particular, overweight or obesity, asthma, hyperlipidaemia and anxiety syndrome. These results are consistent with other studies suggesting that people who are overweight or obese are more likely to have prolonged symptoms following COVID infection [46–48].

There was also a high prevalence of pathologies such as stroke, depression, coagulation disorders, renal failure and/or anaemia. Other studies also show the apparent association of COVID-19 and stroke, probably due to similar factors shared by both [44]. Similarly, with regard to health complications and long-term effects of Long COVID, the mental health symptoms noted are depression, accompanied by anxiety or anxious syndrome, stress, psychiatric disorders, insomnia, etc. [49]. Likewise, Sonnweber et al. [50] showed that iron homeostasis disturbances and anaemia were common problems after COVID-19 infection and during their follow-up gradually decrease; a significant proportion of the population showed iron deficiency or persistent anaemia after COVID-19, which may contribute to a higher burden of persistent symptoms in these people. Although there are not many studies related to this topic, it has also been shown that persistent COVID can lead to loss of renal function months after infection (even in patients who did not require hospital admission); this represents an important clinical condition that should take special notice in patients who have had COVID [51].

Our results also provide statistically significant data on the patients that had asthma when infected with the COVID-19 virus and subsequently manifested persistent COVID. However, no significant data were obtained for people with chronic obstructive pulmonary disease (COPD), despite the fact that people who have asthma and/or COPD have an increased risk of infection by COVID-19 and an increased risk of developing more serious symptoms. It seems that these diseases are quite rare as COVID comorbidities [52,53].

This study highlights a number of limitations. The type of survey that has been used (self-administered), can introduce an information selection bias.

In addition, the limited evidence on the clinical characteristics of COVID and Long COVID in healthcare professionals has made it difficult to compare with the results of our study. Due to bias, external validation of the study may be limited. In spite of this, it is important to take full account that the results obtained in the study represent important data for the investigation of symptoms and/or complications associated with or derived from COVID-19 and Long COVID in healthcare professionals. They are of great importance for future research on this disease, as well as for the design of studies and research protocols on persistent COVID.

5. Conclusions

In conclusion, our results have described the sociodemographic and the clinical characteristics of healthcare workers of the SNH, who developed COVID-19, acute or long term syndrome. It is important to note that Long COVID predominated in female, with the great presence of symptoms of tiredness and fatigue.

In this way, this study has provided relevant information on the differences in symptomatology between healthcare workers infected with COVID-19, those who developed Long COVID and those who were not infected. This information may be relevant for the early detection of symptoms and for the diagnosis of the disease and thus, it will be possible to apply individualized treatments of patients with Long COVID according to their characteristics. It also provides data for further research into medical and rehabilitative treatments, applying those with the greatest palliative and/or curative capacity to achieve a previous health situation.

In relation to previous pathologies of health workers, it is important to point out those diseases that developed from the infection such as alterations in the nervous system and those previous pathologies that led to the development of Long COVID. This will allow the implementation of multidisciplinary prevention and/or treatment programmes with the aim of improving the quality of life and the level of well-being of this population group.

Author Contributions: Conceptualization, E.R.R, and L.A.P.T.; methodology, E.R.R, and L.A.P.T.; software, L.A.P.T; validation, L.S.-V. E.R.R, and L.A.P.T; formal analysis, E.R.R, and L.A.P.T.; investigation, E.R.R, J.G.L, J.F.S, and L.A.P.T.; resources, J.G.B, L.S.-V. and L.A.P.T.; data curation, L.A.P.T.; writing—original draft preparation, E.R.R, J.G.L, J.F.S, and L.A.P.T.; writing—review and editing, E.R.R, J.G.L, J.F.S, R.V.S, R.A.C.J., C.J.G, and L.A.P.T.; visualization, E.R.R, J.J.G.-B. J.G.L, J.F.S, R.V.S, M.S.P, and L.A.P.T.; supervision, E.R.R, J.G.L, J.G.-S., J.F.S, R.V.S, J.G.B, and L.A.P.T.; project administration, L.A.P.T; funding acquisition, E.R.R, and L.A.P.T.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was funded by the call for research and innovation projects in the field of primary care, regional hospitals, and high-resolution hospital centers of the Public Health System of Andalusia in 2021 by the Progreso y Salud Foundation of the Ministry of Health and Families of the Junta de Andalucía, with EXP. No. AP-0184-2021- C2-F2.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of the University of Burgos (UBU 032/2021).

Informed Consent Statement: Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Ministerio de Sanidad, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Información científica-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. 2021.
2. Martínez IP, de Torres LAP, Lama JG, García CJ, Montero RS, Garrido FR. Características clínico-epidemiológicas de la infección por el virus SARS-CoV-2 en médicos de familia: un estudio de casos y controles. *Atencion Primaria*. 2021;53(3):101956.
3. Pérula de Torres LÁ, González-Lama J, Jiménez García C, Sánchez Montero R, Rider Garrido F, Ortega López Y, et al. Frequency and predictive validity of olfactory and taste dysfunction in patients with SARS-CoV-2 infection. *Medicina clinica*. 2021;156(12):595–601.
4. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid – mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374.
5. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 2021;114(9):428–42.
6. van Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen PLBJ, van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Family practice*. 2022;39(1):159–67.
7. Centros para el control y la prevención de Enfermedades. Afecciones persistentes al COVID-19 y afecciones posteriores al COVID-19 [Internet]. 2022. Available from: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/index.html>
8. Orrù G, Bertelloni D, Diolaiuti F, Mucci F, Di Giuseppe M, Biella M, et al. Long-COVID Syndrome? A Study on the Persistence of Neurological, Psychological and Physiological Symptoms. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2021;9(5).
9. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz J V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *The Lancet Infectious diseases*. 2022;22(4):e102–7.
10. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Encuesta COVID-19 Persistente. Encuesta COVID-19 Persistente.
11. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*. 2021;27(4):601–15.
12. Honigsbaum M, Krishnan L. Taking pandemic sequelae seriously: from the Russian influenza to COVID-19 long-haulers. *Lancet (London, England)*. 2020;396(10260):1389–91.
13. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. *Nature Medicine*. 2020;
14. Meeting the challenge of long COVID. *Nature Medicine* 2020 26:12. 2020;26(12):1803–1803.
15. Mutambudzi M, Niedwiedz C, Macdonald EB, Leyland A, Mair F, Anderson J, et al. Occupation and risk of severe COVID-19: prospective cohort study of 120 075 UK Biobank participants. *Occupational and environmental medicine*. 2020;78(5):307–14.
16. Chou R, Dana T, Buckley DI, Selph S, Fu R, Totten AM. Epidemiology of and Risk Factors for Coronavirus Infection in Health Care Workers: A Living Rapid Review. *Annals of internal medicine*. 2020;173(2):120–36.
17. Centro Nacional de Epidemiología (CNE), CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Proyecto Factores de Difusión COVID-19 en España. 2020;
18. Ministerio de Sanidad, Consejo Interterritorial Sistema Nacional de Salud, Instituto de Salud Carlos III. Estudio ENE-COVID: Informe final. Estudio Nacional de sero-epidemiología de la infección por SARS-CoV-2 en España. 2020;
19. Menges D, Ballouz T, Anagnostopoulos A, Aschmann HE, Domenghino A, Fehr JS, et al. Estimating the burden of post-COVID-19 syndrome in a population-based cohort study of SARS-CoV-2 infected individuals: Implications for healthcare service planning. *medRxiv*. 2021;2021.02.27.21252572.
20. Dzinamarira T, Mhango M, Dzobo M, Ngara B, Chitungo I, Makanda P, et al. Risk factors for COVID-19 among healthcare workers. A protocol for a systematic review and meta-analysis. *PloS one*. 2021;16(5).
21. Parkin A, Davison J, Tarrant R, Ross D, Halpin S, Simms A, et al. A Multidisciplinary NHS COVID-19 Service to Manage Post-COVID-19 Syndrome in the Community. *Journal of primary care & community health*. 2021;12.
22. Soriano J, Murthy S, Marshall J, Relan P, Diaz J. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. WHO. 2021;
23. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications [Internet]. Office for National Statistics. [cited 2023 Jan 17]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidssymptomsandcovid19complications>
24. Análisis de los casos de COVID-19 en personal sanitario notificados a la RENAVE hasta el 10 de mayo en España. Informe a 29 de mayo de 2020. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM (ISCIII).
25. Bai F, Tomasoni D, Falcinella C, Barbanotti D, Castoldi R, Mulè G, et al. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2022;28(4):611.e9-611.e16.

26. Ortona E, Malorni W. Long COVID: to investigate immunological mechanisms and sex/gender related aspects as fundamental steps for tailored therapy. *The European respiratory journal*. 2022;59(2).
27. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*. 2021;27(4):626–31.
28. Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, Safarpour A, Lunz Trujillo K, Simonson MD, et al. Prevalence and Correlates of Long COVID Symptoms Among US Adults. *JAMA Network Open*. 2022;5(10):e2238804–e2238804.
29. Zeng F, Dai C, Cai P, Wang J, Xu L, Li J, et al. A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: A possible reason underlying different outcome between sex. *Journal of Medical Virology*. 2020;92(10):2050.
30. Akkız H. The Biological Functions and Clinical Significance of SARS-CoV-2 Variants of Concern. *Frontiers in medicine*. 2022;9.
31. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E, Grad YH, Lipsitch M. Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science (New York, NY)*. 2020;368(6493):860–8.
32. Saloner B, Parish K, Julie Ward MA, Grace DiLaura R, Sharon Dolovich J. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–5.
33. De Pablos-Florido V, Córdoba-Peláez P, Jiménez-Gutiérrez PM. Dolor persistente como secuela de la COVID-19: una revisión sistemática. 2021;
34. Mauricio Trelles PB, Gutierrez Cadillo DN. Caracterización clínica epidemiológica de las secuelas Covid-19 en adultos recuperados de un hospital de Huancayo. *Revista Peruana de Ciencias de la Salud*. 2022;4(1):e364.
35. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* . 2021;374.
36. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv : the preprint server for health sciences*. 2021.
37. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denny EK, Hare SS, et al. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396–8.
38. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*. 2021;57(5).
39. Arita Y, Yamamoto S, Nagata M, Ogasawara N, Hasegawa S. Long COVID presenting with intermittent fever after COVID-19 pneumonia. *Radiology case reports*. 2021;16(9):2478–81.
40. Madjid M, Safavi-Naeini P, Solomon SD, Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review. *JAMA cardiology*. 2020;5(7):831–40.
41. Lin L, Wang X, Ren J, Sun Y, Yu R, Li K, et al. Risk factors and prognosis for COVID-19-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *BMJ open*. 2020;10(11).
42. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. 2021;159(3):1182.
43. Yamakawa M, Kuno T, Mikami T, Takagi H, Gronseth G. Clinical Characteristics of Stroke with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of stroke and cerebrovascular diseases : the official journal of National Stroke Association*. 2020;29(12).
44. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN, Chakravarty K, Mishra R, Joshi D, et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurological sciences* . 2020;41(12):3437–70.
45. Galeotti C, Bayry J. Autoimmune and inflammatory diseases following COVID-19. *Nature reviews Rheumatology*. 2020;16(8):413–4.
46. Vimercati L, De Maria L, Quarato M, Caputi A, Gesualdo L, Migliore G, et al. Association between Long COVID and Overweight/Obesity. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(18).
47. Nittas V, Gao M, West EA, Ballouz T, Menges D, Wulf Hanson S, et al. Long COVID Through a Public Health Lens: An Umbrella Review. *Public health reviews*. 2022;43.
48. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nature medicine*. 2022;28(8):1706–14.
49. Gómez Conesa A. How does physiotherapy approach mental health in Long-COVID? *Fisioterapia*. 2022;44(1):1–5.
50. Sonnweber T, Grubwieser P, Sahanic S, Böhm AK, Pizzini A, Luger A, et al. The Impact of Iron Dyshomeostasis and Anaemia on Long-Term Pulmonary Recovery and Persisting Symptom Burden after COVID-19: A Prospective Observational Cohort Study. *Metabolites*. 2022;12(6):546.
51. Francisco ÁM de, Fresnedo GF. Enfermedad renal en la COVID-19 persistente: un objetivo inmediato para Nefrología. *Nefrología*. 2022;
52. Green I, Merzon E, Vinker S, Golan-Cohen A, Magen E. COVID-19 Susceptibility in Bronchial Asthma. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2021;9(2):684–692.e1.
53. Halpin DMG, Faner R, Sibila O, Badia JR, Agusti A. Do chronic respiratory diseases or their treatment affect the risk of SARS-CoV-2 infection? *The Lancet Respiratory medicine*. 2020;8(5):436–8.

scientific reports

Functionality, physical activity, fatigue and quality of life in patients with acute COVID-19 and Long COVID infection

Rodrigo Vélez-Santamaría ¹, Jessica Fernández-Solana ^{1, *}, Fátima Méndez-López ^{2,3}, Marta Domínguez-García ^{2,3,4}, Jerónimo J. González-Bernal ¹, Rosa Magallón-Botaya ^{2,3,5}, Bárbara Oliván-Blázquez ^{2,3,6}, Josefa González-Santos ¹ and Mirian Santamaría-Peláez ¹

¹ Department of Health Sciences, University of Burgos, 09001 Burgos. Burgos, Spain; rvs0014@alu.ubu.es (R.V.-S.); jejavier@ubu.es (J.J.G.-B.); mjgonzalez@ubu.es (J.G.-S.); mspelaez@ubu.es (M.S.-P.)

² Primary Care Research Group, Aragon Health Research Institute (IISA). Zaragoza, Spain; fmen-dez@iisaragon.es (F.M.-L.); mardoga5@gmail.com (M.D.-G.); rosamaga@unizar.es (R.M.-B.); boli-van@unizar.es (B.O.-B.)

³ Network for Research on Chronicity, Primary Care, and Health Promotion (RICAPPS), Spain

⁴ Aragonese Healthcare Service (SALUD). Zaragoza, Spain

⁵ Department of Medicine, Psychiatry and Dermatology, Faculty of Medicine, University of Zaragoza. Zaragoza, Spain

⁶ Department of Psychology and Sociology, University of Zaragoza. Zaragoza, Spain

* Correspondence: jfsolana@ubu.es (J.F.-S.)

One of the characteristics of COVID-19, both in the short and long term, is the decrease in quality of life (QoL), directly associated with low functionality scores and the presence of fatigue, which can limit the daily activity of those who suffer from it. The main objective of this study is to compare the functional status, level of physical activity, fatigue, and QoL of patients with Long COVID to other COVID-19 patients who did not develop persistent illness, and to determine whether there is a relationship between these variables and QoL. It was performed a cross-sectional study with 170 participants infected with COVID-19 and/or who had developed Long COVID. The main variables studied were functionality, physical activity, fatigue, and QoL, measured using the PostCOVID-19 Functional Status Scale (PCFS), International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), Short Form 12 (SF-12), and Fatigue Severity Scale (FSS). The main results demonstrate a significant relationship ($p < 0.001$) between poorer functionality, lower levels of physical activity, greater severity of fatigue, and worse QoL in patients with Long COVID. Furthermore, these variables are also related to worse QoL, but only functional status predicts it. In conclusion, our results have shown highly significant correlations between the group with COVID-19 and Long COVID regarding functional status, level of physical activity, QoL, and fatigue.

Introduction

At the beginning of 2021, more than 93 million people worldwide had been infected with the SARS-CoV-2 virus. The majority of people recover after a few weeks, but if symptoms persist, independent of age or underlying health conditions, it is referred to as Long COVID [1]. This new condition appears to be a disease associated with several disorders, including cardiovascular, respiratory, neurological, gastrointestinal, musculoskeletal, and immunological issues, among others [2,3]. These symptoms persist for at least 12 weeks or more and affect 10% of people who have tested positive for COVID-19. Additionally, in 70% of people who test positive, signs of deterioration in one or more organs are observed four months after the onset of symptoms [4].

The mechanisms underlying this disease are still unknown, but it is known that persistent inflammation is a key mediator of the multifactorial genesis of long-term sequelae [5]. Some of the most frequent symptoms reported by patients with Long COVID are tiredness or fatigue, muscle pain, general malaise, dyspnea or joint pain, among others. These symptoms may be new or continue from the initial illness [1]. Prolonged symptoms can affect the daily functioning, work, social, and domestic life of those who suffer from them [6]. Another characteristic of COVID-19, both in the short and long term, is the decrease in health-related quality of life (QoL), directly associated with low functionality scores, as well as the presence of fatigue [7].

Persistent fatigue is the most common symptom in Long COVID patients regardless of the severity of the initial presentation or the presence of respiratory difficulty [8]. It is a persistent feeling of tiredness or exhaustion that cannot be alleviated with rest and it is also not proportional to levels of physical activity. Chronic fatigue also encompasses multiple dysfunctions that interfere with functioning and therefore negatively impact QoL [9]. Several studies have observed a reasonable similarity between perceived fatigue in Long COVID and Chronic Fatigue Syndrome (CFS) [10]. This symptom of chronic fatigue could be caused by damage to multiple organ systems during COVID-19 infection, leading to a deterioration of cardiac, pulmonary, or renal function [11].

All of the sequelae presented, in addition to fatigue, can be disabling for the person, causing a need for rest and relaxation, with the consequent reduction in physical activity, therefore reducing their physical capacity and increasing dyspnea and fatigue [12]. This is why part of the general symptomatology of these patients could be related to physical deconditioning and reduced exercise capacity [13].

Some studies so far have analyzed these aspects in hospitalized cohorts with acute COVID-19 infection. These studies have reported that a considerable number of patients experienced poor average exercise and moderate to severe fatigue [14]. In addition, deficiencies in functional mobility were identified along with long-term sequelae from COVID-19 and impaired performance in Activities of Daily Living (ADL) [15]. Several months after infection, they reported a significant deterioration in their QoL compared to the pre-COVID-19 infection state [16]. However, while multiple studies have examined the symptom burden of Long COVID patients compared to acute COVID-19 [1,3], few determine the functional status in long-term patients.

Some authors emphasize the need to obtain information on the role of physical activity in the treatment and rehabilitation of Long COVID patients due to the lack of evidence in this regard [13]. Likewise, to date, many studies have been conducted to explore persistent symptoms such as chronic fatigue and functional status in hospitalized patients, but there is still a lack of evidence in non-hospitalized cohorts with Long COVID [6].

The objective of this study is to compare the functional status, level of physical activity, fatigue, and QoL of Long COVID patients with other COVID-19-infected patients who did not develop Long COVID, and to find if there is a relationship between these variables and QoL.

Methods

Study design

Cross-sectional study registered in the International Traditional Medicine Clinical Trial Registry (ISRCTN) (ISRCTN27312680). The sample size was calculated using data from the Global Burden of Disease Long COVID Collaborators study. We used the prevalence of long COVID as the primary endpoint, being 10-20% of all patients who had symptomatic SARS-CoV-2 infection in 2020 and 2021. Based on these data, for a one-sided test, with a confidence level of 95% and a statistical power of 80%, we assumed empirically, that up to 30% of the analytical abnormalities may persist in the control group and up to 50% of them in the intervention group (considering only a 20% difference between them). The total sample size required was 156 (73 participants in each group to find this difference).

Participants and Procedure

This study was conducted between December 2021 and July 2022 in primary health care centres located in Zaragoza (Aragón), in northern Spain. Those interested in the "Long COVID Aragón" association of affected people were included in the study, those who visited their primary care physician for any reason and met the inclusion criteria and were redirected by their family doctor as being eligible as participants, provided they met the established criteria. Patients were screened at the Aragonese Primary Care Research Group to confirm inclusion criteria. Inclusion criteria were participants aged 16 years or older and with a diagnosis of acute COVID-19 and written and spoken comprehension in Spanish.

Patients suffering from post-acute COVID-19 syndrome (diagnosed using the WHO Delphi consensus of post-COVID-19 condition) and patients without post-acute COVID-19 syndrome who had only passed acute COVID-19, diagnosed using reverse diagnostics (transcriptase-polymerase chain reaction (RT-PCR), rapid antigen test or SARS-CoV-2 serology). These two groups of patients were matched for sex and age.

Exclusion criteria were (1) presence of symptoms prior to acute SARS-CoV-2 infection, (2) refusal or inability to consent or communicate, (3) being institutionalised at the time of the appointment.

Only a single measurement was performed, allowing us to collect variable data for all participants in both groups.

The Bioethics Committee of the University of Burgos approved the research, (Reference UBU 032/2021), respecting all the requirements established in the Declaration of Helsinki of 1975. This research was approved by the Provincial Research Ethics Committee of Córdoba (Ref. 5033). Informed consent was obtained from all study participants.

Variables and Assessments

In the sociodemographic questionnaire, data such as sex, age, marital status, employment status, usual profession, level of education, and whether a special dedication was required due to disability, dependence, or limitations in ADLs were obtained.

Information was collected through the following scales on functional status, level of physical activity, QoL, and fatigue.

The PostCOVID-19 Functional Status Scale (PCFS), is a scale created for follow-up after COVID-19 infection. This scale focuses on relevant aspects of daily life, seeking the existence of functional limitations in patients who have had or are currently experiencing COVID-19 infection. The scale aims to establish the consequences of the infection on functional status. It covers the full range of functional outcomes by focusing on limitations in daily tasks and changes in lifestyle. The functional status rating is defined as grade 0 if there are no limitations and the highest score is given for greater limitation [17].

International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), is an instrument created to unify the criteria used in assessing physical activity. It consists of 7 questions about the frequency, duration, and intensity of activity. Once the questionnaire is completed, reference values are used to classify physical activity into three categories: high, moderate, or low [18].

Short Form 12 (SF-12), questionnaire evaluates QoL related to health. Composed of 12 items, its purpose is to provide an easy-to-use instrument for evaluating the level of functional capacity and well-being of individuals, defining a positive and negative state of physical and mental health through 8 dimensions (physical functioning, role physical, bodily pain, mental health, general health, vitality, social functioning, and role emotional). It scores from 0 to 100, with higher scores indicating better QoL. It is a valid and reliable measure with internal consistency estimates above 0.70 [19].

Fatigue Severity Scale (FSS), consists of 9 Likert-type items with 7 increasing intensity responses, scored from 1 to 7. Internal consistency is 0.88 [20].

Criteria for CFS. For the diagnosis of CFS, several criteria are used to delineate CFS and contribute to a better understanding of its possible solutions. These criteria are: (A) chronic persistent (at least 6 months), or intermittent, unexplained fatigue that is new or with definite onset and is not the result of recent exertion, does not improve with rest and results in a marked reduction in the patient's previous usual activity; (B) exclusion of other illnesses that may be a cause of chronic

fatigue, concurrently, 4 or more of the following minor criteria (signs or symptoms) must be present, all persistent for 6 months or more and subsequent to the presence of fatigue: (1) recent impaired concentration or memory; (2) odynophagia; (3) painful cervical or axillary lymphadenopathy; (4) myalgia; (5) polyarthralgia without signs of phlogosis; (6) headache of recent onset or of different characteristics than usual; (7) non-refreshing sleep; (8) post-exertional malaise lasting more than 24 hours [21].

Statistical analysis

The data were collected virtually through a questionnaire in Google Drive, which was later exported to an Excel spreadsheet and statistically analyzed using the SPSS version 25.0 software (IBM-Inc., Chicago, IL, USA).

First, a descriptive analysis of the sample characteristics was carried out, expressing categorical variables as absolute frequencies and percentages, and continuous variables as means and standard deviations (SD).

Next, an analysis was performed using chi-square tests and t-tests for independent samples between the different variables to be analyzed and the group, as well as some of the variables and quality of life; differences were considered statistically significant for a value of $p \leq 0.05$. To analyze the factors associated with quality of life, a stepwise regression was used with the variables that showed significant results in the previous analysis, using these variables as independent variables and quality of life as the dependent variable.

Results

The demographic and descriptive characteristics of the 170 participants who took part in the study are shown in Table 1. The mean age was 47.71 years.

Table 1. Demographic and descriptive characteristics of the sample

Variables	Total (n=170)
Age	47.72 ± 9.83
Group	Acute infection COVID-19
	85 (50%)
Sex	Long COVID
	85 (50%)
Marital Status	Men
	36 (21.2%)
Employment Status	Women
	134 (78.8%)
	Single
Profession	Married/living with a partner
	124 (72.9%)
	Separated/ divorced
Profession	Widowed
	3 (1.8%)
	Active
	102 (60%)
Profession	Leave of absence >3 months
	41 (24.1%)
	Retired
Profession	11 (6.5%)
	Other
	16 (9.5%)
Profession	Employed
	87 (51.2%)
	Self-employed
Profession	16 (9.4%)
	Civil servant
	38 (22.4%)

Características sociodemográficas, clínicas, epidemiológicas, funcionales y de calidad de vida de pacientes con COVID-19 y COVID persistente

	Others	29 (17.1%)
	Without studies	1 (0.6%)
Leve of studies	Primary school	8 (4.7%)
	Secondary school	75 (44.1%)
	University or more	86 (50.6%)
Requires special dedication due to dependence, disability or limitations for ADLs	Yes	18 (10.6%)
	No	150 (88.2%)

ADLs: Activities of Daily Living

Tables 2 and 3 show the relationship between scores on the different scales used and the group. Significant correlations were obtained for all of them. In terms of functional status, the Long COVID group had severe functional limitations in 95% of cases, compared to the acute infection group. Prior to COVID-19 infection, the Long COVID group had a high level of physical activity (60.2%), while current physical activity is low in 79.3% of this group. This means that 44.7% of patients with Long COVID have experienced a worsening of their physical activity, while in the acute infection group, it has remained the same (84.7%). Prior to COVID, the quality of life was expressed as very good (45.9%) for the Long COVID group and good (47.1%) for the acute infection group. However, the variation in their quality of life indicates that the Long COVID group has deteriorated significantly (54.1%), while the other group has remained the same (88.2%). With respect to changes in the severity of fatigue, it has worsened significantly (94.7%) in Long COVID cases, with 92.4% meeting the criteria for CFS.

Table 2. Correlation between variables and group

Variable	Group	
	Value	p-value
PCFS	111.57	<0.001
IPAQ pre COVID-19	9.12	0.010
Current IPAQ	15.22	<0.001
Change IPAQ	52.76	<0.001
SF-12 pre COVID-19	9.80	0.020
Current SF-12	91.00	<0.001
Change SF-12	135.87	<0.001
Change FSS	93.15	<0.001
SFC (compatible yes/no)	108.19	<0.001

PCFS: PostCOVID-19 Functional Status Scale; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; SF-12: Short Form 12; FSS: Fatigue Severity Scale; CFS: Chronic Fatigue Syndrome.

Table 3. T-test between variables and group

Variable	Case/Control			
	Mean	Sd	t	p-value (Bilateral)
Current FSS	52.28	14.29	13.89	0.066
Possible criteria for diagnosis of CFS	5.56	1.64	19.60	0.031

FSS: Fatigue Severity Scale; CFS: Chronic Fatigue Syndrome; Sd: Standard Deviation

Table 4 shows the significant correlations between the variables of functional status, current physical activity, and changes in fatigue severity with respect to QoL. Functional status revealed that 75% of people without functional limitations reported excellent QoL, compared to 80% of those with severe functional limitations reporting poor QoL. Similarly, 75% of people who had no fatigue before or now had excellent QoL, while 30% of those who had worsened significantly reported poor QoL.

Table 4. Correlation between functional status, physical activity and fatigue-quality of life

Variable	SF-12	
	Value	p-value
PCFS	104.66	<0.001
Current IPAQ	18.21	0.020
Change FSS	79.03	<0.001

PCFS: PostCOVID-19 Functional Status Scale; IPAQ: International Physical Activity Questionnaire; SF-12: Short Form 12; FSS: Fatigue Severity Scale.

A stepwise regression was performed with the variables that previously had a significant relationship, namely functional status, level of physical activity, and fatigue variation. In this, a model was formed using the functional status variable ($F(1,166)=-345.081$, $p<0.001$, $R=0.822$, $R^2=0.675$, corrected $R^2=0.673$; functional status ($\beta=-0.822$, $p<0.001$)), excluding the other variables from the model.

Discussion

The objective of this study is to compare the functional status, level of physical activity, fatigue, and QoL of Long COVID patients with those of other COVID-19-infected patients who did not develop persistent illness, and to find if there is a relationship between these variables and QoL.

Among people diagnosed with Long COVID, persistent symptoms can cause various disruptions, including dyspnea, fatigue, functional impairments, and cognitive repercussions [22]. It is understandable that these complications have significant clinical and practical relevance for health and well-being [23]. This fact also raises important questions about the functional presentation and consequences of Long COVID, especially in women, who are a majority group, as can also be seen in our sample; and since they tend to have greater age-related disability than men [24]. Similarly, despite not requiring hospitalization, people with COVID-19 infection may also be at risk for deterioration in physical, cognitive, and mental health [25].

Our results have shown significant positive correlations between the group with COVID-19 and Long COVID with respect to functional status, level of physical activity, QoL, and fatigue. It has been observed that participants with Long COVID have demonstrated a severe functional limitation in a much higher percentage than the group with only acute infection. Similarly, their level of physical activity is lower and they have noticed a worsening in comparison to their previous state.

Some studies support our results, finding a debilitating symptom profile in patients that reflects far-reaching consequences for health and well-being [26]. Prolonged periods of morbidity and decreased engagement in daily activities, sedentary behavior, and consequent QoL decline have been observed [27]. Long COVID has also been found to impact the energy reserves of those who suffer from it [28].

One study found no association between COVID duration and levels of physical activity and independence. It was found that those with a longer duration of the disease were unable to return to their previous levels of physical activity as believed [29]. Other studies also demonstrated low levels of physical activity due to more sedentary behavior [30].

Regarding QoL, our results have shown a greater deterioration in those patients diagnosed with Long COVID. At the same time, no significant changes were observed in the group with acute infection. According to our results, a study reported that more than half of the patients who developed Long COVID had a worse QoL. These patients reported pain or discomfort, health problems, mobility impairments, problems related to daily activities, or self-care [31]. Other studies have also reported that Long COVID results in poor QoL, possibly caused by post-traumatic stress syndrome [32]. However, it is most likely that the consequences of COVID-19 alone or in combination can reduce QoL [33]. In contrast, Narayan Poudel et al. [34] concluded that acute COVID-19 infection had a greater impact on QoL than Long COVID.

On the other hand, taking into account the severity of fatigue, our results have shown a significant worsening in those patients with Long COVID, meeting CFS criteria in 92.4% of cases. Another study also found CFS in over half of their sample, with a significant burden of fatigue at a median follow-up of 10 weeks [2]. This is especially concerning, given that it is recommended that returning to work after a viral infection should occur after 4 weeks to avoid deconditioning [35]. Post-COVID fatigue, according to the literature, is found in 40% of individuals one year after the initial infection, and 1 in 4 meet the diagnostic criteria for CFS at that time [2,13]. Fatigue, moreover, is not only extremely common in cases of Long COVID, but its severity and persistence can disrupt life [36]. Although it is currently unclear how to treat chronic fatigue in people with Long COVID, pulmonary rehabilitation may be key in the treatment of these individuals [13].

Functionality, level of physical activity, and severity of fatigue have also shown a very significant correlation with QoL. This implies that COVID-19 patients with more severe functional limitation, lower level of physical activity, and greater severity of fatigue have experienced a decrease in their QoL. However, despite being significantly related, only the functional status presented by the person has proven to be a predictor variable of QoL. Various exploratory analyses are consistent with our results regarding the relationship between fatigue, reduction of function or increase in disability, and reduction in QoL [37].

One of the main characteristics of Long COVID is the disability generated by its symptoms, which can alter functionality to such an extent that it incapacitates the patient in the performance of everyday tasks [38]. In Spain, it has been found that more than 70% of patients diagnosed with Long

COVID had limitations that disabled them in the performance of ADLs. This disability had a significant impact on their QoL [39]. This highlights the need to recover QoL, and for this, it has been shown that exercise provides a significant improvement in pain tolerance, movement, optimization of physical function, and recovery of autonomy in ADLs. In addition, the psychological improvements resulting from exercise could provide patients with a coping strategy to help overcome the health challenge, directly influencing their QoL [6].

In this sense, both physical inactivity and sedentary behaviour are independent risk factors for multiple harmful health effects and a reduction in QoL [40]. Therefore, establishing rehabilitation programs to prevent the secondary consequences of physical inactivity is a priority [29].

The range of symptoms associated with Long COVID, as well as their severity, frequency, and duration, are posing significant challenges for the publication of precise recommendations on physical activity in these individuals [28]. In one study, it was found that after 8 weeks of physical rehabilitation, physical function and exercise capacity could be improved, but functional status remained below the expected value for the patient's age [36]. In another study, it was found that after 6 weeks of pulmonary rehabilitation, exercise capacity of patients with Long COVID was significantly improved [13].

The current findings highlight the urgent need for the creation of specific strategies for addressing Long COVID, and support pathways for patients that enable the recovery of the pre-COVID-19 QoL [41]. According to our results, there is also a need to address this profound physical and QoL impact through recommendations adapted to the clinical state of each individual and multidisciplinary approaches through different healthcare professionals. Physical and cognitive rehabilitation is highlighted in this case to address deficits caused as a consequence of COVID-19 infection [36].

While some limitations were found in the study, further research is needed to establish the causality of the consequences of Long COVID and its impact on daily life, as this was a cross-sectional study. The study was conducted in a single Spanish autonomous community, which could be considered a limitation when extrapolating the results to the general population. Therefore, it would be necessary to expand the sample and broaden the geographic area, including different urban and rural areas. There is a need for further research in this area, as few studies have been conducted on this topic.

In conclusion, our results have shown highly significant correlations between the group with COVID-19 and Long COVID regarding functional status, level of physical activity, QoL, and fatigue. Severe functional limitation, low level of physical activity, considerable worsening of fatigue, and QoL were found in patients diagnosed with Long COVID.

Furthermore, functionality, level of physical activity, and severity of fatigue are also related to QoL. The worse the functional status, level of physical activity, and fatigue, the worse their QoL.

Although only one of these variables has been found to be a predictor of QoL, which is the person's functional status.

The importance of continuing to conduct studies that outline a correct path towards the recovery of Long COVID patients is emphasized, outlining to what extent the chronic effects of Long COVID affect the health, well-being, and QoL of the population. The growing burden on rehabilitation highlights the need to develop effective interventions and multidisciplinary support pathways.

Funding: This research received no external funding.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Data Availability Statement: The datasets generated and/or analysed during the current study are not publicly available due the participants of this study did not give written consent for their data to be shared publicly, but are available from the corresponding author on reasonable request.

Conceptualization, J.F.-S., F.M.-L. and M.S.-P.; *methodology,* J.F.-S., R.V.-S. and M.D.-G.; *software,* J.F.-S. and M.S.-P.; *validation,* J.J.G.-B. and R.M.-B.; *formal analysis,* J.F.-S. and M.S.-P.; *investigation,* J.F.-S., R.V.-S., B.O.-B. and J.G.-S.; *resources,* M.S.-P., J.F.-S. and R.V.-S.; *data curation,* J.F.-S. and M.S.-P.; *writing—original draft preparation,* R.V.-S., J.F.-S., M.D.-G. and M.S.-P.; *writing—review and editing,* R.V.-S., J.F.-S., M.S.-P. and J.J.G.-B.; *visualization,* J.F.-S., J.J.G.-B., J.G.-S. and R.M.B.; *supervision,* J.F.-S., J.J.G.-B. and F.M.-L.; *project administration,* F.M.L., M.D.G., R.M.-B., J.J.G.-B. and B.O.-B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

References

1. Romero-Rodríguez E, Perula-de-Torres LÁ, González-Lama J, Castro-Jiménez RÁ, Jiménez-García C, Priego-Pérez C, et al. Long COVID Symptomatology and Associated Factors in Primary Care Patients: The EPICOVID-AP21 Study. *Healthcare (Basel, Switzerland)*. 2023;11(2):218.
2. Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PloS one*. 2020;15(11).
3. Romero-Rodríguez E, Pérula-de Torres LÁ, Castro-Jiménez R, González-Lama J, Jiménez-García C, González-Bernal JJ, et al. Hospital admission and vaccination as predictive factors of long COVID-19 symptoms. *Frontiers in medicine*. 2022;9.
4. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications - Office for National Statistics [Internet]. [cited 2023 Jan 25]. Available from: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>
5. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines*. 2021;9(5).

6. The PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *The Lancet Respiratory medicine*. 2022;10(8):761–75.
7. Muñoz-Corona C, Gutiérrez-Canales LG, Ortiz-Ledesma C, Martínez-Navarro LJ, Macías AE, Scavo-Montes DA, et al. Quality of life and persistence of COVID-19 symptoms 90 days after hospital discharge. *The Journal of International Medical Research*. 2022;50(7):1–17.
8. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Annals of the American Thoracic Society*. 2021;18(6):997–1003.
9. Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nature reviews Neurology*. 2017;13(11):662–75.
10. Bansal R, Gubbi S, Koch CA. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: An endocrine perspective. *Journal of clinical & translational endocrinology*. 2022;27.
11. Karlsson AC, Humbert M, Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID-19. *Science immunology*. 2020;5(53).
12. Rooney S, Webster A, Paul L. Systematic Review of Changes and Recovery in Physical Function and Fitness After Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Infection: Implications for COVID-19 Rehabilitation. *Physical Therapy*. 2020;100(10):1717–29.
13. Besnier F, Bérubé B, Malo J, Gagnon C, Grégoire CA, Juneau M, et al. Cardiopulmonary Rehabilitation in Long-COVID-19 Patients with Persistent Breathlessness and Fatigue: The COVID-Rehab Study. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(7).
14. Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Network Open*. 2021;4(10):e2128568–e2128568.
15. Tleyjeh IM, Saddik B, Ramakrishnan RK, AlSwaidan N, AlAnazi A, Alhazmi D, et al. Long term predictors of breathlessness, exercise intolerance, chronic fatigue and well-being in hospitalized patients with COVID-19: A cohort study with 4 months median follow-up. *Journal of infection and public health*. 2022;15(1):21–8.
16. Delbressine JM, Machado FVC, Goertz YMJ, Van Herck M, Meys R, Houben-Wilke S, et al. The impact of post-covid-19 syndrome on self-reported physical activity. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(11):6017.
17. Lorca LA, Leão Ribeiro I, Torres-Castro R, Sacomori C, Rivera C. Propiedades psicométricas de la escala Post-COVID-19 Functional Status para adultos sobrevivientes de COVID-19. *Rehabilitacion*. 2022;56(4):337.

18. Martínez-Aldao D, Diz JC, Varela S, Ayán C. Analysis of the convergent validity of the Spanish short version of the Minnesota Leisure Time Physical Activity Questionnaire (VREM) and the Spanish version of the International Physical Activity Questionnaire in elderly people (IPAQ-E). *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2019;42(2):147–57.
19. Vera-Villarroel P, Silva J, Celis-Atenas K, Pavez P. Evaluación del cuestionario SF-12: verificación de la utilidad de la escala salud mental. *Revista médica de Chile*. 2014;142(10):1275–83.
20. Bernal-Vargas L, Riveros-Munévar F, Vinaccia-Alpi S, Quiceno-Sierra J-M, Bernal-Vargas L, Riveros-Munévar F, et al. Estructura factorial y consistencia interna de la Escala de severidad de fatiga en población colombiana con enfermedades crónicas. *Enfermería Global*. 2017;16(46):37–49.
21. Avellaneda Fernández A, Pérez Martín Á, Izquierdo Martínez M. Síndrome de fatiga crónica. Documento de consenso. *Atención Primaria*. 2009;41(10):529–31.
22. Yan Z, Yang M, Lai CL. Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans. *Biomedicines*. 2021;9(8).
23. Carter SJ, Baranauskas MN, Raglin JS, Pescosolido BA, Perry BL. Functional status, mood state, and physical activity among women with post-acute COVID-19 syndrome. *medRxiv : the preprint server for health sciences*. 2022;
24. Hosseinpoor AR, Williams JS, Jann B, Kowal P, Officer A, Posarac A, et al. Social determinants of sex differences in disability among older adults: a multi-country decomposition analysis using the World Health Survey. *International journal for equity in health*. 2012;11(1).
25. Mayer KP, Steele AK, Soper MK, Branton JD, Lusby ML, Kalema AG, et al. Physical Therapy Management of an Individual With Post-COVID Syndrome: A Case Report. *Physical therapy*. 2021;101(6).
26. Faghy MA, Maden-Wilkinson T, Arena R, Copeland RJ, Owen R, Hodgkins H, et al. COVID-19 patients require multi-disciplinary rehabilitation approaches to address persisting symptom profiles and restore pre-COVID quality of life. *Expert review of respiratory medicine*. 2022;16(5):595–600.
27. Hayes LD, Ingram J, Sculthorpe NF. More Than 100 Persistent Symptoms of SARS-CoV-2 (Long COVID): A Scoping Review. *Frontiers in Medicine*. 2021;8:2028.
28. Humphreys H, Kilby L, Kudiersky N, Copeland R. Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study. *BMJ open*. 2021;11(3).
29. Wright J, Astill SL, Sivan M. The Relationship between Physical Activity and Long COVID: A Cross-Sectional Study. *International journal of environmental research and public health*. 2022;19(9).
30. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary

- Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*. 2017;14(1):1–17.
31. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis. *Journal of medical virology*. 2022;94(1):253–62.
 32. Gomez-Moreno SM, Cuadrado ML, Cruz-Orduña I, Martínez-Acebes EM, Gordo-Mañas R, Fernández-Pérez C, et al. Validation of the Spanish-language version of the Montreal Cognitive Assessment as a screening test for cognitive impairment in multiple sclerosis. *Neurologia (Barcelona, Spain)*. 2021;
 33. Tabacof L, Tosto-Mancuso J, Wood J, Cortes M, Kontorovich A, McCarthy D, et al. Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2022;101(1):48–52.
 34. Poudel AN, Zhu S, Cooper N, Roderick P, Alwan N, Tarrant C, et al. Impact of Covid-19 on health-related quality of life of patients: A structured review. *PloS one*. 2021;16(10).
 35. Koopmans PC, Bakhtali R, Katan AA, Groothoff JW, Roelen CA. Return to work following sickness absence due to infectious mononucleosis. *Occupational Medicine*. 2010;60(4):249–54.
 36. Twomey R, Demars J, Franklin K, Nicole Culos-Reed S, Weatherald J, Wrightson JG. Chronic Fatigue and Postexertional Malaise in People Living With Long COVID: An Observational Study. *Physical therapy*. 2022;102(4).
 37. Aly MAEG, Saber HG. Long COVID and chronic fatigue syndrome: A survey of elderly female survivors in Egypt. *International journal of clinical practice*. 2021;75(12).
 38. Fernández-Lázaro D, Santamaría G, Sánchez-Serrano N, Lantarón Caeiro E, Seco-Calvo J. Efficacy of Therapeutic Exercise in Reversing Decreased Strength, Impaired Respiratory Function, Decreased Physical Fitness, and Decreased Quality of Life Caused by the Post-COVID-19 Syndrome. *Viruses*. 2022;14(12).
 39. Boutou AK, Asimakos A, Kortianou E, Vogiatzis I, Tzouveleakis A. Long COVID-19 Pulmonary Sequelae and Management Considerations. *Journal of personalized medicine*. 2021;11(9).
 40. Cunningham C, O’ Sullivan R, Caserotti P, Tully MA. Consequences of physical inactivity in older adults: A systematic review of reviews and meta-analyses. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*. 2020;30(5):816–27.
 41. Lund LC, Hallas J, Nielsen H, Koch A, Mogensen SH, Brun NC, et al. Post-acute effects of SARS-CoV-2 infection in individuals not requiring hospital admission: a Danish population-based cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*. 2021;21(10):1373–82.

