

Prevalencia, manifestaciones clínicas y factores asociados al desarrollo de COVID-19 de larga duración

Nota Técnica



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

UNIDAD DE ANÁLISIS Y GENERACIÓN DE EVIDENCIAS EN SALUD PÚBLICA

NOTA TÉCNICA COVID-19 N° 022-2022: Prevalencia, manifestaciones clínicas y factores asociados al desarrollo de COVID-19 de larga duración

POBLACIÓN: Pacientes adultos con antecedente de infección por SARS-CoV-2

PROPÓSITO: Prevalencia de COVID-19 de larga duración

FECHA: 11 de abril de 2022

ANTECEDENTES

- Este informe se efectúa en atención a la solicitud de Viceministerio de de Salud Pública del Ministerio de Salud.
- El objetivo es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la prevalencia, manifestaciones clínicas y factores asociados al desarrollo de COVID-19 de larga duración.

ANÁLISIS

INTRODUCCIÓN

Según la OMS, la pandemia por COVID-19 ha causado más de 494 587 638 casos confirmados de COVID-19, más de 6 170 283 de defunciones a nivel global y 151 489 694 de casos confirmados en la región de las Américas hasta el día 11 de abril de 2022 (1). Después de sufrir la infección aguda por el SARS-CoV-2, la mayoría de los pacientes de COVID-19 regresan a su estado de salud inicial, pero una proporción de ellos subsisten los problemas de salud. En septiembre de 2020, la unidad de Clasificación y Terminología de la OMS creó los códigos CEI-10 y CEI-11 para las “afecciones post-COVID-19”, con la necesidad de eliminar la ambigüedad entre enfermedad aguda, efectos tardíos o curso prolongado llevó a la formulación neutral “post-covid” (2).

La enfermedad del COVID-19 causa distintas manifestaciones clínicas; sin embargo, no todos los pacientes se recuperan tras una fase aguda y se recuperan por completo, algunos siguen manifestando efectos a largo plazo en diversos sistemas orgánicos, incluidos los sistemas pulmonar, cardiovascular y nervioso, así como efectos psicológicos. Aún no se sabe cuántas personas están afectadas por secuelas a largo plazo después de sufrir la infección aguda por el SARS-CoV-2, pero los informes publicados indican que aproximadamente entre el 10% y el 20% de los pacientes de COVID-19 experimentan síntomas persistentes durante semanas o meses posteriores a padecer la enfermedad (3).

El 6 de octubre de 2021, el grupo de trabajo de la OMS a través de la metodología Delphi se realizó una definición de caso clínico de afección pos-COVID-19, estas definiciones varían y se han propuesto distintas terminologías incluidas como COVID prolongada, COVID de larga duración o afección pos-COVID-19 está última recomendada por la OMS. La afección pos-COVID-19 afecta a personas con un historial de infección presunta o confirmada por el SARS-CoV-2, generalmente tres meses después de contraer la COVID-19, con síntomas que duran al menos dos meses y que no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo. Los síntomas más comunes incluyen fatiga, dificultad respiratoria y disfunción cognitiva, pero también otros que generalmente afectan el funcionamiento en la vida cotidiana (2).

El objetivo de este informe es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la prevalencia, manifestaciones clínicas y factores asociados al desarrollo de COVID-19 de larga duración.

MÉTODOS

1. Formulación de las preguntas PICO

En pacientes adultos con antecedente de infección por SARS-CoV-2, ¿cuál es la prevalencia de COVID-19 de larga duración, y cuáles son sus síntomas?

Población	Adultos con antecedente de infección por SARS-CoV-2
Exposición	No aplica
Comparación	No aplica
Desenlaces	<ul style="list-style-type: none">Prevalencia de COVID-19 de larga duraciónFrecuencia de síntomas de COVID-19 de larga duración, según lo reportado por los estudios

En pacientes adultos con antecedente de infección por SARS-CoV-2, cuáles son los factores asociados al desarrollo de COVID-19 de larga duración?

Población	Adultos con antecedente de infección por SARS-CoV-2
Exposición	- Presencia de factores (según lo evaluado em cada estudio)
Comparación	- Ausencia de factores
Desenlaces	Desarrollo de COVID-19 de larga duración (Incidencia o prevalencia)

2. Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- Revisiones sistemáticas (RS) o revisiones rápidas (RR) de estudios de cohorte o estudios transversales, que reporten resultados para los desenlaces previstos.
- Estudios publicados en idioma inglés y español.

Criterios de exclusión:

- Revisiones sistemáticas que no hayan efectuado una evaluación del riesgo de sesgo o calidad metodológica de los estudios incluidos.
- Revisiones sistemáticas focalizadas en sólo un grupo de síntomas.
- Se excluyeron cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales) y artículos de opinión.

3. Métodos para la búsqueda e identificación de la evidencia

Para la identificación de las revisiones sistemáticas (RS) se efectuó una búsqueda en MEDLINE a través de Pubmed el 7 de abril de 2022, empleando términos MESH y términos libres para “COVID-19 de larga duración” (Anexo 1: Estrategia de búsqueda).

Este informe constituye un reporte breve, la selección y extracción de los datos fue realizada de forma individual por todos los autores.

Se efectuó una evaluación pareada e independiente de la calidad metodológica de las revisiones identificadas, mediante la herramienta AMSTAR 2 (4). Aquellas RS con mejor puntaje fueron incluidas.

Para la síntesis de los datos, evaluación de riesgo de sesgo, se consideró la información proporcionada por la RS con mejor puntaje de AMSTAR 2.

RESULTADOS

Se identificaron 37 citaciones a través de la búsqueda sistemática. El tamizaje por título y resumen seleccionó a 22 artículos y, de éstos, 8 fueron identificados mediante la lectura de texto completo. Luego de verificar los criterios de elegibilidad y aplicar la herramienta AMSTAR 2, se seleccionaron 3 revisiones sistemáticas que son la fuente para este informe(5–7). En el Anexo 2 se reporta el resultado de la evaluación según AMSTAR 2.

1. Características de las revisiones sistemáticas identificadas

El estudio de Chen et al. (5) fue una revisión sistemática y metaanálisis que tuvo como objetivo examinar la prevalencia de las secuelas postagudas del COVID-19 (PACS, por sus siglas en inglés) a nivel mundial y evaluar las heterogeneidades geográficas. El otro objetivo del estudio fue estimar la prevalencia de los síntomas que son comúnmente reportados en el PACS. Los autores realizaron la búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Pubmed, Embase, iSearch, además de búsqueda de publicaciones sin revisión por pares (*preprints*), como medRxiv, bioRxiv, SSRN, Research Square y preprints.org (periodo de búsqueda: hasta el 5 de julio de 2021, con extensión hasta 12 de agosto de 2021). Los desenlaces evaluados fueron prevalencia total de PACS, prevalencia de síntomas y duración de síntomas. Se seleccionaron 40 estudios en total para la revisión sistemática (9 de Norteamérica, 1 de Sudamérica, 17 de Europa, 11 de Asia y 2 de otras regiones), de los cuales 34 estudios fueron seleccionados para el metaanálisis. Los estudios seleccionados fueron de tipo transversales (n=8), cohortes prospectivos (n=23), cohortes retrospectivos (n=6), cohortes bidireccionales (n=3). En total, el número de participantes fueron 886 388. Se realizó una evaluación del riesgo de sesgo a través de la herramienta del Instituto Joanna Briggs. Los principales hallazgos fueron la estimación de la prevalencia del PACS y de los síntomas más frecuentes, además de la determinación de los factores de riesgo.

El estudio de Michelen et al. (6) fue de tipo revisión sistemática viva (*living systematic review*) cuyo objetivo fue sintetizar la evidencia de las características del COVID de larga duración (*long COVID*). Los autores realizaron la búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE, CINAHL, Global Health (Ovid), WHO Global Research on COVID-19, LitCOVID y Google Académico (periodo de búsqueda del 1 de enero de 2002 hasta 17 de marzo de 2021). Los desenlaces evaluados fueron la prevalencia de signos y síntomas y factores asociados. Se seleccionaron un total de 39 estudios (estudios de cohorte: 32; estudios transversales: 6; estudios casos y controles: 1). El número total de participantes fueron 10 951 (48% de mujeres) de 12 países. Los principales hallazgos fueron la estimación de la prevalencia de los síntomas de COVID prolongado y una revisión adicional sobre el diagnóstico por imágenes y pruebas funcionales.

Maglieta et al.(7) realizaron una revisión sistemática con el objetivo de identificar, en pacientes que habían sido hospitalizados por COVID-19, qué factores ya presentes o emergentes durante la hospitalización, se asociaron con un mayor riesgo de presentar síntomas nuevos o persistentes. Para ello realizaron una búsqueda sistemática en 2 bases de datos (MEDLINE y Web of Science) hasta el 20 de setiembre de 2021, incluyendo estudios observacionales en idioma inglés, con 12 semanas o más de seguimiento prospectivo. Se estimaron los *odds ratio* para cada factor evaluado utilizando datos no ajustados. Asimismo, efectuaron un metaanálisis de efectos aleatorios usando el método de Paule y Mandel para la estimación de la varianza entre estudios. Los intervalos de confianza para el efecto global de los factores de interés fueron ajustados aplicando el enfoque de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman (HKSJ), que toma en cuenta la incertidumbre en la varianza de los estimados. La evaluación del riesgo de sesgo se efectuó mediante la herramienta QUIPS (8). Esta revisión aporta evidencia en base a 20 estudios observacionales y medidas de asociación para los factores sexo y severidad del cuadro inicial respecto a desenlaces como Algún síntoma, síntomas respiratorios, síntomas de salud mental y fatiga. La mayoría de los estudios (11/20) fueron catalogados como de alto riesgo en al menos 1 dominio de la herramienta QUIPS. El alto riesgo de sesgo más frecuente, detectado en 10/20 artículos, se refería a pérdida de participantes durante el seguimiento.

Las características de los estudios se resumen en la Tabla N°1.

Tabla N°1. Características de las revisiones sistemáticas (RS) seleccionadas

Autor y año	N° de estudios / participantes	Diseño	Lugar / Región	Características de la población	Desenlaces de prevalencia reportados	Factores asociados evaluados	Riesgo de sesgo de los estudios	Puntaje AMSTAR 2 de la RS
Chen 2021(5)	40 estudios 886 388 personas	<ul style="list-style-type: none"> - Cohortes prospectivos (n=23) - Cohortes retrospectivos (n=6) - Cohortes bidireccional (n=3) - Transversal (n=8) 	<ul style="list-style-type: none"> -Europa: 17/40 -Norteamérica: 9/40 -Sudamérica: 1/40 -Asia: 11/40 -Internacional: 2/40 	<ul style="list-style-type: none"> -No hospitalizados: 3371 (4 estudios) -Hospitalizados: 61247 (17 estudios) -821770 pacientes COVID-19 positivo, independientemente de su condición de hospitalización 	<ul style="list-style-type: none"> -Prevalencia en pacientes COVID-19 positivo: 0.43 (IC95%: 0.35 – 0.51) -Prevalencia hospitalizados: 0.57 (IC95%: 0.47 – 0.66) -Prevalencia 90 días: 0.32 (IC95%: 0.14 – 0.57) -Prevalencia síntomas generales: Fatiga: 0.23 (IC95%: 0.13 – 0.38) Disnea: 0.13 (IC95%: 0.09 – 0.19) Problemas de sueño: 0.13 (IC95%: 0.06 – 0.28) Problemas de memoria: 0.13 (IC95%: 0.1 – 0.18) 	<ul style="list-style-type: none"> -Sexo femenino: OR: 1.57 (IC95%: 1.09 – 2.26) -Asma: OR: 2.15 (IC95%: 1.14 – 4.05) 	<ul style="list-style-type: none"> - 31 estudios consiguieron puntaje de 6/9 o 7/9 - 1 estudio consiguió 9/9 	<p>12/16 2 debilidades críticas Confianza Críticamente baja</p>
Michelen 2021(6)	39 estudios 10 951 personas	<ul style="list-style-type: none"> - Cohorte (n=32) - Transversal (n=6) - Caso-control(n=1) 	<p>12 países</p> <ul style="list-style-type: none"> - Europa: 24/39 - Asia: 9/39 - EEUU: 3/39 - Oriente medio: 3/39 	<p>Personas diagnosticadas con COVID-19 con síntomas \geq 12 semanas, después del inicio de COVID-19</p> <ul style="list-style-type: none"> - Edad: 90% sólo adultos - Sexo femenino: 48% - Hospitalización durante COVID-19 agudo: 78% 	<p>Prevalencia de signos y síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sistémicos - Cardiopulmonares - Respiratorios altos - Gastrointestinales - Musculoesqueléticos - Neurológicos y Neuromusculares - Psicológico y social - Neurocognitivo - Otros (erupción cutánea, pérdida de cabello, conjuntivitis) 	<ul style="list-style-type: none"> - Sexo - Edad - Severidad del cuadro inicial - Presencia de comorbilidades 	<ul style="list-style-type: none"> - Alto riesgo (n=12) - Moderado riesgo (n=22) - Bajo riesgo (n=5) 	<p>13/16 1 debilidad crítica Confianza baja</p>



Autor y año	Nº de estudios / participantes	Diseño	Lugar / Región	Características de la población	Desenlaces de prevalencia reportados	Factores asociados evaluados	Riesgo de sesgo de los estudios	Puntaje AMSTAR 2 de la RS
- Maglietta 2022 (7)	- 20 estudios - 13 340 personas	- Cohortes prospectivas (n=8) - Ambidireccional (cohortes, series de caso, n=12)	- Europa: 11/20 - China: 8/20 - Sudamérica: 1/20	- Adultos dados de alta de una hospitalización por COVID-19 con seguimiento prospectivo \geq 12 semanas - Sexo femenino: 48%	- No evaluado	- Factores: - Sexo - Severidad del cuadro inicial - Desenlaces: - Cualquier síntoma - Síntomas respiratorios - Síntomas de salud mental - Fatiga	- Alto riesgo (n=11) - Moderado riesgo (n=9)	- 13/16 - 1 debilidad crítica - Confianza baja

2. Principales hallazgos

2.1. Prevalencia de COVID-19 de larga duración

Se realizó un metaanálisis con 29 estudios de un total de 40 que fueron seleccionados (5). La prevalencia total del síndrome de COVID-19 postagudo fue 0.43 (IC95%: 0.35 – 0.63) ($I^2 = 100\%$; $p < 0.001$). Los autores estratificaron el análisis según sexo, región, hospitalización y tiempo de seguimiento. Según sexo, la prevalencia de PACS en hombres fue 0.37 (IC95%: 0.24 – 0.51) y en mujeres, 0.49 (IC95%: 0.35 – 0.63); mientras que, según región, la mayor prevalencia fue encontrada en Asia (0.49 [IC95%: 0.32 – 0.66]), seguida de Europa (0.44 [IC95%: 0.30 – 0.59]) y Estados Unidos (0.30 [IC95%: 0.21 – 0.42]); de acuerdo con el antecedente de hospitalización, la prevalencia en pacientes COVID-19 hospitalizados fue 0.58 (IC95%: 0.47 – 0.67) y en el grupo mezclado entre hospitalizados y no hospitalizados fue 0.44 (IC95%: 0.26 – 0.42). De acuerdo con el tiempo de seguimiento, la prevalencia del PACS después de 90 días fue 0.29 (IC95%: 0.12 – 0.57), mientras que la prevalencia después de 120 días fue 0.51 (IC95%: 0.42 – 0.59). Según los autores, una posible explicación por que la prevalencia sea mayor después de 120 días fue porque la mayoría de los estudios seleccionados que reportaron ese desenlace estuvieron enfocados en pacientes hospitalizados; además es posible que hubiera altas tasas de abandono del estudio a medida que incrementa el tiempo de seguimiento. Otro factor que incrementa la heterogeneidad es la falta de consistencia en la definición de COVID-19 postagudo.

2.2. Prevalencia de las Manifestaciones clínicas de Long-COVID-19

a. Signos y síntomas

De acuerdo con Cheng et al. (5), las manifestaciones clínicas más frecuentes del PACS son: fatiga (prevalencia: 0.23 [IC95%: 0.13 – 0.38]), disnea (0.13 [IC95%: 0.09 – 0.19]), insomnio (0.13 [IC95%: 0.06 – 0.28]), dolor articular (0.13 [IC95%: 0.05 – 0.29]) y problemas de memoria (0.13 [IC95%: 0.10 – 0.18]).

Por otro lado, según Michelen et al. (6), las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron debilidad (prevalencia: 41% [IC95%: 25.43 – 59.01]), malestar general (33% [IC95%: 14.91 – 57.36]), fatiga (31% [IC95%: 23.91 – 39.03]), alteración en la concentración (26% [IC95%: 20.96 – 31.73]) y sensación de falta de aire (25% [IC95%: 17.86 – 33.97]). La lista de signos y síntomas se describen en la Tabla N°2. Se realizó una estratificación según estado de hospitalización por COVID-19 y se encontró que la prevalencia de las manifestaciones clínicas fueron significativamente mayores en hospitalizados, respecto de no hospitalizados en fatiga (hospitalizado: 37.10% [IC95%: 26.54 – 49.06]; no hospitalizado: 24.60 [IC95%: 20.11 – 29.72]; $p = 0.012$), sensación de falta de aire (hospitalizado: 28.68% [IC95%: 18.48 – 41.64]; no hospitalizado: 13.72 [IC95%: 8.51 – 21.37]; $p = 0.003$), pérdida de peso (hospitalizado: 37.31 [IC95%: 29.55 – 45.79]; no hospitalizado: 10.83 [IC95%: 8.23 – 14.12]; $p < 0.001$), y alteraciones en la memoria (hospitalizado: 34.78 [IC95%: 23.64 – 47.88]; no hospitalizado: 15.62 [IC95%: 9.64 – 24.32]; $p = 0.001$). La alteración en la olfacción fue significativamente mayor en no hospitalizados (hospitalizado: 12.16 [IC95%: 7.96 – 18.10]; no hospitalizado: 22.19 [IC95%: 11.69 – 38.04]; $p = 0.035$). Los autores mencionaron como una limitación que varios estudios seleccionados estuvieron enfocados en síntomas específicos, por lo tanto, el análisis comparativo resultó complicado; asimismo, la variabilidad de los resultados añadió heterogeneidad al análisis.

b. Imágenes y pruebas funcionales

De acuerdo con Michelen et al. (6), se identificaron 19 estudios (49%) de un total de 39 que evaluaron secuelas pulmonares y desempeño pulmonar a través del seguimiento de pacientes. Las imágenes fueron reportadas en el 33% (13/39) de los estudios de cohortes. Una limitación fue la heterogeneidad de las técnicas de medición, con una tendencia a las nuevas técnicas de diagnóstico por imágenes, que incluyen inteligencia artificial y ecografía en el punto de atención. Los resultados de los estudios mostraron alteraciones en las tomografías, como: consolidación pulmonar, patrón reticulado, opacidad residual en “vidrio esmerilado”, engrosamiento de intersticios y cambios fibróticos. Asimismo, se identificó que hubo mejoras clínicas e radiológicas durante el seguimiento de pacientes.

Las pruebas de diagnóstico funcional pulmonar fueron aplicadas en 26% (10/39) de los estudios. Estas pruebas fueron la espirometría, capacidad de difusión, volumen pulmonar y pruebas de capacidad. Los resultados mostraron evidencia de alteración de función pulmonar, a predominio de la reducción del factor de transferencia del monóxido de carbono.

Tabla N°2. Prevalencia de signos y síntomas, según el meta-análisis realizado por Michelen et al.(6)

	Nº estudios	Proporción (IC95%)	I ² (%)
Sistémicos			
Debilidad	2	41.20 (25.43 – 59.01)	96.02
Malestar general	2	32.68 (14.91 – 57.36)	97.34
Fatiga	17	30.97 (23.91 – 39.03)	97.99
Sudoración / Sudoración nocturna	2	23.72 (20.68 – 27.05)	0
Mareos	5	4.50 (2.53 – 7.86)	77.3
Fiebre	7	1.08 (0.24 – 4.66)	91.35
Linfadenomegalia / linfadenopatía	1	0.89 (0.24 – 2.26)	NA
Cardiopulmonar			
Disnea	20	25.06 (17.86 – 33.97)	96.1
Palpitaciones	8	9.67 (5.95 – 15.34)	93.89
Tos	16	8.17 (4.85 – 13.44)	93.68
Dolor torácico	11	6.36 (3.15 – 12.42)	93.21
Espujo excesivo/Expectoración	6	5.46 (3.19 – 9.19)	83.32
Ruborizarse (<i>Flushing</i>)	1	4.83 (3.18 – 7.00)	NA
Hipertensión <i>de novo</i>	1	1.30 (0.52 – 2.66)	NA
Otros	3	1.38 (0.01 – 67.44)	96.8
Respiratorio superior			
Dolor de garganta	5	4.70 (1.64 – 23.59)	91.22
Congestión nasal	3	4.99 (2.73 – 8.92)	0
Cambio de voz	1	8.21 (4.17 – 14.21)	NA
Otros	3	15.58 (0.68 – 83.17)	96.8
Gastrointestinales			
Náuseas o vómitos	4	6.69 (1.64 – 23.59)	91.22
Diarrea	10	4.00 (2.07 – 7.57)	81.37
Pérdida de apetito	3	17.49 (4.13 – 51.04)	96.73
Dolor abdominal	4	2.33 (0.54 – 9.42)	83.22
Otros malestares abdominales	1	17.95 (11.47 – 26.12)	NA
Pérdida de peso	2	20.99 (8.09 – 44.51)	97.79
Sangrado en heces/Hematoquecia	1	1.71 (0.21 – 6.04)	NA
Musculoesquelético			
Mialgia	12	11.29 (6.17 – 19.75)	97.1
Artralgia	9	9.39 (5.72 – 15.03)	94.24
Alteración del movimiento	6	14.42 (4.67 – 36.73)	98.17

	Nº estudios	Proporción (IC95%)	I ² (%)
Neurológico y neuromuscular			
Dolor de cabeza	11	4.88 (2.30 – 10.06)	94.88
Tremor	3	3.53 (0.30 – 30.63)	89.14
Convulsiones	1	1.33 (0.49 – 2.87)	NA
Bradiquinesia	1	5.19 (2.11 – 10.39)	NA
Disimetría	1	1.48 (0.18 – 5.25)	NA
Atrofia muscular	1	6.67 (3.09 – 12.28)	NA
Alteración del tono muscular	1	4.44 (1.65 – 9.42)	NA
Alteración de la marcha o postura	3	4.20 (2.02 – 8.53)	0
Alteración del gusto	17	13.52 (8.96 – 19.89)	96.75
Alteración de la olfacción	19	15.17 (10.75 – 20.97)	96.2
Alteración de la audición	1	1.11 (0.36 – 2.57)	NA
Alteración de la vista	2	4.78 (3.32 – 6.83)	26.01
Disartria/dificultad en el habla	1	2.22 (0.46 – 6.36)	NA
Sensación de disminución de la sensibilidad	2	10.90 (6.71 – 17.22)	71.76
Parestesias	2	9.12 (2.21 – 30.87)	93.07
Neuralgia del trigémino	1	3.28 (0.90 – 8.18)	NA
Alteración de los reflejos	1	22.96 (16.17 – 30.98)	NA
Otros	1	14.81 (9.29 – 21.95)	NA
Psicológico y social			
Ansiedad	7	18.73 (8.89 – 35.35)	97.2
Depresión	6	8.06 (4.14 – 15.10)	97.45
Alteración del sueño	9	18.15 (9.61 – 31.63)	93.87
Trastorno de estrés postraumático	6	9.14 (3.66 – 21.04)	96.44
Disforia	3	1.79 (0.00 – 98.74)	97.83
Reducción de la calidad de vida	3	36.76 (18.43 – 59.83)	91.07
Dependencia de cuidados	3	5.89 (0.46 – 45.96)	98.37
Neurocognitivo			
Alteración de la memoria	5	17.94 (5.26 – 46.25)	95.08
Alteración de la concentración	2	25.98 (20.96 – 31.73)	0
Confusión	2	2.71 (1.93 – 3.79)	0
Signos de liberación frontal	1	14.81 (9.29 – 21.95)	NA
Otros	3	17.77 (0.08 – 98.23)	98.68
Otros			
Rash dérmico	4	2.83 (0.95 – 8.16)	80.76
Pérdida de cabello	5	14.34 (5.33 – 33.23)	94.64
Conjuntivitis	1	1.77 (0.77 – 3.47)	NA

2.3. Factores asociados al desarrollo de la COVID-19 de larga duración

La evidencia procede principalmente de personas con antecedente de hospitalización por COVID-19. Existe gran heterogeneidad entre los estudios identificados (Tabla N°3).

a. Sexo femenino

La evidencia procede del metaanálisis de los estudios seleccionados por Maglietta et al.

Ocho de 20 estudios investigaron la asociación entre el sexo femenino y **algún síntoma** de COVID-19 de larga duración. La presencia de algún síntoma fue del 56.3% en mujeres y del 45.5% en hombres. Todos los estudios informaron un OR > 1 (rango 1.15–2.00) para el sexo femenino y algún síntoma. El OR global fue de: **1.52; IC del 95 %: 1.27–1.82; I²: 68%**

La asociación entre el sexo femenino y **síntomas respiratorios** fue evaluada por doce estudios. Dos estudios investigaron cualquier síntoma respiratorio, mientras que los estudios restantes analizaron síntomas específicos, como disnea, tos, dificultad para respirar y la capacidad pulmonar de difusión de monóxido de carbono (DLCO) < 80 % y el dolor de garganta. Sin embargo, no se observó asociación

estadísticamente significativa. El análisis global, para este desenlace mostró un **OR: 1.20, IC 95% 1.00-1.45; I²: 65%**

Siete estudios determinaron la magnitud de asociación de este factor con **síntomas de salud mental**, que incluyeron ansiedad, trastorno de estrés postraumático, dificultades para dormir, entre otros. El análisis global mostró tener sexo femenino presenta un mayor riesgo de desarrollar síntomas de salud mental, con un **OR: 1.67, IC 95%: 1.21-2.29, I²: 58%**

Siete estudios contribuyeron al metaanálisis que examinó la influencia del sexo femenino sobre la **fatiga**. Esta asociación fue estadísticamente significativa, con **OR: 1.54, IC 95%: 1.32-1.79; I²: 49%**.

b. Severidad del cuadro inicial de COVID-19

Maglieta et al. consideró, para el factor vinculado a severidad del cuadro de COVID-19 inicial, cualquier estudio que clasificara a los pacientes según la gravedad de COVID-19 durante la hospitalización, las características de los síntomas y la duración de la estancia, o el ingreso a UCI.

Nueve estudios reportaron la medición del efecto entre la severidad del cuadro inicial y la persistencia de **síntomas respiratorios**, dos estudios incluyeron como desenlace a la tos, cinco a la DLCO < 80% y los restantes examinaron otros síntomas respiratorios. En el análisis de subgrupos, la severidad del cuadro inicial se asoció de forma estadísticamente significativa con la tos y la DLCO < 80%. La estimación agrupada también fue estadísticamente significativa, con un **OR: 1.66, IC del 95 %: 1.08 – 2.57, I²:71 %**.

Cuatro estudios contribuyeron a la evaluación del efecto de la severidad de la enfermedad aguda sobre la **fatiga**, identificando que no hubo asociación estadísticamente significativa, **OR: 1.23, IC del 95 %: 0.73–2.07, I²: 71%**.

c. Edad

La información de este factor procede de los estudios identificados por Michelen et al., quienes no efectuaron un metaanálisis dada la alta variabilidad en las definiciones y categorías empleadas respecto al factor y desenlace evaluado (Tabla N° 3).

La edad ≥ 50 -60 años se asoció con una mayor frecuencia puntajes bajos de calidad de vida (1 estudio), persistencia de síntomas evaluados a los 125 días de seguimiento (1 estudio) y una menor frecuencia de disfunción olfatoria (1 estudio). Asimismo, conforme incrementó la edad, se observó un incremento del riesgo de deterioro en el estado funcional medido mediante la escala de estado funcional post-COVID-19 (1 estudio).

d. Comorbilidades

Tener un diagnóstico previo de enfermedad psiquiátrica se asoció significativamente a persistencia de síntomas depresivos (1 estudio). Asimismo, tener 2 o más comorbilidades fueron factores de riesgo para la persistencia de síntomas durante el seguimiento (1 estudio). Un estudio adicional, identificó que la presencia de anomalías espirométricas a los 3 meses del alta hospitalaria fue más frecuente entre aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular y diabetes.

Tabla N°3. Factores asociados a COVID-19 de larga duración.

Factor	Desenlace	N° de estudios	Medida de asociación (IC95%)	I ² (%)	
Sexo femenino	Algún síntoma	8	OR: 1.52 (1.27 – 1.82)	68%	
	Síntomas respiratorios	12	OR:1.20 (1.00 – 1.45)	65%	
	Algún síntoma respiratorio	2	OR: 1.10 (0.83 – 1.47)	63%	
	Tos	3	OR: 0.99 (0.75 – 1.31)	34%	
	DLCO<80%	4	OR: 2.28 (0.99 – 5.27)	71%	
	Disnea	4	OR:1.07 (0.70 – 1.65)	87%	
	Dificultad para respirar	2	OR:1.12 (0.73 – 1.71)	63%	
	Odinofagia	3	OR:1.40 (0.94 – 2.07)	0%	
	Síntomas de salud mental	7	OR: 1.67 (1.21 – 2.29)	58%	
	Ansiedad	3	OR: 1.95 (1.52 – 2.49)	8%	
	TEPT	3	OR: 2.78 (0.63 – 12.22)	76%	
	Dificultades para dormir	3	OR: 1.26 (0.98 – 1.63)	32.5%	
	Otros	3	OR: 1.72 (1.14 – 2.60)	41%	
	Fatiga	7	OR: 1.54 (1.32 – 1.79)	49%	
Severidad del cuadro inicial	Síntomas respiratorios	9	OR:1.66 (1.03 – 2.68)	71%	
	Tos	2	OR: 1.78 (1.05 – 3.03)	0%	
	DLCO<80%	6	OR: 2.05 (1.06 – 3.96)	49%	
	Disnea	1	OR:1.53 (0.66 – 3.54)	NA	
	Dificultad para respirar	2	OR:1.12 (0.73 – 1.71)	63%	
Fatiga	5	OR:1.23 (0.73 – 2.07)	71%		
Edad	Edad > 60 años	Disfunción olfatoria	1	OR: 0.42 (0.19 – 0.91)	
	Edad	Limitaciones en el estado funcional (grado II a IV en la Escala del estado funcional post-COVID)	1	OR: 2.60 (1.19 – 5.67)	NA
	Edad ≥ 60 años	Puntajes bajos de Calidad de vida	1	OR: 2.44 (1.33 – 4.47)	
	Edad 50-66 años vs edad menor	Persistencia de síntomas (a los 125 días)	1	vs 0-17 años: p=0.003 vs 18-34 años: p=0.001	
Comorbilidades					
Diagnóstico psiquiátrico previo	Persistencia de sintomatología depresiva	1	P=0.006		
1 comorbilidad	Disfunción olfatoria	1	OR: 0.39 (0.16–0.91)	NA	
2 comorbilidades			OR: 0.33 (0.19–0.99)		
≥ 2 comorbilidades	Síntomas al seguimiento	1	OR: 2.52 (1.58 – 4.02)		
Enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes	Anormalidades espirométricas a los 3 meses del alta	1	FEV1 reducido: ECV: 34.2% vs 9.4% Diabetes: 28.9% vs 12% FVC reducido: ECV: 29.7% vs 11%		

DLCO: Capacidad de difusión de monóxido de carbono; FVC: Capacidad Vital Forzada; FEV1: Volumen espirado forzado en el primer segundo; TEPT: trastorno de estrés post-traumático

CONCLUSIONES

- El objetivo de este informe es sintetizar la evidencia científica publicada respecto a la prevalencia, manifestaciones clínicas y factores asociados al desarrollo de COVID-19 de larga duración.
- La afección post COVID-19 o COVID-19 de larga duración o Long COVID-19, se define como la enfermedad que contraen personas con antecedentes de infección probable o confirmada por el SARS-CoV-2; normalmente en los tres meses siguientes al inicio de la COVID-19, con síntomas y efectos que duran al menos dos meses.
- La prevalencia reportada de COVID-19 de larga duración es del 43% (IC95%: 35% – 51%). Las manifestaciones clínicas más comunes incluyen debilidad (41% [IC95%: 25 – 59]), malestar general (33% [IC95%: 15 – 57]), fatiga (31% [IC95%: 24– 39]), alteración en la concentración (26% [IC95%: 21 – 32]) y sensación de falta de aire (25% [IC95%: 18 – 34]).
- Los síntomas más comunes pueden ser de nueva aparición, tras un periodo de recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19, o persistir desde la enfermedad inicial. Los síntomas como fatiga, sensación de falta de aire, pérdida de peso y alteración en la olfacción son más frecuentes en pacientes hospitalizados que en no hospitalizados.
- Las pruebas de diagnóstico por imágenes y las pruebas funcionales muestran que hay alteraciones como consolidación pulmonar, patrón reticulado, imágenes residuales en vidrio esmerilado. Estas alteraciones fueron mejorando en los seguimientos a los pacientes.
- La existencia de factores asociados a la persistencia de síntomas de COVID-19 de larga duración fueron evaluados en personas con antecedente de hospitalización durante el cuadro agudo, con un seguimiento de al menos 12 semanas. Los estudios fueron muy heterogéneos respecto a definiciones de los factores y los desenlaces, duración y método para el seguimiento y limitaciones metodológicas. En conjunto, se reportó asociación entre:
 - Sexo femenino y cualquier síntoma de COVID-19 de larga duración, síntomas de salud mental y fatiga.
 - La severidad del cuadro inicial estuvo asociada con un mayor riesgo de síntomas respiratorios.
 - A mayor edad se observó un aumento en el deterioro del estado funcional medido con una escala de estado funcional post-COVID-19. Mientras que la edad mayor de 56 o 60 años, se asoció a puntajes bajos de calidad de vida y persistencia de síntomas a los 3 meses de seguimiento.
 - Tener 2 o más comorbilidades fueron factores de riesgo para la persistencia de síntomas y la presencia de anomalías espirométricas a los 3 meses del alta hospitalaria fue más frecuente con antecedentes de enfermedad cardiovascular y diabetes.

REFERENCIAS

1. Geo-Hub COVID-19 - Information System for the Region of the Americas [Internet]. [citado el 11 de abril de 2022]. Disponible en: <https://paho-covid19-response-who.hub.arcgis.com/>
2. Organización Mundial de la Salud. Una definición de caso clínico de afección pos-COVID-19 por el proceso de consenso Delphi 6 de octubre de 2021 [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2021 [citado el 7 de abril de 2022]. Report No.: WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/349926>
3. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19 [Internet]. [citado el 7 de abril de 2022]. Disponible en: [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)
4. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. el 21 de septiembre de 2017;358:j4008.
5. Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review [Internet]. medRxiv; 2021 [citado el 7 de abril de 2022]. p. 2021.11.15.21266377. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.11.15.21266377v1>
6. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health*. el 1 de septiembre de 2021;6(9):e005427.
7. Maglietta G, Diodati F, Puntoni M, Lazzarelli S, Marcomini B, Patrizi L, et al. Prognostic Factors for Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. enero de 2022;11(6):1541.
8. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med*. el 19 de febrero de 2013;158(4):280–6.

Autores

Daniel Rojas Bolívar¹
Diana Gonzales Zurita¹
Fabiola Huaroto Ramírez¹
Maricela Curisinche Rojas¹

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP), Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud.

Este informe fue realizado con financiamiento del Instituto Nacional de Salud.
Los autores declaran que no tienen conflictos de interés en relación a los contenidos de este documento.

Repositorio general de documentos técnicos UNAGESP:

<https://web.ins.gob.pe/es/salud-publica/publicaciones-unagesp>

NOTA: El Instituto Nacional de Salud es un Organismo Público Ejecutor del Ministerio de Salud del Perú dedicado a la investigación de los problemas prioritarios de salud y de desarrollo tecnológico. El Instituto Nacional de Salud tiene como mandato el proponer políticas y normas, promover, desarrollar y difundir la investigación científica-tecnológica y brindar servicios de salud en los campos de salud pública, control de enfermedades transmisibles y no transmisibles, alimentación y nutrición, producción de biológicos, control de calidad de alimentos, productos farmacéuticos y afines, salud ocupacional, protección del medio ambiente y salud intercultural, para contribuir a mejorar la calidad de vida de la población. A través de su Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública (UNAGESP) participa en el proceso de elaboración de documentos técnicos, basados en la mejor evidencia disponible, que sirvan como sustento para la aplicación de intervenciones en Salud Pública, la determinación de Políticas Públicas Sanitarias y la Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

ANEXOS

Anexo 1: Estrategia de búsqueda

MEDLINE / Pubmed

Fecha de búsqueda: 7 abril 2022

Búsqueda	Resultado
"post acute covid 19 syndrome"[Supplementary Concept] OR "long covid"[Title/Abstract] OR "long haul covid"[Title/Abstract] OR "post-acute COVID syndrome"[Title/Abstract] OR "persistent COVID-19"[Title/Abstract] OR "post-acute COVID19 syndrome"[Title/Abstract] OR "long hauler COVID"[Title/Abstract] OR "long covid"[Title/Abstract] OR "post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection"[Title/Abstract] OR "long haul covid"[Title/Abstract] OR "chronic COVID syndrome"[Title/Abstract]	1384
FILTROS: Meta-Analysis, Systematic Review	37

Anexo 2: Evaluación según AMSTAR 2

ítem	Criterios	Michelen 2021	Maglietta 2022	Chen 2021	Malik 2022	Cabrera 2021	Han 2022	Iqbal 2021	Jennings 2021
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO? (SI/NO)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
2	¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo? (SI / SI PARCIAL / NO)	SI	SI	NO	NO	SI	NO	SI PARCIAL	SI PARCIAL
3	¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión? (SI/NO)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
4	¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura? (SI / SI PARCIAL / NO)	SI	SI PARCIAL	SI PARCIAL	NO	SI PARCIAL	SI PARCIAL	SI PARCIAL	SI PARCIAL
5	¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado? (SI/NO)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
6	¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado? (SI/NO)	NO	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO
7	¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones? (SI / SI PARCIAL / NO)	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO
8	¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado? (SI / SI PARCIAL / NO)	SI	SI PARCIAL	SI	NO	SI PARCIAL	NO	SI	SI
9	¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión? (SI / SI PARCIAL / NO)	SI	SI	SI	SI PARCIAL	SI	SI	SI	SI
10	¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión? (SI/NO)	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO



ítem	Criterios	Michelen 2021	Maglietta 2022	Chen 2021	Malik 2022	Cabrera 2021	Han 2022	Iqbal 2021	Jennings 2021
11	Si realizaron un meta-análisis, ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados? (SI/ NO/ NO META-ANALISIS)	SI	SI	SI	SI	NO META ANALISIS	SI	SI	NO META ANÁLISIS
12	¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? (SI/ NO/ NO META-ANALISIS)	SI	NO	NO	NO	NO META ANALISIS	SI	NO	NO META ANÁLISIS
13	¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión? (SI/ NO)	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión? (SI/ NO)	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
15	¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión? (SI/ NO/ NO META-ANALISIS)	SI	SI	SI	NO	NO META ANALISIS	SI	NO	NO META ANÁLISIS
16	¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión? (SI/ NO)	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Puntaje		13/16	13/16	12/16	8/16	12/13	11/16	12/16	9/13
Número de debilidades críticas		1	1	2	5	1	2	2	1
Confianza General		Baja	Baja	Críticamente baja	Críticamente baja	Baja	Críticamente baja	Críticamente baja	Baja

	Dominios críticos
--	-------------------