



**Universidad**  
Zaragoza

---

# Trabajo Fin de Grado

---

Identificación de Perfiles Clínicos y Factores  
Asociados a la Calidad de Vida en el COVID  
Persistente: Estudio Casos-Control con Seguimiento  
a Tres Años

Identification of Clinical Profiles and Factors  
Associated with Quality of Life in Persistent COVID:  
Case-Control Study with Three-Year Follow-Up

**Autora:**

Elsa María Presa Gutiérrez

**Directores:**

Rosa Magallón Botaya  
David Lerma Irureta

**Grado en Medicina**

**Dpto. de Medicina, Psiquiatría y Dermatología**  
**Facultad de Medicina**  
**Universidad de Zaragoza**

**2024-2025**

## Agradecimientos

Quiero agradecerle de todo corazón a mis tutores, David y Rosa, quienes me invitaron a participar en este proyecto en septiembre y me acompañaron y orientaron con mucha paciencia y vocación. Gracias por confiar en mí, por hacerme sentir parte de la familia investigadora, por guiarme cuando estaba perdida y por celebrar conmigo incluso los hitos más pequeños.

También quiero agradecerle a Nina y a la Unidad de Investigación en Atención Primaria en el Centro de Salud Arrabal por ofrecerme un espacio cálido y estimulante donde crecer y formarme como médica-investigadora.

A mi madre y mi padre, por ser mi base y sostén, por estar cerca incluso a 9.247 kilómetros de distancia, y por enseñarme a ser fuerte y a seguir adelante incluso en los momentos más difíciles. A mi gemela Mariana, por acompañarme en estos años, y a mis hermanas Arantza y Montse, y mi sobrina Luciana, por ser mi motivación. A mi hermana Karla, cuyo recuerdo me ha acompañado estos 5 años y ha transformado el dolor de la pérdida en fuerza.

Finalmente, también quiero dedicar este trabajo a quienes desde el 2020 resisten y luchan contra el COVID persistente, quienes cada día se levantan a pesar de la fatiga y la niebla mental para seguir adelante. Espero de corazón que la investigación les devuelva algún día lo que el COVID les ha quitado.

## Abreviaturas

- **ACE2:** Enzima Conversor de Angiotensina 2.
- **AP:** Atención Primaria.
- **ARN:** Ácido Ribonucleico.
- **CVRS:** Calidad de Vida Relacionada con la Salud.
- **EQ-5D:** European Quality of Life-5 Dimensions (Calidad de Vida Europea de 5 Dimensiones).
- **CCI:** Charlson Comorbidity Index (Índice de Comorbilidad de Charlson).
- **IMC:** Índice de Masa Corporal.
- **LC:** Long Covid (COVID Persistente).
- **MERS:** Middle Eastern Respiratory Syndrome (Síndrome Respiratorio del Oriente Medio).
- **ODS:** Objetivos de Desarrollo Sostenible.
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud.
- **PROMIS-GH:** Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Global Health (Sistema de Información de Medidas de Resultados Informadas por el Paciente en Salud Global).
- **PROMS:** Patient Reported Outcome Measures (Medidas de Resultados Reportadas por el Paciente).
- **SARS:** Severe Acute Respiratory Syndrome (Síndrome Respiratorio Agudo Grave).
- **SEMG:** Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.
- **SF-36:** 36-Item Short Form (Encuesta Breve de Salud de 36 preguntas).
- **SF-12:** 12-Item Short Form (Encuesta Breve de Salud de 12 preguntas).
- **VEB:** Virus de Epstein-Barr.
- **VEGF:** Vascular Endothelial Growth Factor (Factor de Crecimiento Vasculoendotelial).

# ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b> .....	<b>2</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>3</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS, FIGURAS Y ANEXOS</b> .....	<b>6</b>
<b>1. RESUMEN</b> .....	<b>8</b>
<b>2. ABSTRACT</b> .....	<b>9</b>
<b>3. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>10</b>
COVID-19: ORIGEN Y EVOLUCIÓN.....	10
EL COVID PERSISTENTE O LONG COVID (LC) .....	10
IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADO CON LA SALUD .....	14
IMPACTO GLOBAL DEL LC .....	16
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>18</b>
<b>JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b> .....	<b>18</b>
JUSTIFICACIÓN.....	18
HIPÓTESIS .....	18
OBJETIVOS DEL ESTUDIO .....	19
<b>DISEÑO Y MÉTODOS</b> .....	<b>19</b>
CRONOGRAMA .....	20
POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	20
TAMAÑO MUESTRAL .....	20
CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	21
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	21
FUENTES Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN .....	21
VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO .....	22
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>24</b>
<b>ASPECTOS LEGALES Y ÉTICOS</b> .....	<b>26</b>
<b>5. RESULTADOS</b> .....	<b>27</b>
<b>ANÁLISIS COMPARATIVO</b> .....	<b>27</b>
CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS .....	27
ESTILOS DE VIDA E INFECCIÓN AGUDA .....	28
SINTOMATOLOGÍA PERSISTENTE EN EL GRUPO COVID PERSISTENTE.....	29
CALIDAD DE VIDA .....	31
<b>ANÁLISIS LINEAL</b> .....	<b>33</b>
<b>ANÁLISIS MULTIVARIABLE</b> .....	<b>34</b>
<b>ANÁLISIS DE CLÚSTERS</b> .....	<b>35</b>
ANÁLISIS EXPLORATORIO ADICIONAL: BIOMARCADORES .....	38

ANÁLISIS DE CLASES LATENTES .....	39
<b>6. DISCUSIÓN .....</b>	<b>41</b>
<b>7. CONCLUSIONES .....</b>	<b>44</b>
<b>8. APORTACIÓN PERSONAL .....</b>	<b>45</b>
<b>9. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>46</b>

# Índice de Tablas, Figuras y Anexos

## TABLAS

TABLA 1. COMPARATIVO RESUMEN DE LAS VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS.....	26
TABLA 2. COMPARATIVO RESUMEN DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A ESTILOS DE VIDA Y FASE AGUDA.....	27
TABLA 3. COMPARATIVO RESUMEN DE LAS VARIABLES ASOCIADAS A LA CALIDAD DE VIDA.....	30
TABLA 4. TABLA RESUMEN DEL ANÁLISIS DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE.....	32
TABLA 5. ANÁLISIS DE REGRESIÓN MULTIVARIABLE DE CALIDAD DE VIDA.....	33
TABLA 6. COMPARATIVO ENTRE CLÚSTERES DE VARIABLES ASOCIADAS A CALIDAD DE VIDA.....	35
TABLA 7. COMPARATIVO ENTRE CLÚSTERES DE VARIABLES INMUNOLÓGICAS.....	38
TABLA 8. PROMEDIOS ESTANDARIZADOS POR CLASE LATENTE.....	39

## FIGURAS

FIGURA 1. DEFINICIÓN OPERATIVA DEL COVID PERSISTENTE EN EL PROYECTO CIBERCOVID .....	10
FIGURA 2. MAPA DE SÍNTOMAS DE ESTUDIO NACIONAL (SEMG).....	12
FIGURA 3. SÍNTOMAS MÁS INCAPACITANTES DE ESTUDIO NACIONAL (SEMG).....	15
FIGURA 4. DIAGRAMA DE GANTT DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....	19
FIGURA 5. DIAGRAMA DE FLUJO CONSORT DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN.....	26
FIGURA 6. PREVALENCIA DE SÍNTOMAS PERSISTENTES EN PACIENTES LC.....	29
FIGURA 7. ELBOW PLOT DEL ANÁLISIS K-MEANS.....	34
FIGURA 8. ANÁLISIS DE SILHOUETTE SCORES PARA 2 Y 3 CLÚSTERES.....	34
FIGURA 9. BOXPLOT POR CLÚSTERES.....	35
FIGURA 10. DENDOGRAMA JERÁRQUICO.....	37
FIGURA 11. HEATMAP JERÁRQUICO DE VALORES ESTANDARIZADOS DE LAS VARIABLES.....	37
FIGURA 12. BOXPLOTS DE BIOMARCADORES POR CLÚSTERES.....	38
FIGURA 13. HEATMAP DE BIOMARCADORES INMUNOLÓGICOS CON DISTRIBUCIÓN ESTANDARIZADA.....	39
FIGURA 14. HEATMAP POR CLASE LATENTE.....	40

## ANEXOS

ANEXO 1. DICTAMEN ÉTICO DE APROBACIÓN DEL CEICA PARA LA SEGUNDA COHORTE .....	53
ANEXO 2. PÓSTER PRESENTADO EN DEMYSTIFYING LONG COVID INTERNATIONAL CONFERENCE 2024 .....	54
ANEXO 3. CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN DE RESULTADOS EN LAS XXI JORNADAS ARAGONESAS DE MEDICINA DE FAMILIA Y XXIV CONGRESO NACIONAL DE REAP.....	55
ANEXO 4. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE.....	56
ANEXO 5. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	59
ANEXO 6. CUESTIONARIO SF-12 SOBRE CVRS.....	60
ANEXO 7. TABLA DE ANÁLISIS DE COLINEALIDAD .....	62
ANEXO 8. DICTAMEN ÉTICO DE APROBACIÓN DEL CEICA DE LA PRIMERA COHORTE.....	63
ANEXO 9. TABLA COMPARATIVA DE CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS EN PACIENTES CON COVID AGUDO Y LC.....	64
ANEXO 10. TABLA COMPARATIVA DE VARIABLES DE ESTILOS DE VIDA Y ENFERMEDAD ENTRE PACIENTES CON COVID AGUDO Y LC.....	65
ANEXO 11. TABLA DE FRECUENCIAS DE LA SINTOMATOLOGÍA PERSISTENTE EN EL GRUPO LC.....	66

ANEXO 12. TABLA COMPARATIVA DE VARIABLES DE CALIDAD DE VIDA ENTRE PACIENTES CON COVID AGUDO Y LC.....	61
ANEXO 13. TABLA DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE .....	73
ANEXO 14. BIOMARCADORES Y SU INTERPRETACIÓN CLÍNICA.....	74

# 1. RESUMEN

## *Introducción*

El COVID persistente (LC) no solo afecta profundamente a la calidad de vida relacionada a la salud (CVRS) de quienes lo padecen, sino que representa una carga creciente para los sistemas sanitarios. Este trabajo tiene como objetivo identificar los factores clínicos, emocionales, funcionales y sociodemográficos asociados al deterioro de la calidad de vida en pacientes con COVID persistente, así como explorar perfiles clínicos diferenciados mediante análisis de clústers.

## *Metodología y métodos*

Se realizó un estudio casos-control transversal con seguimiento a tres años comparando 85 pacientes con LC frente a 85 controles recuperados sin síntomas persistentes. Se recogieron variables clínicas, funcionales (PCFS), emocionales (PHQ-9), de fatiga (FSS), sociodemográficas y biomarcadores. Se aplicó un análisis descriptivo, comparativo, regresión multivariable y análisis de clústers no supervisado.

## *Resultados*

Los pacientes con LC presentaron una afectación significativa de la CVRS en comparación con el grupo control, especialmente en las esferas física, emocional y funcional. La fatiga, la sintomatología depresiva y las comorbilidades post-COVID fueron los factores que más se asociaron a un deterioro en la CVRS. El análisis multivariable mostró que la fatiga, la depresión, la acumulación de comorbilidades y la situación laboral explicaban el 77,6 % de la variabilidad en calidad de vida, con un efecto sinérgico de la fatiga y depresión. Se encontró que mantener la actividad laboral actuaba como un factor protector. El análisis de clústers identificó tres perfiles clínicos (severo, moderado y leve) con diferencias significativas en funcionalidad, carga sintomática y biomarcadores inmunológicos.

## *Conclusiones*

Los resultados refuerzan la necesidad de modelos de atención integrales en COVID persistente, que incluyan el uso de herramientas de cribado como PHQ-9, FSS y PCFS, el abordaje conjunto de síntomas físicos y emocionales, y una planificación longitudinal adaptada a cada perfil.

**Palabras clave:** COVID persistente, Long COVID, calidad de vida, atención primaria, salud pública, medicina de familia, COVID-19, análisis de clústers, fatiga, depresión, biomarcadores.

## 2. ABSTRACT

### *Introduction*

Long COVID (LC) not only profoundly impacts the health-related quality of life (HRQoL) of those affected but also represents a growing burden on healthcare systems. This study aims to identify the clinical, emotional, functional, and sociodemographic factors associated with HRQoL impairment in LC patients, as well as to explore distinct clinical profiles through cluster analysis.

### *Materials and methods*

A cross-sectional case-control study with three-year follow-up was conducted, comparing 85 Long COVID patients to 85 recovered controls without persistent symptoms. Clinical, functional (PCFS), emotional (PHQ-9), fatigue-related (FSS), sociodemographic, and biomarker data were collected. Descriptive, comparative multivariable regression and unsupervised cluster analyses were applied.

### *Results*

Long COVID patients showed significantly reduced HRQoL compared to controls, particularly in physical, emotional, and functional domains. Fatigue, depressive symptoms, and post-COVID comorbidities were the strongest predictors of impaired health perception. The multivariable analysis revealed that fatigue, depression, accumulation of comorbidities, and employment status explained 77.6% of the variance in quality of life, with a synergistic interaction between fatigue and depression. Employment was found to be a protective factor. Cluster analysis identified three clinical profiles (severe, moderate, and mild) with significant differences in functional status, symptom burden, and immune biomarkers.

### *Conclusions*

These findings underscore the need for comprehensive care models in Long COVID, incorporating screening tools such as the PHQ-9, FSS, and PCFS, a joint approach to physical and emotional symptoms, and longitudinal planning tailored to individual clinical profiles.

**Keywords:** post-COVID syndrome, Long COVID, health-related quality of life, primary care, public health, family medicine, COVID-19, cluster analysis, fatigue, depression, biomarkers

### 3. INTRODUCCIÓN

*"La verdadera riqueza es la salud y la fuerza del cuerpo y de la mente."*

*Mahatma Gandhi*

#### COVID-19: ORIGEN Y EVOLUCIÓN

El 31 diciembre de 2019 en Wuhan, China se notificaron los primeros casos de neumonía vinculados a un mercado de mariscos. En los días siguientes se identificó al virus SARS-CoV-2 como responsable. A pesar de los esfuerzos por contenerlo, su rápida propagación obligó a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declararla pandemia el 11 de marzo de 2020. Aunque el 5 de mayo de 2023 se dio por finalizada la emergencia sanitaria, el impacto socioeconómico y sanitario fue profundo. En Estados Unidos se estimó una pérdida de 16 billones de dólares a causa de la mortalidad, morbilidad y complicaciones de la salud mental del COVID (1). A 2025 se han estimado más de 750 millones de casos de COVID-19 a nivel global(2).

El SARS-CoV-2 es un virus ARN de la familia *Coronaviridae* capaz de transmitirse por gotas respiratorias y fómites. Su proteína S (Spike) se une al receptor de la membrana celular ACE2 (Enzima Conversor de Angiotensina 2), presente en tejidos pulmonares, cardiacos, digestivos y nerviosos, permitiendo la replicación viral. La unión a los receptores de las células alveolares tipo II induce una sobreexpresión de receptores que desencadena una reacción sistémica inflamatoria con capacidad de producir complicaciones como trombosis, fallo multiorgánico y muerte (1,3). Aunque la mayoría de pacientes presentan síntomas leves, un 15% desarrolla una enfermedad grave, un 5% evoluciona a fallo multiorgánico, y un 2,5% fallece (1,3,4).

#### EL COVID PERSISTENTE O LONG COVID (LC)

Si bien la recuperación suele producirse en semanas, entre el 11-25% de los enfermos, independientemente de la gravedad del cuadro agudo, la edad o la existencia de patologías previas, continúan presentando síntomas pasados los 3 meses (3-5). De acuerdo con el Ministerio de Sanidad de España, 1 de cada 6 personas continuará presentando síntomas 5 semanas después de la infección, y 1 de cada 10 tras 12 semanas (6). Hay aproximadamente 200 millones de casos de COVID persistente (LC) a nivel mundial (7), 2 millones de ellos en España (8).

#### *Definición del COVID persistente o Long COVID*

Durante la pandemia, fue en las redes sociales donde comenzó a circularse la expresión "*Long COVID*"(9) para exponer no solo la persistencia de los síntomas, sino también la preocupación y el desconocimiento que rodeaban esta nueva realidad. Posteriormente, Carfi et al. identificó por primera vez síntomas persistentes en el 87,4% de los pacientes hospitalizados (10).

Tras llegar a un consenso, en 2022 la OMS definió el LC como "*una enfermedad producida en individuos con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, con una presentación generalmente 3 meses después del inicio de la infección y cuyos síntomas persisten al menos 2 meses después, sin que pueda explicarse con un diagnóstico alternativo*" (2,11,12). En el mismo año, el Proyecto CIBERCOVID propuso una definición operativa (Figura 1) (11). Un metaanálisis de 4.500 artículos, que incluía casi 50

estudios y 1.7 millones de individuos sugiriere una prevalencia de LC del 43% a nivel global(10), mientras que en vacunados se estimó ha estimado del 10-12% (13).

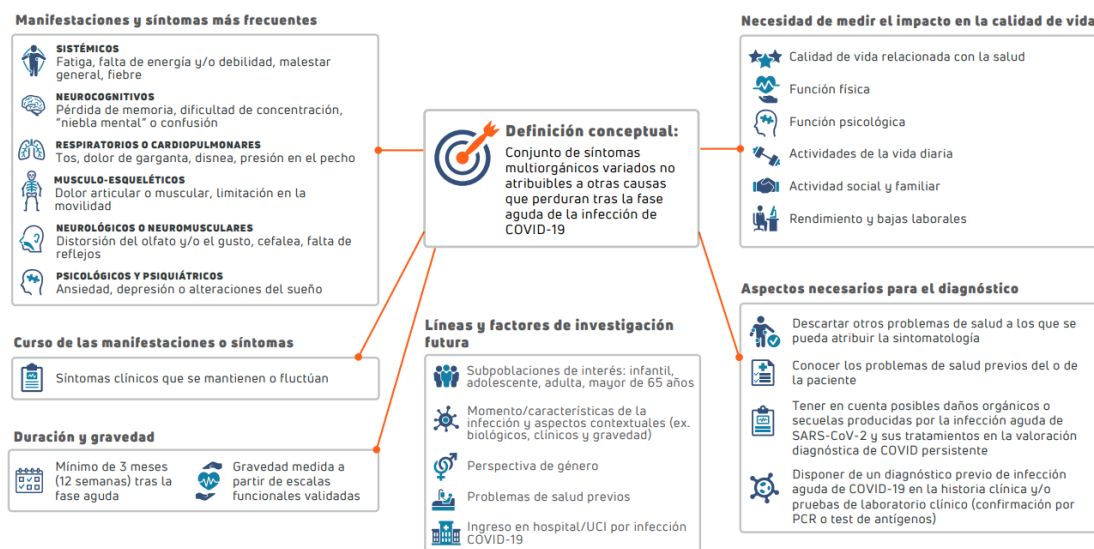


Figura 1. Definición operativa del COVID persistente en el proyecto CIBERCOVID. Fuente: Instituto de Ciencias Carlos III (11).

### Fisiopatología de la enfermedad

Debido a la heterogeneidad clínica del LC, se han planteado numerosas hipótesis fisiopatológicas:

- **Daño celular directo** a órganos con receptores ACE2 (1,14,15).
- **Respuesta inmune exacerbada**, observada en un análisis proteómico por Seco-González et al. (16) y descrita previamente en otras enfermedades como artritis reumatoide, enfermedad inflamatoria intestinal, lupus eritematoso sistémico, gota y diabetes.
- **Respuesta autoinmune**, con presencia de autoanticuerpos dirigidos contra proteínas inmunomoduladoras que podrían interferir en la señalización de receptores inmunitarios y producir un desequilibrio en el sistema inmune (3,14,17).
- **Alteraciones en la coagulación y daño endotelial** con riesgo de trombosis y lesión microvascular (18). Ya numerosos estudios han sugerido que un estado inflamatorio persistente podría favorecer microinfartos isquémicos (3,14,15,17-20).
- **Neuroinflamación y disfunción autonómica** a nivel del troncoencéfalo y del sistema nervioso autónomo (SNA), y niveles elevados de  $\alpha$ -GAD, factores que podrían relacionarse con la disautonomía, el deterioro cognitivo y la fatiga (1,17,18,20,21).
- **Persistencia de antígenos virales y presencia de virus en tejidos reservorio**, como en el tubo digestivo, observado meses después de la infección aguda, y con persistencia de la proteína viral hasta 15 meses después (15,17,21).
- **Niveles reducidos de serotonina periférica** debido a la disminución de la absorción intestinal de triptófano, la hiperactivación plaquetaria, la trombocitopenia y el aumento del metabolismo de la serotonina mediado por la monoaminoxidasa (MAO) (21).

- **Factores psicológicos** como el acondicionamiento psicológico, el trastorno por estrés postraumático, la depresión y la ansiedad podrían actuar como contribuyentes para el desarrollo y mantenimiento de la enfermedad (17,22).

Asimismo, se han identificado factores de riesgo como edad avanzada, sexo femenino, comorbilidades preexistentes (sobre todo asma, obesidad, inmunodepresión y enfermedades cardiovasculares, pulmonares y renales), severidad inicial del cuadro, carga sintomática aguda, hospitalización, marcadores inflamatorios, nivel socioeconómico bajo, estrés y reinfecciones (10,13,19,23–28). El empleo ha sido la variable protectora más frecuentemente reportada (29).

### Presentación clínica

La sintomatología del LC se caracteriza por un curso fluctuante y prolongado en el tiempo, exacerbado tras el esfuerzo físico o mental, y con un significativo impacto funcional. Se han observado más de 200 síntomas, siendo los más descritos:

- **Sistémicos:** fatiga, astenia, debilidad, malestar general y fiebre o febrícula (9–11,17,27,28).
- **Neurocognitivos:** pérdida de memoria y confusión, dificultad para la concentrarse y “niebla o neblina mental” (9,10,17,28).
- **Respiratorios y cardiopulmonares:** disnea, tos, odinofagia y presión o dolor torácico (10,11,17).
- **Musculoesqueléticos:** mialgias, artralgias, debilidad muscular y movilidad limitada (3,11,27,28).
- **Neurológicos y neuromusculares:** cefalea, disautonomía y alteraciones sensoriales como anosmia y ageusia (1,11,27).
- **Psicológicos y psiquiátricos:** ansiedad, depresión y alteraciones del sueño (1,9,11).

La fatiga, la “niebla mental”, la ansiedad y la depresión son los síntomas más frecuentemente reportados, siendo la **fatiga** el más constante con una prevalencia entre el 25-60% (16), aunque una encuesta por la Sociedad Española de Medicina General (SEMG) ha reportado una prevalencia del 95,9% (Figura 2).

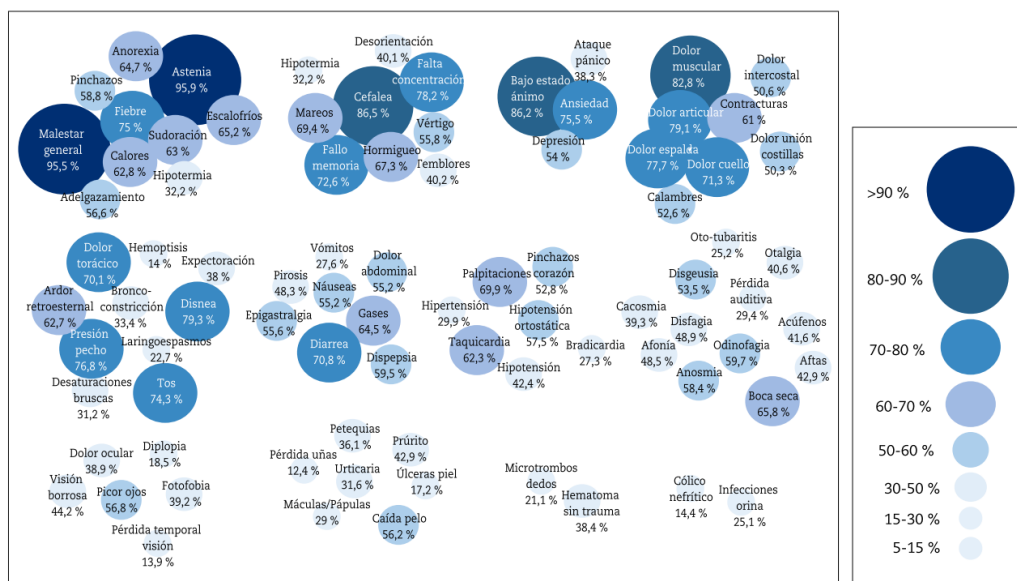


Figura 2. Mapa de síntomas de acuerdo con el estudio nacional de la SEMG (3).

## El LC en niños y adolescentes

Si bien menos frecuente, el LC también puede afectar a niños y jóvenes. Algunos estudios sitúan la prevalencia del LC en este grupo de edad entre el 1-5% (30). Ciertos síntomas como la cefalea, el dolor torácico, la diarrea y la fiebre son significativamente más frecuentes en adolescentes que en otros grupos de edad, aunque más de la mitad se recuperan en el transcurso de un año (14,30).

## Persistencia de síntomas en COVID-19 y otros cuadros respiratorios

La persistencia de los síntomas no es específica del COVID-19. La fatiga persistente, por ejemplo, es un síntoma también reportado en la neumonía adquirida en la comunidad (NAC) y en infecciones por los virus Epstein-Barr (VEB), *Severe Acute Respiratory Syndrome* (SARS) y *Middle Eastern Respiratory Syndrome* (MERS) (10,31). Un estudio reveló que hasta el 40% de los pacientes con SARS continuaba experimentando síntomas hasta tres años después del cuadro agudo (4). Sin embargo, estudios recientes han demostrado que los episodios por COVID-19 tienen hasta seis veces más riesgo de producir síntomas de larga duración en comparación a otros virus (28,32).

## *Diagnóstico y enfoque terapéutico*

El diagnóstico del LC es fundamentalmente clínico, por lo que es importante diferenciarlo del **COVID agudo**, presente hasta 4 semanas tras el contagio, y de las **secuelas por COVID**, consecuencias del daño estructural debido a las complicaciones graves en pacientes hospitalizados (3). Para el diagnóstico se requiere de un antecedente confirmado de infección mediante la prueba de reacción en cadena de polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) o el test de antígenos, y la exclusión de otras enfermedades.

El tratamiento del LC es multidisciplinar. La adopción de hábitos saludables, una alimentación equilibrada, y el uso de suplementos nutricionales o probióticos han dado buenos resultados en algunos pacientes LC (1,33). Asimismo, la movilización precoz, el ejercicio físico y los programas de rehabilitación física y cognitiva han demostrado ser eficaces (34,35). Por otra parte, algunos estudios han destacado el valor de la terapia cognitivo-conductual en el abordaje de la fatiga persistente, la depresión y la ansiedad (36–38). Un estudio piloto reciente sobre la septorrinoplastia funcional (fSRP) ha mostrado resultados prometedores en la recuperación del olfato en pacientes con anosmia persistente (39).

Entre los tratamientos farmacológicos, además de analgésicos para el dolor, se han recomendado el uso de dosis bajas de  $\beta$ -bloqueantes e ivabradina para el manejo de las palpitaciones, y pirfenidona, corticoides o montelukast para el tratamiento de la sintomatología respiratoria (33). Existe alguna evidencia de que el tratamiento temprano con inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) y células madre mesenquimales podría tener un efecto favorable en la evolución de la enfermedad (33,37).

No obstante, conviene señalar que el abordaje del LC varía según las características individuales del paciente y la gravedad de sus síntomas, y no todos los fármacos funcionan para todos los pacientes.

Algunos estudios apuntan a que la vacunación podría ofrecer efectos protectores para el desarrollo del LC y disminuir la carga sintomática (10,14,40,41). Sin embargo, es importante reconocer que la vacunación puede conllevar efectos secundarios, pues

ciertos pacientes con LC han experimentado un nuevo “brote” de LC tras la administración de la vacuna.

En España, el LC ha sido reconocido recientemente como una enfermedad crónica. En Aragón, por ejemplo, se ha puesto en marcha una unidad multidisciplinar para llevar a cabo el seguimiento y atención especializada de pacientes con LC con el objetivo de adaptar los servicios sanitarios a las necesidades del paciente y mantener una continuidad asistencial (8).

### *Pronóstico a largo plazo*

Aunque algunos estudios han mostrado una mejoría en la sintomatología cognitiva y física a lo largo del tiempo, sobre todo en ciertos grupos de pacientes (36,42,43), al ser una enfermedad reciente el pronóstico a largo plazo es incierto. Sin embargo, su daño multisistémico, su carga global y su importante repercusión en la calidad de vida y la capacidad cognitiva le convierten en un problema económico y sociosanitario a nivel global.

## IMPACTO EN LA CALIDAD DE VIDA RELACIONADO CON LA SALUD

La calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) hace referencia a la percepción que tienen los pacientes de los efectos de una enfermedad o un tratamiento en diferentes ámbitos de su vida, especialmente en las dimensiones física, mental, social y emocional (44). Evaluar el impacto en la CVRS permite no solo obtener una valoración biopsicosocial del paciente, sino que también permite adaptar y mejorar la calidad médica asistencial.

### *Herramientas para medir CVRS y PROMs*

Las herramientas que miden la CVRS, o PROMs (*Patient-Reported Outcome Measures*), son un conjunto de cuestionarios estandarizados y validados que completa el propio paciente, aportando información sobre la percepción que tiene sobre su propia salud (7,13).

Estos cuestionarios nos permiten evaluar características físicas, psicológicas o sociales que no pueden medirse de forma objetiva. Para su uso deben de haber demostrado validez, fiabilidad, especificidad, sensibilidad, valor predictivo para el uso establecido, y deben ser sencillas, breves y adaptadas al nivel del paciente (45,46).

Estas herramientas pueden ser genéricas o específicas. Las genéricas se caracterizan por su uso amplio y su facilidad de aplicación y evaluación. Sin embargo, no son sensibles a cambios clínicos, por lo que solo proporcionan una idea general del impacto de una enfermedad sobre la CVRS. Entre las herramientas más utilizadas se encuentran:

- **36-Item Short Form Survey (SF-36):** uno de los más utilizados. Consta de 36 ítems que valoran la percepción de la salud en 8 dimensiones: función física, papel físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, papel emocional y salud mental (45,46).
- **12-Item Short Form Survey (SF-12):** versión validada y más reducida del SF-36. Se generan dos puntuaciones basadas en el componente físico (PCS) y mental (MCS). Un puntaje mayor se asocia a mejor calidad de vida. Aunque no está validado su uso para el COVID-19, se ha visto que tiene una alta sensibilidad y especificidad para detectar alteraciones pulmonares en pacientes post-COVID (47,48).

- **EuroQol-5D (EQ-5D):** consta de 5 dimensiones: movilidad, cuidado personal, actividades habituales, dolor o malestar y ansiedad o depresión. Incluye una escala donde los pacientes califican su estado de salud. Su variación, el EQ-5D-5L, es uno de los PROMs más utilizados para valorar la CVRS en pacientes con LC (7,13,46).
- **Patient-Reported Outcome Measurement Information System Global Health (PROMIS-GH):** consiste en 19 ítems que valoran la salud mental, el funcionamiento físico, el dolor, la fatiga y el bienestar emocional del paciente (43).

Las herramientas específicas están diseñadas para una patología en concreto, por lo que tienen la ventaja de ser más sensibles a cambios en la CVRS. Algunas herramientas específicas relevantes son el HADS para la ansiedad (HADS-A) o la depresión (HADS-D), y el Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) que valora la recuperación y el estado funcional tras el cuadro agudo (45,46).

### *Evaluación de la CVRS en el LC*

La evidencia ha demostrado que el LC tiene un impacto significativo en la CVRS de los pacientes que varía según el tipo, número y severidad de los síntomas y la gravedad del cuadro agudo. Se ha estimado que entre un 31-72% de los pacientes con LC presenta un deterioro significativo en su CVRS (14,20,49).

Aunque la falta de especificidad y validación de los cuestionarios autoadministrados dificultan la interpretación del impacto que tiene el LC sobre la CVRS, los hallazgos coinciden en que los pacientes con LC presentan un mayor deterioro global en su estado de salud en comparación a la población general.

### *Factores asociados al deterioro de la CVRS*

Una encuesta nacional de la SEMG evidenció que los pacientes LC percibían un estado de salud deteriorado, con una puntuación media de 5,11 en una escala del 1 al 10 (siendo 1 el peor estado imaginable). El 30% reportó dificultades incluso para el aseo personal, y más del 70% declaró limitaciones en su actividad laboral, responsabilidades familiares y tiempo de ocio. La fatiga fue identificada como el síntoma más incapacitante por el 83% de los encuestados (Figura 3) (50).



Figura 3. Los síntomas más incapacitantes según encuesta nacional del SEMG (3).

Lapin et al. halló que un mayor número de síntomas se asociaba a una peor salud física y mental autorreportada, y a una limitada mejoría a lo largo del tiempo (43). Aunque también hallaron que un mayor número de comorbilidades previas se asociaba a un mayor deterioro en la CVRS, otros autores han puesto esto en duda, sugiriendo que las comorbilidades podrían ser un factor independiente (29).

Por otro lado, se ha observado que informar a los pacientes sobre los síntomas persistentes podría influir en la percepción de la gravedad de la enfermedad. Un estudio demostró que la percepción sobre la enfermedad explicaba entre el 28-37% de la variabilidad en síntomas (23).

Algunos estudios han sugerido que la alteración en la CVRS podría deberse también al impacto laboral y económico (4,51). En 2022, se estimó que entre 2-4 millones de estadounidenses se encontraban fuera del mercado laboral debido al LC. En Europa, el LC tuvo un impacto negativo en la oferta laboral de un 0.3-0.5% (52). Sin embargo, España, a diferencia de otros países de la Unión Europea, todavía no ha reconocido el LC como una enfermedad laboral (53).

### Fenotipos y su relación con la CVRS

El fenotipado es la clasificación de pacientes afectados por una determinada enfermedad en subgrupos según ciertas características clínicas, fisiopatológicas o radiológicas. Clasificar a los pacientes en fenotipos permite identificar patrones comunes y grupos de riesgo, predecir la evolución de la enfermedad, guiar decisiones terapéuticas y optimizar los recursos sanitarios (54).

Di Fusco et al. describió 3 fenotipos basados en el número de síntomas que ocurrían de forma simultánea (55). El clúster 3, con más de 6 síntomas, experimentó la mayor carga de enfermedad, la peor CVRS y el mayor grado de afectación profesional y cotidiana. Por otra parte, el proyecto ORCHESTRA identificó 4 fenotipos diferentes según la clínica, siendo los fenotipos de sintomatología respiratoria y de dolor crónico los que se asociaban a una mayor reducción en la CVRS (15).

Evans et al. clasificó a los pacientes según la gravedad de los deterioros físicos, mentales y cognitivos, encontrando que los fenotipos de pacientes con fatiga, disnea, dolor y deterioro funcional severo experimentaban una peor CVRS sin mejora notable al año (19).

Estos hallazgos adelantan ya que el LC **no es una entidad única cuyo impacto en la calidad de vida se explique solo por un síntoma**, sino que se trata de un conjunto de manifestaciones clínicas entrelazadas, con mecanismos patogénicos diferentes y con un impacto significativo en la CVRS, donde juegan un papel relevante los factores biopsicosociales.

### IMPACTO GLOBAL DEL LC

Como hemos comentado, el LC compromete no solo la salud individual, sino que afecta también la productividad y actividad cotidiana. Sin embargo, su invisibilización continúa generando una inequidad en el acceso a tratamientos y al reconocimiento de la enfermedad. Muchos pacientes con LC han expresado sentirse abandonados y estigmatizados debido a su enfermedad. En una encuesta del 2022 a pacientes con LC, el 45% de los ellos afirmaron haber contemplado el suicidio (56).

Los profesionales de la salud también se han visto afectados. Una encuesta en el Reino Unido reveló que 1 de cada 5 médicos con LC había dejado de trabajar, y menos del 33% de los médicos continuaba ejerciendo a jornada completa (57). Recientemente, cerca de 300 profesionales de la salud con LC, muchos de ellos en situación de precariedad, han presentado una demanda al sistema nacional de salud británico por las consecuencias derivadas de la falta de medidas de protección durante la pandemia (58).

En 2022, la Universidad de Harvard estimó el coste total del LC en 3.7 billones de dólares considerando 3 factores: la calidad de vida (2.2 billones de dólares), la pérdida de ingresos (1 billón de dólares) y los gastos médicos (528 mil millones de dólares) (52). Un informe más reciente calculó el coste económico mundial por el LC en aproximadamente 1 billón de dólares, equivalente al 1% de la economía mundial (59).

El LC no solo representa un desafío médico, sino que su impacto sobre la salud y la calidad de vida de los enfermos se ha convertido en un problema socioeconómico de gran magnitud. Su impacto en la productividad ha generado un aumento en solicitudes por incapacidad y una escasez de trabajadores, afectando también la atención médica y exacerbado las desigualdades y la pobreza. En diversos países se ha convertido en un obstáculo para el cumplimiento de los Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) (59), sobre todo aquellos enfocados en la promoción de la salud y el bienestar, el crecimiento económico y la disminución de la pobreza y las desigualdades.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### Justificación, hipótesis y objetivos

#### JUSTIFICACIÓN

A cinco años de la pandemia, numerosos estudios han buscado caracterizar la enfermedad que afecta a más de 200 millones de personas en el mundo. Sin embargo, aún persisten vacíos en el conocimiento sobre las consecuencias a largo plazo del LC, especialmente su impacto en la salud física, mental y social, y los determinantes que condicionan la CVRS.

Aunque se han identificado síntomas comunes, todavía no existe un consenso sobre los factores que repercuten de manera más significativa sobre el deterioro en la CVRS, limitando así la posibilidad de identificar pacientes especialmente vulnerables que podrían beneficiarse de una atención personalizada.

Este estudio busca identificar y comparar los factores sociodemográficos, clínicos, funcionales y los relacionados a la calidad de vida, con el objetivo de aportar evidencia de la relación existente entre la carga funcional y sintomática y el deterioro en la CVRS de los pacientes. Además, busca proponer una tipología de pacientes LC mediante el análisis de clústers (*clustering analysis*), con el objetivo de facilitar la identificación de factores de riesgo y orientar las estrategias terapéuticas.

Hasta la fecha no hemos encontrado estudios que integren variables funcionales, emocionales e inmunológicas para identificar fenotipos clínicos en LC mediante análisis de clústers.

Durante el presente curso académico he sido beneficiaria de una beca de colaboración para la investigación que me ha permitido participar en el grupo de investigación responsable del proyecto ARALONGCOV, en el cual se enmarca este trabajo. Aunque el presente trabajo se basa en los datos recogidos durante la primera cohorte del estudio, he participado activamente en el trabajo de campo de la segunda cohorte, actualmente en curso y aprobada por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA) (véase Anexo 1). He realizado tareas como la captación e inclusión de participantes, realización de entrevistas clínicas y pruebas físicas y cognitivas, y la recogida y gestión de datos. Asimismo, he participado en el análisis estadístico y he presentado los resultados de investigación en formato póster en un congreso internacional y en forma de comunicación oral en un congreso nacional (véase Anexos 2 y 3).

#### HIPÓTESIS

##### **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

1. ¿Cuáles son los factores clínicos sociodemográficos, emocionales y funcionales que se asocian al deterioro de la CVRS en pacientes con LC?
2. ¿Existen perfiles clínicos diferenciables en esta población que permitan clasificarla en grupos homogéneos útiles para el seguimiento clínico?

**HIPÓTESIS PRINCIPAL:** En los pacientes con LC, los niveles de afectación funcional y emocional se asocian significativamente a una peor CVRS.

**HIPÓTESIS SECUNDARIA:** Es posible identificar perfiles clínicos diferenciados dentro del conjunto de pacientes con LC, según su sintomatología y funcionalidad.

## OBJETIVOS DEL ESTUDIO

**OBJETIVO GENERAL:** Analizar la CVRS en pacientes con LC y su asociación con variables clínicas, funcionales, emocionales y sociodemográficas

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Describir las características clínicas, funcionales, emocionales y sociodemográficas de los pacientes con LC, en comparación a un grupo control sin síntomas persistentes.
2. Estimar y comparar las puntuaciones del SF-12 entre ambos grupos, y analizar qué factores se asocian con una peor percepción de salud.
3. Evaluar el impacto de los síntomas persistentes, el estado funcional (PCFS) y emocional (PHQ-9) sobre la calidad de vida.
4. Identificar posibles perfiles clínicos mediante análisis de clústeres dentro del grupo de pacientes con LC, y analizar sus diferencias en CVRS.

## Diseño y métodos

El presente estudio se enmarca en el proyecto **ARALONGCOV**, coordinado por el **Grupo Aragonés de Investigación en Atención Primaria (GAIAP)**, bajo la dirección de la Dra. Rosa Magallón, y desarrollado en la Unidad de Investigación Multidisciplinar del Centro de Salud Arrabal. Forma parte del proyecto FIS del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), expediente nº PI22/01070, titulado “*Análisis de factores diferenciales asociados a la presencia de sintomatología persistente en personas con diagnóstico de COVID-19*”, y está registrado en el ISRCTN Registry con el número **ISRCTN27312680**.

Con el objetivo de analizar y valorar el impacto del COVID persistente en la calidad de vida de los pacientes, se realizó un estudio de casos-control transversal, con inclusión consecutiva con seguimiento de tres años, siendo los casos los pacientes con LC y los controles pacientes con infección COVID asintomática. La muestra inicial incluyó a **170 personas** procedentes de distintos centros de salud de Aragón, todas con diagnóstico confirmado de COVID-19 entre 2020 y 2021. Los participantes se dividieron en dos grupos: **85 pacientes con COVID persistente** y **85 personas recuperadas sin secuelas**, que actuaron como grupo control.

Se optó por recopilar datos clínicos, biomarcadores inmunológicos, cuestionarios de autoevaluación (como el SF-12) y factores sociodemográficos relacionados con el desarrollo de LC. El objetivo fue estudiar aspectos como el estilo de vida, la calidad de vida y el estado físico y emocional según en fenotipo de pacientes, con el fin de extraer conclusiones sobre la influencia del LC y contribuir a una mejor comprensión de la enfermedad.

## CRONOGRAMA

El siguiente diagrama de Gantt (Figura 4) recoge el cronograma de las actividades realizadas durante la elaboración del Trabajo Fin de Grado dentro del proyecto de investigación.

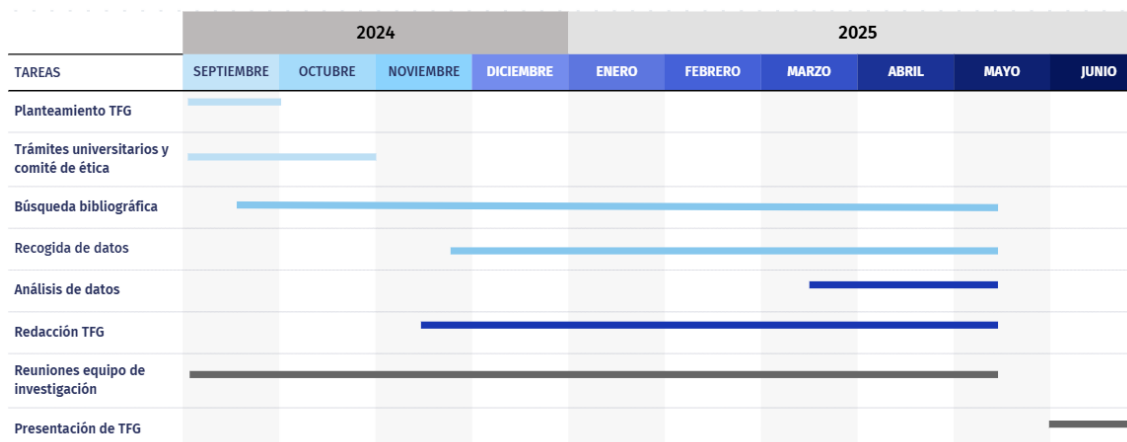


Figura 4. Diagrama de Gantt del proyecto de investigación (elaboración propia).

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

La población de estudio estuvo compuesta por pacientes mayores de 16 años atendidos en Atención Primaria (AP) dentro de la red asistencial de la Comunidad Autónoma de Aragón, con diagnóstico confirmado de COVID-19 entre 2020 y 2021. Se establecieron dos grupos comparables, pareados por edad y sexo: un grupo con diagnóstico de COVID persistente y otro formado por pacientes que cursaron la infección de forma aguda y se recuperaron sin presentar sintomatología persistente.

## TAMAÑO MUESTRAL

Para el estudio de caso-control se tomó en cuenta que, a fecha de 17 de marzo de 2022, Aragón contaba con 406.000 diagnósticos de COVID-19 positivo. A partir de los datos del **Global Burden of Disease Long COVID Collaborators** (60) se calculó el tamaño muestral utilizando como variable principal la prevalencia estimada de COVID persistente, establecida en un 10% por Rajan et al. (61).

En base a estos datos y para un test unilateral, con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 80%, asumiendo empíricamente que pueden persistir alteraciones analíticas hasta en el 32% de los pacientes con COVID agudo y hasta en el 50% de los pacientes con LC (considerando que existe una diferencia entre ambos de al menos 18% según los datos del estudio piloto realizado), se determinó que eran necesarios **73 pacientes en cada grupo** para detectar dicha diferencia. Por tanto, el tamaño muestral total requerido fue de **146 pacientes**, aunque finalmente se incluyeron **170 participantes**.

El grupo de pacientes con LC fue seleccionado aleatoriamente de los individuos incluidos en la cohorte. El grupo control incluyó a todos los pacientes que aceptaron participar y que fueron captados mediante la HCE con episodio de infección por COVID-19, medios de comunicación e información facilitada por los profesionales sanitarios de referencia.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Los participantes incluidos fueron seleccionados en la Unidad de Investigación del GAIAP de acuerdo con los siguientes criterios:

- Pacientes mayores de 16 años.
- Comprensión escrita y hablada en español.
- Tener un diagnóstico confirmado de enfermedad aguda por COVID-19.
- **Grupo LC:** cumplir el criterio diagnóstico de la OMS del LC (*“enfermedad producida en individuos con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, con una presentación generalmente 3 meses después del inicio de la infección y cuyos síntomas persisten al menos 2 meses después, sin que pueda explicarse con un diagnóstico alternativo (2,11,12)”*).
- **Grupo control (COVID agudo sin secuelas):** infección por SARS-CoV-2 confirmada mediante PCR, test antigénico, serología o criterios clínicos, ya resuelta, con una duración no superior a 4 semanas y sin síntomas persistentes posteriores.
- Consentimiento informado firmado por el paciente.

## CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se establecieron como criterios de exclusión:

- Presencia de síntomas antes de la infección aguda por SARS-CoV-2.
- Negatividad o incapacidad para participar, dar su consentimiento o comunicarse.
- Estar institucionalizado en el momento de la cita.

## FUENTES Y RECOGIDA DE INFORMACIÓN

Para el reclutamiento de pacientes, se realizó una sesión informativa del estudio dirigida a sanitarios en Atención Primaria con objetivo de invitarlos a colaborar en el reclutamiento. Por otro lado, la investigadora principal contactó con voluntarios que expresaron interés en participar en el estudio sin compensación económica. Se realizó una recopilación de datos en pacientes con episodio de **COVID persistente (A771)** a partir de la **Historia Clínica Electrónica (HCE) del Servicio Aragonés de Salud**, el **Programa Médico de Atención Primaria (OMI-AP)** y el **Cuaderno de Recogida de Datos (CDR)**.

Se planificaron varias citas para la recopilación de datos en cada uno de los dos grupos establecidos. En la primera cita, en la Unidad de Investigación del Centro de Salud Arrabal, se verificaron si los pacientes cumplían con los criterios de inclusión y se les entregó un documento explicativo del estudio (véase Anexo 4), así como el consentimiento informado (véase Anexo 5). En esa misma cita se administraron también los cuestionarios y las pruebas funcionales correspondientes que se fueron completando en visitas posteriores.

Las muestras de sangre periférica se recogieron a través de una cita acordada con el paciente y mediante una punción intravenosa utilizando sistemas de recogida al vacío. Se recogió suero para perfiles bioquímicos, plasma con citrato de sodio para el estado de la coagulación y plasma con EDTA para el recuento de células sanguíneas, citometría de flujo y análisis de citoquinas. Mediante tecnología Luminex, se llevaron a cabo procedimientos estándar para el análisis de las citoquinas y la citometría de flujo.

## VARIABLES RECOGIDAS EN EL ESTUDIO

En cuanto a las variables del estudio elegidas para el proyecto de investigación con el objetivo de responder a la pregunta y cumplir con los objetivos, la variable principal elegida fue la calidad de vida relacionada a la salud percibida por el paciente, valorada mediante el cuestionario SF-12 (véase Anexo 6).

El resto de las variables elegidas fueron recogidas mediante escalas estandarizadas y validadas. Así mismo, se diseñaron cuestionarios ad-hoc para recoger y estudiar variables como factores sociodemográficos y hábitos tóxicos, la fase aguda de la enfermedad, la severidad de la clínica persistente y la exploración física y cognitiva post-COVID.

### *Variables sociodemográficas*

- **Grupos:** COVID persistente (1); COVID agudo (0).
- **Sexo o género:** Mujer; Hombre.
- **Edad:** en años.
- **Estado civil:** Soltero/a; Casado/a o conviviendo en pareja; Separado/a o divorciado/a; Viudo/a; Otro.
- **Tipo de vivienda:** Piso sin terraza ni balcón; Piso con terraza o balcón; Casa sin jardín; Casa con jardín; Otros.
- **Número de convivientes:** en el domicilio.
- **Convivencia con personas con discapacidad o dependencia:** Sí; No; No sabe o no contesta.
- **Nivel educativo:** Titulado superior universitario; Escuela secundaria; Escuela primaria; No ha completado Educación Primaria o sin estudios.
- **Profesión habitual:** Estudiante; Trabajador por cuenta ajena; Autónomo; Funcionario; Amo/a de casa.
- **Situación laboral actual:** Activo; Baja laboral > 3 meses; Paro con subsidio; Paro sin subsidio; Incapacidad Permanente; Jubilado o prejubilado.

### *Variables sobre estilos de vida*

- **Adherencia a dieta mediterránea:** evaluada mediante el cuestionario *Mediterranean Diet Adherence Screener* (MEDAS), siendo un mayor puntaje indicador de mayor adherencia a la dieta mediterránea (62).
- **Consumo de alcohol**
  - **Número de consumiciones:** No consumo; 1-2; 3-4; 5-6; 7-8; 10 o más,
  - **Frecuencia:** Nunca; Una o menos veces al mes; 2-3 veces al mes; 2-3 veces a la semana; 4 o más veces a la semana.
- **Tabaquismo:** Nunca; Sí, regularmente; Exfumador de 0-1 año; Exfumador de 1-5 años; Exfumador de más de 5 años.
- **Número de fármacos prescritos consumidos:** diariamente y post-COVID.
- **Vacunación COVID-19:** No; 1 dosis; 2 dosis; 3 dosis.
- **Actividad física:** pre y post-COVID, mediante la versión corta del instrumento *International Physical Activity Questionnaire* (IPAQ), valorando la frecuencia (en días por semana), duración e intensidad de la actividad física realizada (63).
- **Calidad de sueño:** mediante el *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) que valora el sueño cuantitativa y cualitativamente, siendo un mayor puntaje indicativo de peor calidad de sueño (64).

- **Baja laboral de 2020 a causa de COVID-19:** No; Sí; No aplica.
- **Duración de baja laboral por COVID-19:** en meses.

### *Variables clínicas*

- **Comorbilidades:** pre y post-COVID, mediante el *Índice de Comorbilidad de Charlson (CCI)* que consta de 19 ítems. Predice la mortalidad a 10 años, aunque su uso se ha extendido a otros ámbitos (65).
- **Relacionadas con el diagnóstico inicial**
  - **Diagnóstico de neumonía en fase aguda:** Sí; No.
  - **Intensidad de fase aguda:** Asintomático; Leve; Moderado sin hospitalización; Moderado con hospitalización; Grave o crítico (UCI).
- **Relacionadas con el COVID persistente**
  - **Depresión:** mediante el *Cuestionario de Salud del Paciente-9 (PHQ-9)*, derivada de otra escala, es exacto, breve, multipropósito y de fácil aplicación e interpretación. Clasifica en: Ausencia o mínima depresión (1-4); Leve (5-9); Moderada (10-14); Moderada-severa (15-19); Depresión severa (20-27)(66).
  - **Síndrome de fatiga crónica:** mediante los Criterios de Fukuda: *fatiga crónica persistente (6 meses mínimo) o intermitente, inexplicada, que se manifiesta de nuevo o con inicio definido, que no es resultado de esfuerzos recientes no mejora con el descanso y que produce una disminución en la actividad habitual del paciente, excluyendo otras enfermedades*. Deben de estar presentes 4 o más de los criterios menores durante mínimo 6 meses y ser posteriores a la aparición de la fatiga (67).
  - **Severidad de la fatiga:** la *Fatigue Severity Scale (FSS)* de Krupp mide la gravedad de la fatiga en pacientes con enfermedades crónicas, siendo una mayor puntuación indicativa de mayor gravedad (68).
  - **Catastrofización del dolor:** el *Pain Catastrophizing Scale (PCS)* mide el catastrofismo ante el dolor, valorando la rumiación, magnificación y desesperación. Un mayor puntaje indica mayor catastrofismo (69).
  - **Estado funcional post-COVID-19:** la escala *Post COVID-19 Functional Status (PCFS)* valora la recuperación y las secuelas funcionales de los pacientes al alta hospitalaria y a las 4, 8 y 24 semanas. A mayor puntuación mayor limitación funcional (70).
  - **Variación en la calidad de vida post-COVID:** Ha empeorado completamente; Ha empeorado mucho; Ha empeorado bastante; Ha empeorado un poco; Se ha mantenido; Ha mejorado un poco.
  - **Cambio en el estado de ánimo post-COVID:** Ha empeorado mucho; Ha empeorado un poco; Se ha mantenido; Ha mejorado un poco; Ha mejorado mucho.
  - **Cambio en el dolor post-COVID:** Ha empeorado mucho; Ha empeorado un poco; Se ha mantenido; Ha mejorado un poco; Ha mejorado mucho.
  - **Cambios en la dieta post-COVID:** Ha empeorado mucho; Ha empeorado un poco; Se ha mantenido; Ha mejorado un poco; Ha mejorado mucho.

- **Prueba de marcha de seis minutos:** mide la máxima distancia recorrida en metros en 6 minutos. Valora la capacidad de ejercicio, la tolerancia al esfuerzo y el grado de limitación del paciente (71).
- **Síntomas persistentes**
  - **Persistencia de síntomas:** fatiga, disnea, cefalea, mialgias, síntomas digestivos, síntomas cardiológicos, síntomas cognitivos, síntomas neurológicos y alteraciones del sueño.
  - **Tipos de síntomas**
    - **Cognitivos:** Ninguno; Niebla mental; Problemas de atención; Pérdida de memoria; Niebla mental + Memoria + Atención; Desorientación.
    - **Digestivos:** Ninguno; Diarrea; Dolor gástrico/cólicos; Molestia no dolorosa; Estreñimiento; Náuseas/Vómitos; Flatulencias; H.Pylori; Ardor/Reflujo; Alternancia estreñimiento-diarrea; Inapetencia; Meteorismo.
    - **Neurológicos:** No, Paresias, Paresias + Espasmos; Parestesias; Parestesias + Espasmos; Parestesias + Dolor neurológico; Enfermedad neuropática; Disartria; Dolor neurológico; Dolor neurológico + Disautonomía; Disautonomía.
    - **Cardiológicos:** Ninguno; Palpitaciones sin taquicardia; Taquicardias; Extrasístoles; Bradicardias.
    - **Mialgia:** Ninguna; Extremidades superiores; Generalizadas.
    - **Del sueño:** Ninguno; Insomnio; Despertares nocturnos; Pesadillas; exceso de sueño.
  - **Descripción de síntomas:** Duración (en meses); Frecuencia (nunca, alguna vez al mes, semanalmente, casi a diario, diariamente); Intensidad (ninguna, leve, leve-moderado, moderado, moderado-grave, grave, muy grave).

### *Variables de laboratorio*

- **Citometría de flujo:** 4 paneles. Células T (CD3, CD4, CD8), NK (CD56), monocitos (CD14, CD16), maduración.
- **Panel de citoquinas:** por ensayo Luminex. TNF $\alpha$ , IL2, IL4, IL6, IL8, IL10, IL28B, IFN $\alpha$ , IFN $\beta$ , IFN $\gamma$ , CXCL10.

Además de las variables aquí analizadas, el estudio recogió otras variables no incluidas en este trabajo por no ser objeto del análisis.

## **Análisis estadístico**

Una vez definidos los datos a recolectar, se elaboró una base de datos anonimizada y debidamente codificada. El análisis estadístico se llevó a cabo mediante el software IBM SPSS (versión 22) y Python (versión 3.13.3).

Se realizó un análisis comparativo de las distintas variables recopiladas, valorando su distribución tanto en el grupo control (COVID agudo) como en el grupo caso (LC). Para las variables continuas, se estudió la normalidad mediante la prueba de Kolmogórov-Smirnov, utilizando la prueba T de Student para aquellas con distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney para aquellas que no presentaron una distribución normal, de acuerdo con los resultados obtenidos.

Las variables cuantitativas se expresaron como medias (M) y desviaciones estándar (DE), o como medianas (m) y rangos intercuartílicos (RIC) en caso de no normalidad. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y porcentajes, utilizando la prueba de Chi-cuadrado. En aquellos casos en los que más del 20 % de las celdas presentaban frecuencias esperadas  $< 5$ , se aplicó el método de simulación de Monte Carlo con 10.000 muestras e intervalo de confianza (IC) del 99%. En las tablas de contingencia 2x2 se utilizó la prueba exacta de Fisher. Se consideró un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ .

Posteriormente, se realizó un análisis de regresión lineal simple para explorar la asociación entre las variables independientes sociodemográficas, clínicas y funcionales con la variable dependiente SF-12. Las variables independientes utilizadas fueron: edad, sexo, situación laboral (activa), número de comorbilidades post-COVID (calculado mediante la sumatoria de comorbilidades del CCI), número de fármacos consumidos diariamente, estado de vacunación, puntuación total del PHQ-9, puntuación total del FSS, puntuación total del PSQI, puntuación en la escala de catastrofización del dolor, grado funcional en la escala PCFS y test de la marcha de 6 min (metros).

Las variables continuas u ordinales se introdujeron como variables numéricas, asumiendo un posible efecto lineal. Para cada análisis se calculó el coeficiente de regresión no estandarizado ( $\beta$ ), IC del 95%, el valor p asociado y el coeficiente de determinación  $R^2$  del modelo. Se estableció un nivel de significación estadística de  $p < 0,05$ .

Previa a la construcción del modelo de regresión multivariable, se realizó un análisis de correlación de Pearson entre las variables independientes continuas para detectar posibles problemas de colinealidad (véase Anexo 7). Se consideró que existía colinealidad relevante cuando el coeficiente de correlación (r) era  $> 0,7$  y estadísticamente significativo ( $p < 0,01$ ). Se identificaron correlaciones elevadas entre FSS y PCFS ( $r = 0,758$ ). También se encontraron correlaciones elevadas entre PHQ-9 con PSQI ( $r = 0,696$ ), FSS ( $r = 0,697$ ) y la escala de catastrofización del dolor ( $r = 0,636$ ), y moderadas con PCFS ( $r = 0,551$ ).

Aunque PHQ-9 mostró correlaciones moderadas con otras variables, se decidió incluirlo por su relevancia clínica como marcador de salud mental global. En cuanto al resto de variables, se seleccionó una única variable por cada dimensión clínica o funcional para evitar redundancias (PHQ-9 y FSS).

Se procedió a realizar un análisis de regresión multivariable para identificar los factores más asociados con la CVRS (SF-12). Para ello, se construyeron distintos modelos por bloques y se seleccionó un modelo final que incluyó solo aquellas variables con significación estadística y relevancia clínica. Además, se exploró un modelo multivariable adicional que incluyó un término de interacción entre FSS y PHQ-9 con el fin de evaluar un posible efecto conjunto amplificado de ambas dimensiones. Para ello, se creó una nueva variable producto (FSS  $\times$  PHQ-9).

Se evaluaron los supuestos de normalidad de residuos, la homocedasticidad, la independencia de errores mediante el estadístico de Durbin-Watson y la colinealidad (VIF y tolerancia). Se analizaron los residuos para confirmar la validez del modelo. Se asumió significación estadística si  $p < 0,05$ .

Se realizó un análisis no supervisado utilizando métodos multivariantes (análisis de clústers por K-means y jerárquico) para agrupar a los individuos en función de su similitud de variables clínicas y funcionales sin necesidad de una variable dependiente. La estructura óptima de agrupamiento se obtuvo mediante el método del “codo” y el índice de silueta. Ambos métodos sugirieron la existencia de 3 clústeres diferenciados como solución óptima y estadísticamente robusta. Mediante el método de enlace de Ward se confirmó la existencia de 3 clústeres principales, coincidiendo con los identificados en el análisis de K-means.

Finalmente, se analizaron múltiples biomarcadores inmunológicos para evaluar su asociación con los clústeres clínicos previamente definidos. Se aplicó un modelo de clases latentes para integrar las variables clínicas, funcionales y de biomarcadores en una clasificación probabilística. El criterio BIC indicó como modelo óptimo 3 clases latentes.

## Aspectos legales y éticos

Tanto el estudio **ARALONGCOV** como el estudio que aquí se refleja se han elaborado de acuerdo con las normas nacionales e internacionales y las Declaraciones de Helsinki y Tokio. Asimismo, se ha recibido la aprobación **del CEICA, con C.P. – C.I. PI21/278** antes del inicio de la investigación (véase Anexo 8).

Debido a que el proyecto ha requerido la recopilación, procesamiento, comunicación y transferencia de datos personales de los sujetos participantes, ha debido cumplir con lo dispuesto en el **Reglamento General de Protección de Datos (UE) (RGPD 2016/679)** y la **legislación nacional aplicable, Ley Orgánica 3/2018, de diciembre 5, sobre Protección de Datos Personales**. El tratamiento de los datos de este estudio quedó legitimado por el consentimiento a participar.

## 5. RESULTADOS

De la muestra inicial de **350 participantes** con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 que fueron evaluados para su inclusión en el estudio, se excluyeron por diversos motivos a **180 participantes**, seleccionado finalmente a **170 pacientes**. Fueron distribuidos en 2 grupos, **85 de ellos en el grupo de LC**, cumpliendo con los criterios de la OMS para su correcto diagnóstico, y **85 de ellos en el grupo de COVID agudo sin secuelas** (Figura 5).

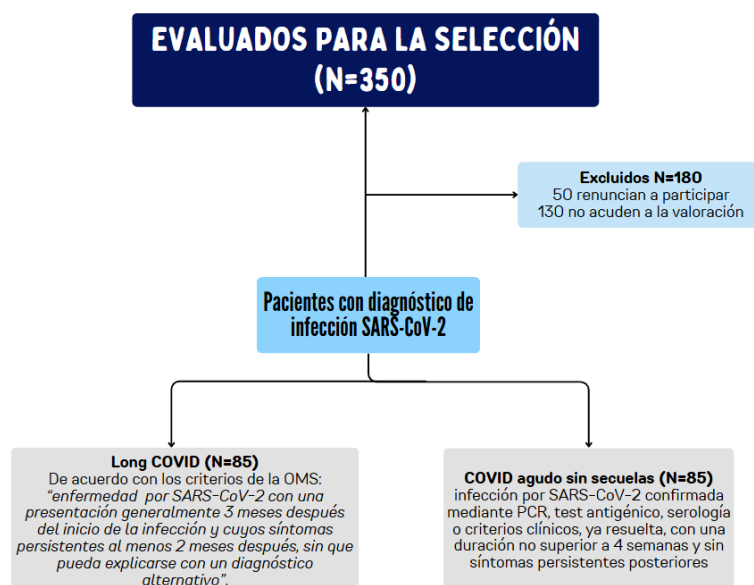


Figura 5. Diagrama de flujo Consort con inclusión de pacientes (elaboración propia).

## Análisis comparativo

Se realizó un análisis comparativo de las características sociodemográficas, estilos de vida, fase aguda del COVID, estado funcional, calidad de vida, fatiga y otras escalas de valoración del paciente en el grupo control (COVID agudo) y en el grupo caso (COVID persistente/LC).

## CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS

En la Tabla 1 se resumen las diferencias más relevantes entre los grupos de acuerdo con las variables sociodemográficas.

	COVID AGUDO (N=85)	COVID PERSISTENTE (N=85)	P VALOR
Edad (años). (M ± DE)	48.12 ± 9.709	47.33 ± 10.002	0.603
Sexo femenino N (%)	66 (77.6)	68 (80)	0.851
Tipo de vivienda sin terraza, balcón o jardín N (%)	8 (9.4)	21 (24.7)	<0,001
Convivientes con limitaciones, discapacidad o dependencia N (%)	6 (7.1)	12 (14.1)	0.030
Situación laboral activa N (%)	69 (81.2)	33 (38.8)	< 0.001

Tabla 1. Comparativo resumen de las variables sociodemográficas entre el grupo COVID Agudo y COVID Persistente. Las comparaciones de medias se realizaron mediante T-test de Student, y de proporciones mediante Chi-cuadrado o Test de Monte Carlo. Significación estadística  $p < 0,05$ . N: número; %: porcentaje; M+ DE: media+ desviación estándar. De elaboración propia. Para una descripción detallada de todas las variables categorizadas, véase Anexo 9.

La **edad media** de los participantes ha sido similar en ambos grupos, 48,12 años (DE: 9,71) en el grupo control y 47,33 años ( $p = 0,603$ ) en los casos. En cuanto al **sexo**, la mayoría de los participantes han sido mujeres, representando el 77,6% en el grupo de COVID agudo y un 68% en el grupo LC ( $p = 0,851$ ; prueba exacta de Fisher).

En cuanto al **tipo de vivienda** se ha observado una diferencia significativa entre ambos grupos, donde el 24,7% de grupo LC ha reportado vivir en una vivienda sin terraza, balcón o jardín, frente al 9,4% del grupo COVID agudo ( $p < 0,001$ ; prueba de Chi-cuadrado corregida mediante método de Monte Carlo). Asimismo, se ha visto una diferencia significativa en la proporción de **convivientes con limitaciones, discapacidad o dependencia en el domicilio**, donde el 7,1% de los pacientes con COVID agudo ha referido convivir con alguna persona dependiente en el domicilio, frente al 14,1% de los pacientes con LC ( $p = 0,030$ ; prueba de Chi-cuadrado corregida mediante método de Monte Carlo).

Se ha observado una diferencia significativa en la **situación laboral activa**, donde solo el 38.8% de los pacientes LC presenta una situación laboral activa, frente al 81,2% del grupo COVID agudo ( $p = < 0,001$ ; prueba de Chi-cuadrado corregida mediante método de Monte Carlo).

## ESTILOS DE VIDA E INFECCIÓN AGUDA

En la Tabla 2 se resumen las diferencias más relevantes entre los grupos en relación con los estilos de vida y a la fase de infección aguda.

	COVID AGUDO (N=85)	COVID PERSISTENTE (N=85)	P VALOR
Adherencia a la dieta mediterránea N (%)	38 (44.7)	28 (32.9)	0,156
Cambios en la dieta post-COVID N (%)	9 (10.6)	38 (44.7)	< 0.001
No consumo de alcohol N (%)	18 (21.2)	33 (38.8)	0.034
Consumo actual de tabaco N (%)	12 (14.1)	6 (7.1)	0.052
Número de fármacos prescritos consumidos diariamente. m (RIC)	0.00 (0.00-2.00)	2 (1.00-4.00)	< 0.001
Número de fármacos prescritos post-COVID. m (RIC)	0 (0.00-0.00)	3.00 (1.00-4.00)	< 0.001
Comorbilidades pre-COVID N (%)	49 (57.6)	69 (81.2)	< 0.001
Comorbilidades post-COVID N (%)	51 (60)	75 (88.2)	< 0.001
Vacunación completa ( $\geq 2$ dosis) N (%)	64 (75.3)	19 (22.4)	< 0.001
Fase aguda de COVID con hospitalización/UCI N (%)	32 (37.7)	15 (17.6)	< 0.001
Neumonía por COVID N (%)	3 (3.53)	13 (15.29)	0.016
Baja laboral por COVID-19 N (%)	55 (64.7)	73 (85.9)	0.001
Meses en baja laboral por COVID-19. m (RIC)	0.50 (0.00-1.00)	5.00 (1.00-10.00)	< 0.001

Tabla 2. Comparativo resumen de las variables relacionadas a los estilos de vida y la fase aguda del COVID entre el grupo de COVID agudo y COVID persistente. m (RIC) = mediana y rango intercuartílico. Elaboración propia. Para una descripción detallada de todas las variables categorizadas, véase Anexo 10.

En cuanto a la **adherencia a la dieta mediterránea**, el 44,7% de los pacientes con COVID agudo ha reportado una buena adherencia. ( $p = 0,156$ ; prueba exacta de Fischer). Sin embargo, al analizar los **cambios percibidos en la dieta tras la infección**, se ha

evidenciado una diferencia estadísticamente significativa, donde solo el 10,6% de los pacientes con COVID agudo ha indicado cambios en su dieta, a diferencia del grupo LC, donde el 44,7% ha presentado cambios ( $p < 0,001$ ; prueba de Chi-cuadrado corregida mediante método de Monte Carlo).

En cuanto al consumo de sustancias, se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa en el **consumo de alcohol**, donde el 38,8% del grupo LC reportó abstinencia, frente al 21,2% del grupo LC ( $p = 0,034$ ; prueba de Chi-cuadrado corregida mediante método de Monte Carlo). Aunque no se han encontrado diferencias significativas respecto al **consumo de tabaco**, el grupo COVID agudo ha presentado una menor proporción de fumadores actuales (14,1%) frente al 7,1% del grupo COVID agudo ( $p = 0,052$ ; prueba de Chi-cuadrado corregida mediante método de Monte Carlo).

Se ha observado un mayor **consumo de fármacos diarios prescritos** en el grupo con COVID persistente en comparación al COVID agudo, con una mediana de 2 fármacos ( $U = 1096,500$ ;  $p < 0,001$ ; prueba de U de Mann-Whitney). Además, el **número de fármacos nuevos prescritos tras la infección** ha sido significativamente mayor en el grupo LC, con una mediana de 3 ( $U = 1860,500$ ;  $p < 0,001$ ; prueba de U de Mann-Whitney).

En cuanto a la presencia de **comorbilidades**, se han observado diferencias estadísticamente significativas tanto antes como después de la infección. **Previamente**, el 81,2% del grupo LC presentó por lo menos una comorbilidad frente al 57,6% del COVID agudo ( $p < 0,001$ ; prueba de Chi-cuadrado corregida mediante método de Monte Carlo). **Tras la infección**, estas cifras aumentaron a 88,2% en el grupo LC y 60% en el grupo COVID agudo ( $p < 0,001$ ; prueba de Chi-cuadrado corregida mediante método de Monte Carlo).

Respecto a la **vacunación**, se han visto diferencias significativas entre ambos grupos. Mientras que el 75,3% del grupo COVID agudo ha recibido dos o más dosis, solo el 22,4% de los pacientes con LC ha recibido la pauta completa de vacunación. El 63,5% de los pacientes con LC ha recibido una sola dosis, frente al 12,3 del grupo COVID agudo. ( $p < 0,001$ ; prueba de Chi-cuadrado).

Durante la **intensidad de la fase aguda de la enfermedad**, los pacientes con LC han presentado cuadros más graves, pues el 61,2% cursó con una forma moderada sin hospitalización y un 17,6% requirió hospitalización. Por contraste, solo el 31,8% de los controles tuvo cuadro moderado sin ingreso y el 4,7% requirió ingreso ( $p < 0,001$ ; prueba de Chi-cuadrado corregida mediante método de Monte Carlo). Además, un 15,3% de los pacientes con LC desarrolló **neumonía**, en comparación al 3,5% del grupo COVID agudo ( $p = 0,016$ ; prueba exacta de Fisher).

En el grupo de COVID persistente se ha visto que el 85,9% necesitaron la **baja laboral por el COVID**, frente al 64,7% del grupo COVID agudo, siendo esta diferencia significativa ( $p = 0,001$ ; prueba exacta de Fischer). Asimismo, se ha observado una mayor **duración de la baja por COVID** en el grupo de LC, con una mediana de 5 meses, en comparación al COVID agudo, con una mediana de 0,5 meses ( $U = 1029,000$ ;  $p < 0,001$ ; prueba de U de Mann-Whitney).

## SINTOMATOLOGÍA PERSISTENTE EN EL GRUPO COVID PERSISTENTE

En la muestra analizada ( $n = 85$ ) del grupo de pacientes con LC se ha observado una elevada prevalencia de síntomas persistentes con afectación multisistémica (Figura 6).

El **síntoma principal** más referido por el grupo de LC ha sido la astenia o fatiga (28,2%), seguido de la cefalea (23,5%) y la disnea (22,4%).

La **fatiga** ha demostrado ser uno de los síntomas **más prevalentes**, presente en el 83,5% de los pacientes LC. El 64,7% lo ha experimentado a diario y un 9,4% casi a diario. En cuanto a la intensidad, un 36,5% ha referido una intensidad moderada, un 10% moderada-grave y un 17,6% grave.

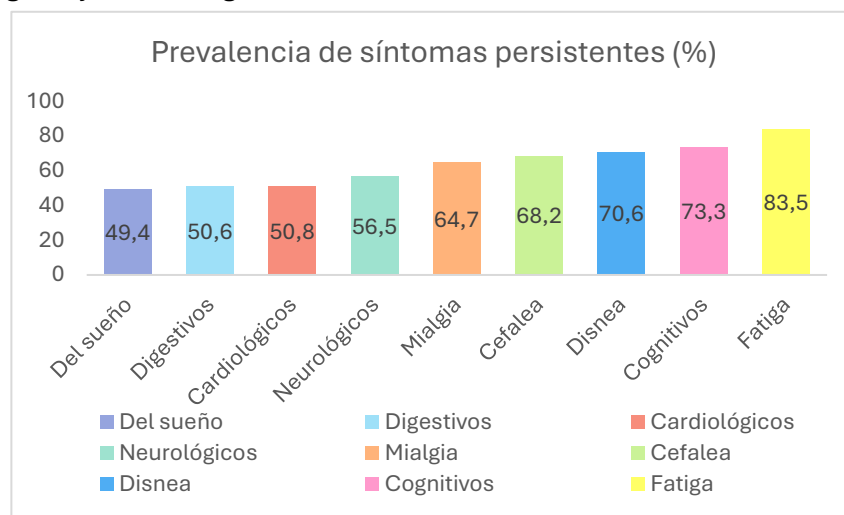


Figura 6. Prevalencia de síntomas persistentes (%) en la muestra de pacientes con LC, representada mediante gráfico de barras. Incluye: alteraciones del sueño, digestivas, cardiológicas, neurológicas y cognitivas, fatiga, disnea, cefalea y mialgia. De elaboración propia. Para una descripción detallada de la prevalencia, frecuencia e intensidad de síntomas, véase Anexo 11.

En lo referente a los **síntomas cognitivos**, el 75,3% ha presentado afectación cognitiva. Entre ellos, el 78,8% ha referido una combinación de “**niebla mental, pérdida de memoria y dificultad atencional**”, siendo está la categoría más frecuente. En lo referente a la intensidad, ha habido un mayor predominio de grado leve a moderado (64,7%), aunque un 13% ha afirmado una intensidad moderada-grave o grave. 61,2% de los pacientes han experimentado estos síntomas diariamente, y un 18,9% de forma casi diaria o semanal.

En cuanto a la **cefalea**, el 68,2% de los pacientes han manifestado cefalea persistente, un 31,8% refiriendo una afectación diaria y un 21,2% casi a diaria. El 36,5% han descrito la cefalea como de intensidad moderada y un 17,6% moderada-grave o grave.

El 64,7% de los pacientes han referido **mialgias o dolores musculares persistentes**, distribuyéndose de forma generalizada en el 74,1% de ellos. La frecuencia diaria ha sido del 48,2%. El 34,1% ha reportado una intensidad moderada.

El 58,8% de los pacientes han referido igualmente **síntomas cardiovasculares**. Las **taquicardias o palpitaciones** han sido las más frecuentes, referidas por el 48,2% como episodios diarios. Sin embargo, el 54,1% las ha calificado como leves en intensidad. La **hipotensión ortostática** se ha presentado solo en el 23,5% de los pacientes, siendo leve en la mayoría.

El 56,5% de los pacientes con LC han reportado **síntomas neurológicos persistentes**. Las presentaciones más frecuentes han sido las **parestesias** (17,6%). El 30,6% de los pacientes ha referido presentar estos síntomas diariamente y el 15,3% casi a

diario. En cuanto a la intensidad, el 50,6% los ha manifestado de forma leve, frente a un 27,1% que los ha manifestado de forma moderada o severa.

En cuanto a **síntomas digestivos**, el 50,6% ha referido una persistencia, más frecuentemente en forma de **diarrea** (15,3%) o **alternancia con estreñimiento** (8,2%) y **dolor o molestia abdominal** (16,4%). El 25,9% ha reportado síntomas de forma diaria y el 15,3% de forma casi diaria. En lo referente a intensidad, un 41,2% ha referido molestias leves a moderadas, y un 24% moderadas a graves.

Finalmente, la **disnea** ha sido reportada solo en un 35,3% de los pacientes, afectando al 31,8% de los pacientes de forma diaria y al 21,2% de forma casi diaria. Un 36,5% la ha calificado de moderada y un 17,6% de moderada-grave o grave.

## CALIDAD DE VIDA

En la Tabla 3 se resumen las diferencias más relevantes entre los grupos con relación a la calidad de vida, sueño, fatiga, actividad física y salud mental.

	COVID AGUDO (N=85)	COVID PERSISTENTE (N=85)	P VALOR
Puntuación total SF-12. m (RIC)	73.75 (62.92-77.50)	28,75 (21.25-39.17)	< 0.001
Puntuación total PHQ-9. m (RIC)	2.00 (0.00-6.00)	12.00 (7.00-18.00)	< 0.001
Puntuación FSS Krupp. m (RIC)	13.00 (9.00-34.00)	57,00 (48.00-62.00)	< 0.001
Cumple > 4/8 criterios para síndrome de fatiga crónica N (%)	7.1 (6)	86.9 (73)	< 0.001
Puntuación PSQI m (RIC)	6.00 (3.00-11.00)	14.00 (9.00-16.50)	< 0.001
Puntuación catastrofización del dolor. m (RIC)	4.00 (0.00-8.00)	12.00 (8.00-25.00)	< 0.001
Limitación funcional severa PCFS N (%)	3 (3.5)	57 (67,1)	< 0.001
Depresión moderada-grave o grave (PHQ-9) N (%)	3 (3.5)	31 (36,5)	< 0.001
Actividad física baja post-COVID (IPAQ) N (%)	6 (7.1)	23 (27.1)	< 0.001
Test de la marcha de 6 min en metros. m (RIC)	556 (489-609)	481 (405.25-560.25)	< 0.001
Empeoramiento notable en la calidad de vida N (%)	4 (4.7)	84 (78.8)	< 0.001

Tabla 3. Comparativo resumen de las variables relacionadas a la calidad de vida entre el grupo de COVID agudo y LC. Para una descripción detallada de todas las variables categorizadas, véase Anexo 12.

La **puntuación total del SF-12** ha sido significativamente menor en el grupo con LC, con una mediana de 28,75 en comparación al grupo COVID agudo, cuya mediana ha sido de 73,75 (U =1356,00; **p < 0,001**; prueba de U de Mann-Whitney). En cuanto a la **variación subjetiva en la calidad de vida**, el 54,1% de los pacientes con LC han referido haber “empeorado bastante”, el 21,2% “empeorado mucho” y un 3,5% “empeorado completamente”. En contraste, el 88,2% de los pacientes con COVID agudo ha referido mantener su calidad de vida.

La **limitación funcional mediante la escala PCFS** ha demostrado que el 67,1% de los pacientes con LC han presentado una limitación funcional severa, frente al 2,5% de los pacientes con COVID agudo. El 68,2% de los pacientes control no han notado limitaciones

funcionales, frente al 1,2% de los pacientes LC ( $p < 0,001$ ; prueba de Chi cuadrado corregida mediante método de Monte Carlo).

Los resultados del **PHQ-9** han demostrado que los síntomas depresivos han sido significativamente más frecuentes en el grupo LC, con una mediana de 12,00, frente a 2,00 en el grupo control ( $U = 759,00$ ;  $p < 0,001$ ; prueba de U de Mann-Whitney). En el grupo LC, el 27,1% han presentado depresión moderada, el 25,9% moderada-grave, y el 10,6% depresión grave. El 41,2% de los pacientes con LC han reportado un **empeoramiento importante en el estado de ánimo**, frente al 4,7% del grupo de COVID agudo ( $p < 0,001$ ; prueba de Chi cuadrado corregida mediante método de Monte Carlo).

Antes de la infección aguda, un 65,9% de los pacientes con LC presentaron una **actividad física elevada**, que descendida al 22,4% tras el COVID ( $p < 0,001$ ; prueba de Chi cuadrado corregida mediante método de Monte Carlo). El 44,7% de los pacientes con LC ha referido que su actividad física ha “empeorado un poco” y un 14,1% “mucho”, a diferencia del grupo control, donde el 84,7% ha indicado que su actividad física de ha mantenido ( $p < 0,001$ ; prueba de Chi cuadrado corregida mediante método de Monte Carlo). La **prueba de los 6 minutos** ha resultado estadísticamente significativa con una mediana de 481 metros recorridos en el grupo LC y 556 en el grupo control ( $U = 1859,5$ ;  $p < 0,001$ ; prueba de U de Mann-Whitney).

La **escala FSS de Krupp** ha revelado una mayor fatiga en pacientes con LC (que en los controles ( $U = 526,5$ ;  $p < 0,001$ ; prueba de U de Mann-Whitney). El 86,9% de los casos han cumplido criterios para el **diagnóstico de síndrome de fatiga crónica**, frente al 7,1% de los pacientes con COVID agudo ( $p < 0,001$ ; prueba exacta de Fisher).

La **puntuación de PSQI** ha demostrado una peor calidad de sueño en el grupo de LC, con una mediana de 14,00 frente al 6,00 del grupo COVID agudo ( $U = 1356,00$ ;  $p < 0,001$ ; prueba de U de Mann-Whitney).

Finalmente, y con relación al **dolor**, el 44,7% de los pacientes con LC han reportado haber “empeorado mucho” tras la infección en comparación al 4,7% de los controles. La puntuación de **catastrofización del dolor** ha sido mayor en el grupo de LC, con una mediana de 12,00 ( $U = 1359,00$ ;  $p < 0,001$ ; prueba de U de Mann-Whitney).

## Análisis lineal

Se realizó un análisis de regresión lineal con el objetivo de explorar la asociación entre las distintas variables sociodemográficas, clínicas y funcionales con la variable dependiente SF-12. En la Tabla 4 se presenta una versión resumida de los resultados del análisis con los hallazgos más relevantes para este estudio.

	$\beta$	IC 95%	P VALOR	R <sup>2</sup>
<b>PHQ-9 total</b>	-2.707	-3.015, -2.400	< 0.001	0.644
<b>FSS total</b>	-0.848	-16.636, -0.949	< 0.001	0.624
<b>PCFS</b>	-10.906	-12.066, -9.747	< 0.001	0.674
<b>Comorbilidades post-COVID</b>	-6.461	-7.614, -8.137	< 0.001	0.258
<b>Situación laboral (activa)</b>	21.037	14.636, 27.439	< 0.001	0.201
<b>Número de fármacos diarios</b>	-3.896	-5.114, -2.677	< 0.001	0.193
<b>Test marcha 6 min (metros)</b>	0.054	0.028, 0.079	< 0.001	0.101

Tabla 4. Tabla resumen del análisis de regresión lineal simple con el total de SF-12 como variable dependiente. Para el análisis completo, véase Anexo 13. Elaboración propia.

En cuanto a las variables sociodemográficas, no se ha observado una asociación significativa de la **edad** con SF-12 ( $\beta = -0,14$ ; IC95% = 0,50 a 0,21;  $p = 0,426$ ;  $R^2 = 0,004$ ), ni con el **sexo** ( $\beta = -1,02$ ; IC95%: -9,60 a 7,56;  $p = 0,815$ ;  $R^2 = 0,000$ ).

En las variables clínicas, se ha observado una asociación significativa positiva con la **situación laboral activa** ( $\beta = 21,04$ ; IC95%: 14,64-27,44 ;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,201$ ) y negativa con el **tiempo de baja laboral**, con 2,68 puntos menos en la escala SF-12 por cada mes adicional de baja ( $\beta = -2,68$ ; IC95%: -3,26 a -2,10;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,349$ ). En cuanto al **número de fármacos consumidos diariamente**, se ha observado que, a mayor número de fármacos, peor puntuación en SF-12 ( $\beta = -3,90$ ; IC95%: -5,11 a -2,68;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,193$ ).

Además, se ha encontrado que, a mayor **número de comorbilidades post-COVID**, peor puntuación en SF-12 ( $\beta = -6,46$ ; IC95%: -8,14 a -4,78;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,258$ ). Por otro lado, la **gravedad de la fase aguda** se ha asociado de forma negativa con la puntuación en SF-12 ( $\beta = -12,54$ ; IC95%: -16,33 a -8,76;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,204$ ).

El **número de dosis de vacunas** recibidas se ha asociado positivamente con el SF-12 ( $\beta = 9,82$ ; IC95%: 5,89 a 13,74;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,128$ ).

Finalmente, en cuanto a las variables funcionales, la **PCFS** ha mostrado la asociación más fuerte con SF-12. Por cada punto adicional en la escala, la puntuación del SF-12 se ha reducido en 10,91 puntos ( $\beta = -10,91$ ; IC95%: -12,07 a -9,75;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,67$ ).

También se ha observado una fuerte asociación negativa entre la **depresión (PHQ-9)** y SF-12. Por cada punto adicional en PHQ-9, la puntuación en SF-12 ha disminuido en 2,71 puntos en promedio ( $\beta = -2,71$ ; IC95%: -3,01 a -2,40;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,644$ ). La **FSS** se ha asociado negativamente con SF-12. Por cada punto adicional en la escala, la puntuación en SF-12 ha disminuido aproximadamente en 1 punto ( $\beta = -0,85$ ; IC95%: -0,95 a -0,75;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,62$ ).

La **PSQI** ha presentado una asociación significativa, aunque de menor grado ( $\beta = -2,87$ ; IC95%: -3,32 a -2,42;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,488$ ), al igual que **PCS** ( $\beta = -1,02$ ; IC95%: -1,26 a -0,78;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,293$ ). El **test de la marcha de los 6 min** se ha asociado a una mejor

calidad de vida percibida, pues por cada punto adicional la CVRS aumenta levemente ( $\beta = 0,054$ ; IC95%: 0,03-0,08 ;  $p < 0,001$ ;  $R^2 = 0,101$ ).

## Análisis multivariable

Se realizó un análisis multivariable para identificar factores asociados a la variación en el puntaje total de SF-12, construyendo varios modelos para explorar las variables clínicas y eligiendo un modelo final. El modelo final multivariable (Tabla 5) ha incluido las variables: situación laboral activa, número de comorbilidades post-COVID, y puntuación en PHQ-9 y FSS.

El modelo final ha explicado el 77,6% de la varianza en SF-12 ( $R^2$  ajustado = 0,776;  $F = 146,89$ ;  $p < 0,001$ ). Una **situación laboral activa** se ha asociado con mejor CVRS ( $B = 6,39$ ;  $p = 0,001$ ), mientras que un mayor número **comorbilidades post-COVID** ( $B = -1,46$ ;  $p = 0,008$ ), y un mayor puntaje en **PHQ-9** ( $B = -1,573$ ) y **FSS** ( $B = -0,39$ ) se han asociado a una menor CVRS ( $p < 0,001$ ).

Posteriormente, se construyó un modelo adicional para explorar la interacción entre la FSS y PHQ-9 que incluyó el producto cruzado de ambas variables (**FSS × PHQ-9**). Esta interacción ha resultado altamente significativa ( $B = -0,044$ ;  $\beta = -0,813$ ;  $p < 0,001$ ) y ha aumentado el R ajustado al 0,803, sin evidencias de colinealidad ( $VIF = 1,000$ ). Este resultado sugiere un efecto sinérgico de la fatiga y la depresión sobre la CVRS.

VARIABLE INDEPENDIENTE	B	IC 95%	$\beta$	P VALOR	VIF
Situación laboral activa	6.390	2.60, 10.18	0.136	<b>0.001</b>	1.258
Comorbilidades post-COVID	-1.465	-2.54, -0.39	-0.115	<b>0.008</b>	1.369
Escala de fatiga (FSS)	-0.391	-0.505, -0.278	-0.364	<b>&lt; 0.001</b>	2.155
Depresión (PHQ-9)	-1.573	-1.914, -1.233	-0.476	<b>&lt; 0.001</b>	1.967

Tabla 5. Análisis de regresión multivariable que incluye los coeficientes de regresión (B y  $\beta$ ), intervalos de confianza 95% (IC 95%), p-valor y VIF. Se usó como variable dependiente SF-12. Elaboración propia.

## Análisis de clústers

Con el objetivo de identificar distintos perfiles clínicos dentro del grupo de pacientes con COVID persistente, se realizó un análisis de clústers no supervisado usando métodos multivariantes e integrando variables clínicas y funcionales como la **carga sintomática, la depresión (PHQ-9), la fatiga, las comorbilidades post-COVID, la funcionalidad (PCFS) y el rendimiento físico (test de los 6 minutos de la marcha)**.

Para seleccionar el número óptimo de clústeres se han aplicado las técnicas de validación interna del **método del codo** y del **índice de la silueta**. El método del codo evalúa la reducción de la varianza intraclúster a medida que aumenta el número de grupos, detectando el punto de inflexión donde más clústeres aportan poca ganancia explicativa. La inflexión clara en **k = 3** ha sido indicativo de que 3 clústeres son la solución óptima (Figura 7). Esto ha sido reforzado por el índice de la silueta, que valora la cohesión interna de cada clúster y su separación respecto al resto. El valor medio obtenido de **0,355** sugiere una estructura de clústeres aceptable, con una separación razonable y una asignación coherente (Figura 8).

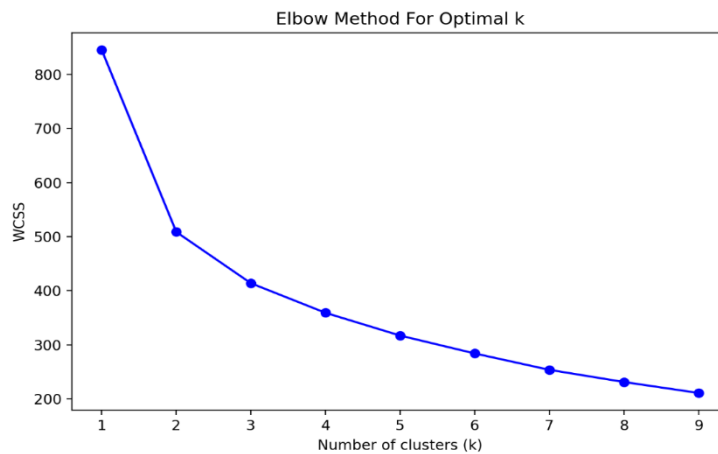


Figura 7. Elbow plot del análisis K-means. Muestra un cambio de pendiente notable en  $k=3$ , lo que sugiere una solución óptima de tres grupos. Elaborado con Python.

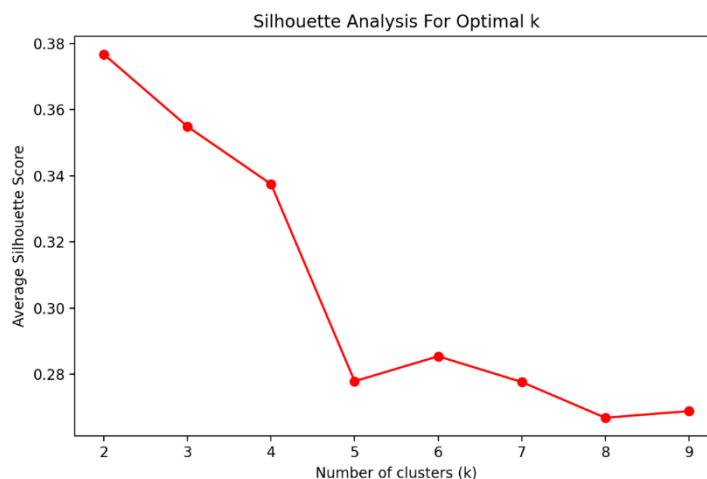


Figura 8. Análisis de silhouette scores para 2 y 3 clústeres. El valor más alto de silhouette se obtiene con 2 clústeres (score = 0.377), aunque 3 clústeres (score = 0.355) también muestran buena cohesión interna y permiten una mejor interpretación clínica.

Los 3 clústeres obtenidos han sido:

- **Clúster 0 o “perfil severo”**: con una alta carga sintomática y clínica depresiva, intensa fatiga, elevado número de comorbilidades post-COVID, baja funcionalidad y pocos metros recorridos en la prueba de los 6 minutos de la marcha. De todos, ha sido el clúster con la puntuación más baja en calidad de vida.
- **Clúster 1 o “perfil leve”**: con leve carga sintomática y clínica depresiva, y bajo nivel de fatiga y de número de comorbilidades post-COVID. De todos, ha obtenido la mejor funcionalidad con un buen resultado en la prueba de los 6 minutos de la marcha, y una puntuación más alta en SF-12.
- **Cluster 2 o “perfil intermedio”**: con niveles moderados en todas las variables.

Variable (M)	Clúster 0	Clúster 1	Clúster 2
FSS (fatiga)	0.917 (↑)	0 (↓)	0.991 (↔)
PHQ-9 (depresión)	17.792 (↑)	3.103 (↓)	10.897 (↔)
Catastrofización del dolor	34.917 (↑)	5.897 (↓)	10.328 (↔)
Metros recorridos	453.170 (↓)	554.370 (↑)	487.432 (↔)
Comorbilidades post-COVID	3.708 (↑)	1.161 (↓)	2.379 (↔)

Tabla 6. Comparativo entre clústeres de las variables asociadas a la CVRS en los diferentes clústeres. M = media. ↑ = elevado. ↓ = bajo. ↔ = intermedio.

El pairplot de variables clínicas (Figura 9) muestra las distribuciones univariadas (diagonal) y bivariadas (off-diagonal) entre las principales variables clínicas. Las gráficas bivariadas ofrecen una **visión de los patrones de clústeres**, confirmando la validez del análisis. Se puede además observar que el clúster 0 presenta peores resultados, a diferencia del clúster 1.

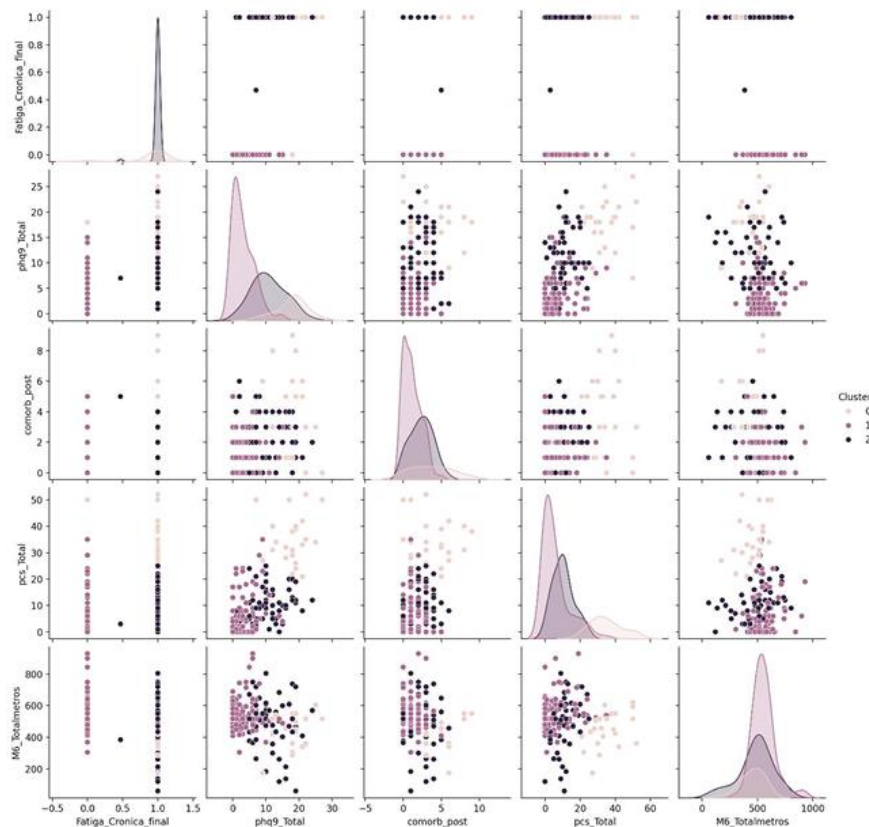
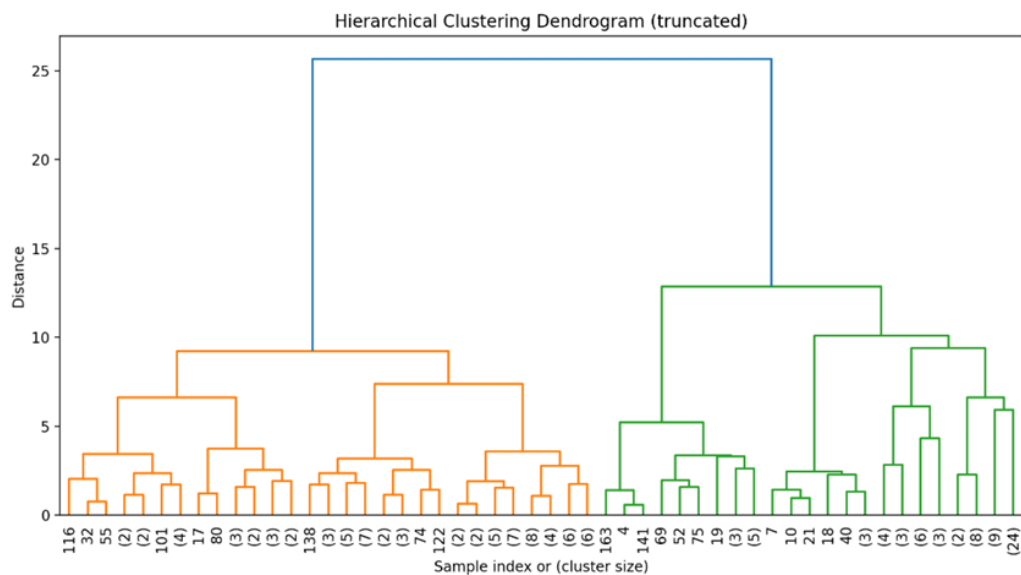
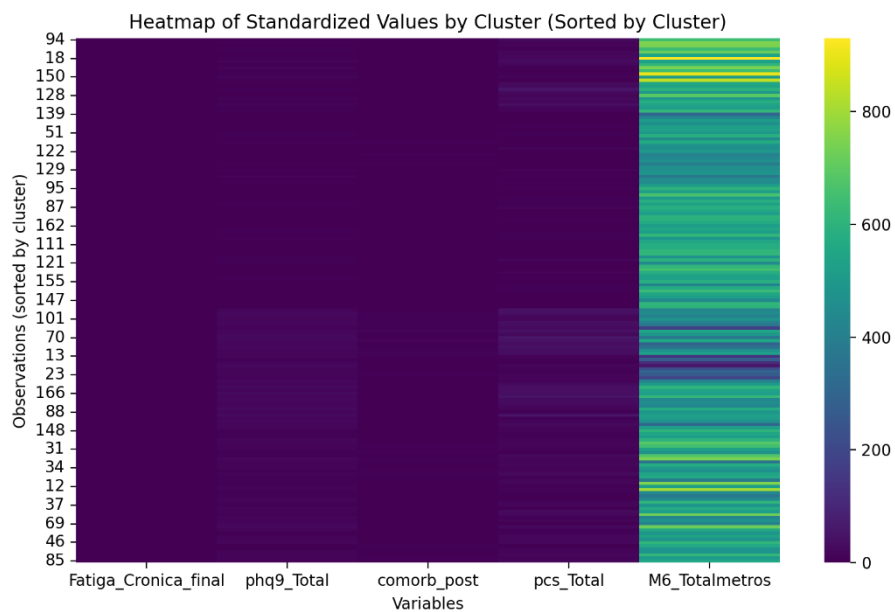


Figura 9. Boxplot por clústeres. Compara las variables clave (fatiga, PHQ-9, número de comorbilidades, metros recorridos) entre los clústeres, demostrando una separación espacial. Cada punto representa un participante, coloreado según su clúster asignado. Elaborado mediante Python.

El análisis de clústeres jerárquico mediante el método de Ward y distancia euclídea ha confirmado la existencia **3 clústeres principales**, consistentes con los obtenidos por K-means. Por otro lado, el dendograma (Figura 10) demuestra fusiones tempranas dentro de cada grupo y agrupamientos bien diferenciados al cortar en 7, reforzando la validez interna.



**Figura 10. Dendograma jerárquico.** Muestra las distancias de fusión entre casos y la estructura jerárquica del clustering. Aplicando un umbral de corte de 7, se identifican tres clústeres, coherente con lo observado en el método K-means. Elaborado mediante Python.



**Figura 11. Heatmap jerárquico de los valores estandarizados de las variables clínicas y funcionales** incluidas en el análisis por clústeres.

El heatmap jerárquico (Figura 11) muestra los valores estandarizados de las variables incluidas para cada caso, ordenados según el clúster al que pertenecen, permitiendo observar patrones coherentes entre clústeres. Las variaciones entre filas destacan las observaciones individuales dentro de cada grupo, sobre todo la carga funcional e inflamatoria.

## ANÁLISIS EXPLORATORIO ADICIONAL: BIOMARCADORES

Para explorar si los perfiles clínicos diferían a nivel biológico, se ha realizado un análisis exploratorio adicional con datos inmunológicos como **IFN- $\alpha$** , **IL-10**, **IL-4** e **IFN- $\gamma$** . Las comparaciones entre clústeres han demostrado que el clúster con mayor carga clínica presenta niveles más elevados de los biomarcadores mencionados, mientras que el clúster leve presenta un perfil inmunológico moderado (Tabla 7).

Variable (M, DE)	Clúster 1	Clúster 2	Clúster 3	Clúster 4	Clúster 5
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	1.41, 0.81 ( $\leftrightarrow$ )	1.06, 0.58 ( $\downarrow$ )	2.12, 0.87 ( $\uparrow\uparrow$ )	1.91, 0.93 ( $\leftrightarrow$ )	2.16, 0.69 ( $\leftrightarrow$ )
<b>IL-10</b>	1.79, 1.23 ( $\leftrightarrow$ )	1.04, 0-87 ( $\downarrow$ )	3.41, 2.13 ( $\uparrow\uparrow$ )	2.55, 1.70 ( $\leftrightarrow$ )	3.62, 3.93 ( $\leftrightarrow$ )
<b>IL-4</b>	1.59, 1.99 ( $\leftrightarrow$ )	1.01, 0.72 ( $\downarrow$ )	2.56, 3.25 ( $\uparrow$ )	1.66, 0.95 ( $\leftrightarrow$ )	2.08, 1.24 ( $\leftrightarrow$ )
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	2.54, 1.40 ( $\leftrightarrow$ )	2.54, 3.97 ( $\downarrow$ )	9.23, 16.36 ( $\uparrow$ )	5.78, 11.18 ( $\leftrightarrow$ )	3.58, 3.07 ( $\leftrightarrow$ )

Tabla 7. Comparativo entre clústeres de las variables inmunológicas. M = media, DE = Desviación Estándar. Para la interpretación clínica de los biomarcadores, véase Anexo 14.

El boxplot de biomarcadores por clústeres (Figura 12) muestra diferencias claras en la **distribución de niveles de IFN- $\alpha$** , **IL-10**, **IL-4** e **IFN- $\gamma$**  entre los distintos grupos. Se observan valores más elevados en los pacientes del clúster 3, caracterizados por una mayor carga sintomática.

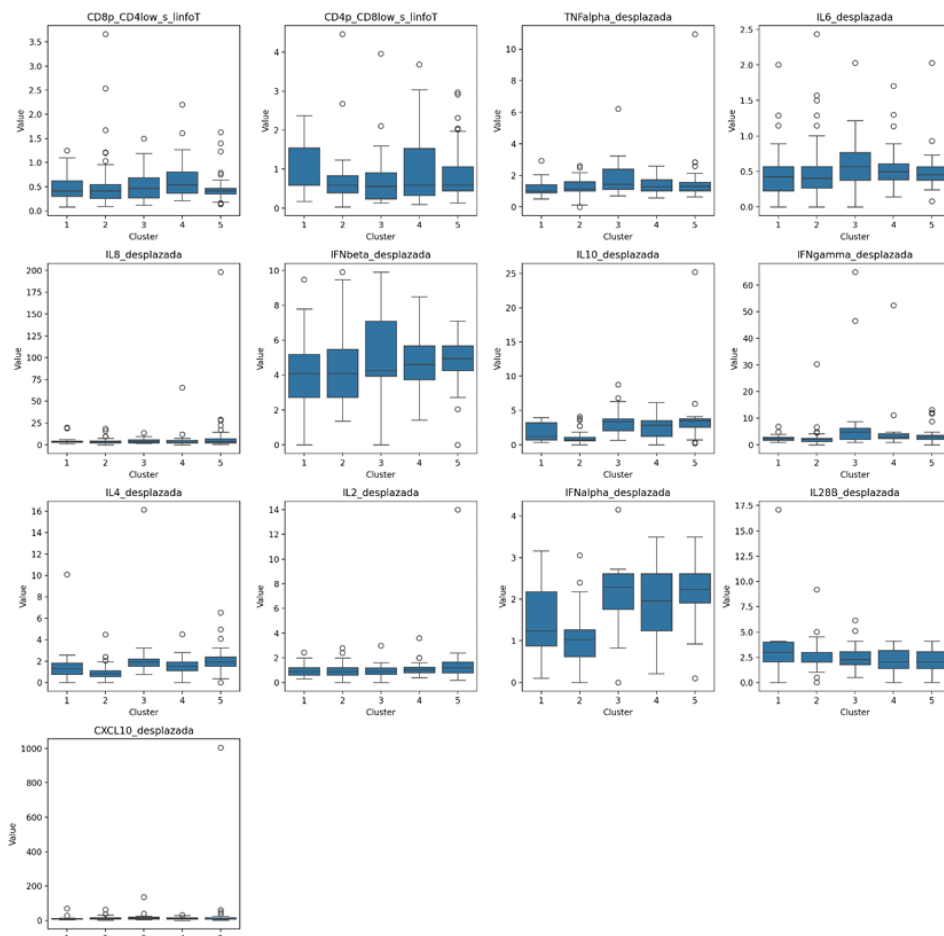


Figura 12. Boxplots de biomarcadores por clústeres. Se observan diferencias significativas entre clústeres en los niveles de IFN- $\alpha$  ( $\eta^2 = 0.31$ ) e IL-10 ( $\eta^2 = 0.19$ ). Elaborado con Python.

El heatmap de biomarcadores inmunológicos (figura 13) refleja valores bajos en el clúster 2 y un perfil inmunológico activado en el clúster 3, sugiriendo una activación inmunitaria relevante.

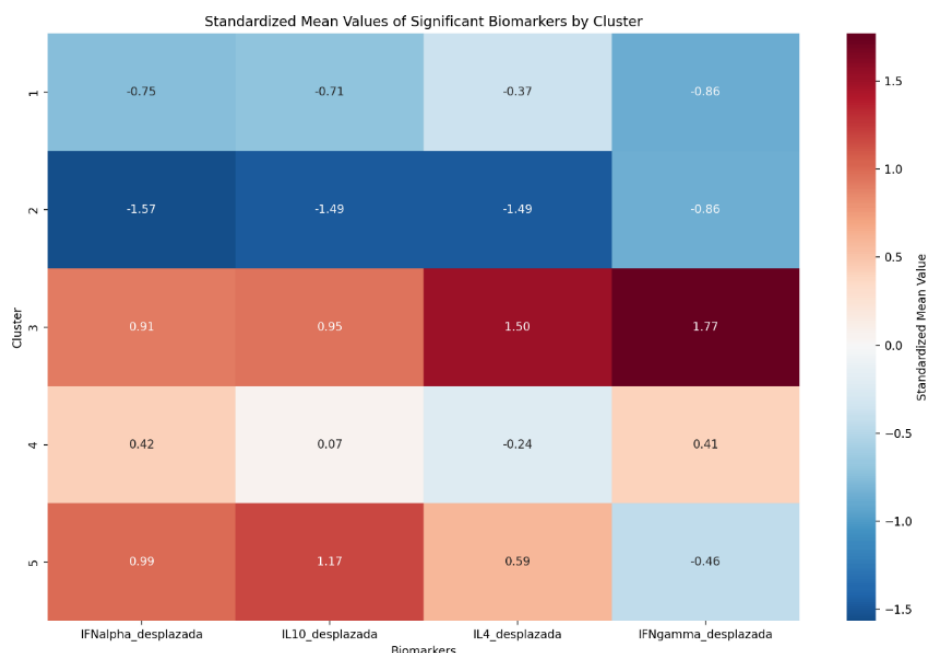


Figura 13. Heatmap de biomarcadores inmunológicos con distribución estandarizada. El clúster 3 muestra los niveles más elevados. Elaborada por Python.

## ANÁLISIS DE CLASES LATENTES

Se ha realizado un modelo de análisis de clases latentes para identificar subgrupos clínicos y biológicos dentro del grupo de pacientes LC, integrando las variables clínicas (FSS, PHQ-9, PCFS), funcionales (test de la marcha de los 6 minutos) e inmunológicas.

Utilizando los criterios BIC y AIC, se han evaluado modelos de 1 a 5 clases, eligiéndose un modelo óptimo de **3 clases latentes** (Tabla 8). La **clase 0 o “alta carga sintomática e inflamatoria”** se ha formado por pacientes con baja CVRS, fatiga intensa, y niveles elevados de IFN- $\alpha$ , IL-10 e IL-4. La **clase 1 o “perfil de recuperación con baja carga”** por pacientes con buena CVRS, fatiga leve, y niveles bajos de IFN- $\alpha$ , IL-10 e IL-4. Finalmente, la **clase 2 o “perfil en posible fase de transición”** se ha formado por pacientes con resultados que oscilan entre la clase 0 y la clase 1.

Variable (M)	0	1	2
SF-12	31.132 (↓)	67.510 (↑)	40.677 (↔)
Fatiga	1 (↑)	0 (↓)	0.625 (↔)
IFN- $\alpha$	2.102 (↑)	1.124 (↓)	2.111 (↔)
IL-10	2.885 (↑)	1.199 (↓)	6.846 (↔)
IL-4	1.849 (↑)	1.026 (↓)	6.540 (↔)
IFN- $\gamma$	3.383(↑)	2.132 (↓)	28.142(↔)

Tabla 8. Promedios estandarizados (M= media) por clase latente. ↑ = elevado. ↓ = bajo. ↔ = intermedio. De elaboración propia.

El modelo ha mostrado una adecuada diferenciación entre clases, con **probabilidades de pertenencia mayores a 80%**. El heatmap por clase latente (Figura 14), representando los 3 perfiles, ha demostrado asociaciones significativas entre los perfiles clínicos y el patrón inmunológico, sugiriendo la existencia de fenotipos clínico-inmunológicos.

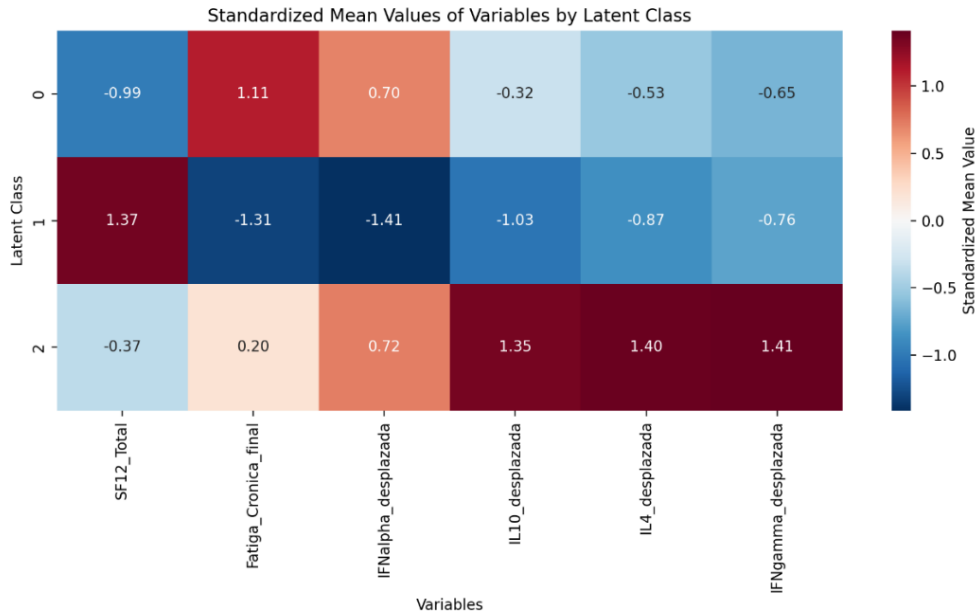


Figura 14. Heatmap por clase latente, donde se observan las variables clínicas e inmunológicas asociadas a los perfiles. Elaborada mediante Python.

## 6. DISCUSIÓN

El presente estudio ha permitido caracterizar detalladamente el impacto del LC en la CVRS, comparando 85 pacientes con LC con un grupo control sin secuelas. Los resultados han puesto en evidencia una relevante afectación multidimensional en la CVRS, sobre todo en las esferas física, emocional, funcional y social. Estos resultados son coherentes con la literatura actual que señala un mayor deterioro del estado de salud percibido y una menor capacidad funcional de los pacientes LC en comparación a la población general o a pacientes recuperados de la infección aguda (14,20,23,50,72,73).

Los síntomas más frecuentemente reportados por los pacientes LC de este estudio han sido la **fatiga, las alteraciones neurocognitivas, la cefalea y las mialgias**, una sintomatología ampliamente descrita en revisiones sistemáticas y en estudios observacionales (1,2,9,11,17,28,29,74). En particular, la **fatiga ha sido reportado como el síntoma más incapacitante**, en concordancia con estudios como los de Ceban et al. y Gómez-Eguílaz et al., donde lo identifican como principal determinante de incapacidad (75,76). Estos hallazgos se suman a lo descrito en el metaanálisis de Abbas et al. y el estudio nacional de la SEMG que subrayan el papel central de la fatiga en el LC (50,77).

Aunque la disnea se ha descrito como síntoma principal en muchos trabajos (10,60), en nuestra muestra ha tenido menor prevalencia, probablemente debido a la baja tasa de pacientes hospitalizados durante la fase aguda reclutados. Sin embargo, esto refuerza la idea de que la **severidad del cuadro inicial no predice siempre** la persistencia de síntomas, como sugieren Notarte et al. y Evans et al. (19,26).

En el modelo multivariable, se han identificado 3 variables clave en la alteración en la CVRS en pacientes con LC: la **fatiga (FSS)**, la **sintomatología depresiva (PHQ-9)**, y el **número de comorbilidades post-COVID**, en línea con lo publicado por Lapin et al. que describe cómo la coexistencia de síntomas físicos y mentales amplifica el impacto funcional y emocional del LC (43). Resulta relevante la **interacción entre la fatiga y los síntomas depresivos**, mostrando un efecto sinérgico sobre la CVRS, coherente con lo documentado en estudios internacionales (24,31). Este hallazgo no solo indica que los pacientes que presentan ambos síntomas simultáneamente experimentan un impacto más severo, sino que también refuerza la necesidad de un abordaje que valore tanto el estado funcional como emocional del paciente.

El hallazgo de la **situación laboral como factor protector** confirma la importancia del entorno psicosocial en la recuperación de los pacientes LC, como reportan Engelmann et al. y Weiß et al., quienes resaltan la influencia de la carga emocional y funcional en el deterioro de la CVRS en pacientes LC (22,37). En la misma línea, Cheng et al. propone darle mayor importancia al empleo y al apoyo social para amortiguar el daño en la función y el bienestar emocional (41).

Aunque el **PHQ-9** es una herramienta de cribado de depresión, en este estudio se ha comportado como un **marcador indirecto de sufrimiento global**, como bien señalan autores como Lapin et al (43). Este resultado refuerza el valor de los instrumentos clínicos como indicadores de deterioro global en las consultas de AP.

Desde el punto de vista metodológico, el análisis de clústers ha sido una de las aportaciones más innovadoras, permitiendo identificar 3 perfiles clínicos diferenciados en

los pacientes LC. Estos clústeres han reflejado un **gradiente de severidad clínica**, desde un grupo con síntomas leves y buena funcionalidad hasta un grupo con elevada carga sintomática, un deterioro funcional severo y una peor puntuación el estado de salud percibido. Se han reportado hallazgos similares en el proyecto ORCHESTRA, y por autores como Moniz et al., apoyando la utilidad del análisis de clústers en la estratificación del riesgo y la individualización del manejo terapéutico (15,38).

El perfil más severo en el análisis de clústers ha mostrado no solo una **afectación funcional y emocional, sino también una peor puntuación global** en la salud percibida. Estos resultados coinciden con los datos de Di Fusco et al, que asocia ciertos grupos sintomáticos a mayores dificultades en la vida diaria y a mayor consumo de recursos sanitarios (55). Estos resultados respaldan necesidad de adaptar el tratamiento al perfil del paciente, como ya sugieren las guías clínicas actuales (3).

Además, el análisis de clases latentes e inmunofenotipos en este estudio respalda la existencia de **fenotipos clínico-inmunológicos diferenciados**. El grupo con alteraciones inmunológicas persistentes observado es compatible con la hipótesis de una activación inmune persistente descrita en la literatura (16,18,19). Estos resultados sugieren un enfoque biológico, clínico, emocional y funcional en el tratamiento del LC.

Entre las fortalezas del estudio se destacan la **recogida y el análisis exhaustivos** de las variables clínicas, funcionales, sociodemográficas y de estilos de vida, así como la inclusión de herramientas validadas como SF-12, PHQ-9, PCFS y FSS, y la implementación de un **análisis multivariado y por clústers**. Este enfoque integral permite una visión realista del LC desde un modelo biopsicosocial e integral, proporcionando información útil para el diseño de estrategias clínicas en el manejo de los pacientes LC como proponen otros autores (59,61).

No obstante, el trabajo presenta limitaciones. Al tratarse de un estudio transversal observacional, no es posible establecer una relación de causalidad entre los factores analizados y el deterioro en la calidad de vida. Por otro lado, la recogida de datos, en parte autorreportada por los pacientes y realizada meses tras el cuadro agudo, podría inducir un sesgo de recuerdo. El uso de un elevado número de variables clínicas y funcionales en el modelo multivariable con un tamaño muestral limitado podría aumentar el riesgo de sobreajuste y limitar la robustez de los coeficientes estimados, aunque se ha intentado limitar seleccionando solo las variables de mayor relevancia clínica.

Asimismo, la escala de carga sintomática utilizada, aunque útil, no está formalmente validada, y el análisis de clústers ha incluido solo algunas variables, lo que podría limitar su aplicabilidad para predicciones evolutivas. Finalmente, la falta de una definición consensuada del LC hasta el 2022 podría explicar la heterogeneidad de resultados en los algunos estudios mencionados a lo largo del presente trabajo (3–5,9,61,78).

Desde una perspectiva asistencial, los hallazgos de este estudio respaldan el uso de **herramientas como PHQ-9 y PCFS** para la identificación precoz de pacientes de riesgo y la asignación eficiente de recursos. Asimismo, se refuerza la necesidad de implementación de **modelos de atención multidisciplinares y centrados en el paciente** como ya proponen Batha et al. y Hawke et al. (42,58).

El análisis de clústers, más allá de estratificar el riesgo a través de la **identificación de perfiles** con peor pronóstico funcional, podría **orientar las decisiones terapéuticas y facilitar la priorización de recursos**. Asimismo, los perfiles inmunológicos podrían anticipar la respuesta a ciertos tratamientos. Finalmente, el seguimiento a largo plazo y transición entre clases podría actuar como marcador dinámico de evolución clínica, útil para monitorizar la mejoría y ajustar el tratamiento.

Como líneas para futuras investigaciones, se plantea la validación de escalas específicas para LC, el seguimiento longitudinal de los perfiles clínicos identificados, la integración de biomarcadores y el desarrollo de estrategias terapéuticas adaptadas a los fenotipos clínicos. De igual manera, resulta fundamental estudiar el impacto del LC en **aspectos psicosociales, económicos, y de equidad sanitaria**, aspectos escasamente abordados en la literatura actual, pero con implicaciones relevantes en la salud pública. Solo desde una **perspectiva integral y a partir de un enfoque biopsicosocial** será posible abordar de forma efectiva el COVID persistente, una enfermedad que representa un desafío clínico y social a nivel global.

## 7. CONCLUSIONES

Este estudio se ha enmarcado en un momento significativo, al cumplirse cinco años desde la declaración de pandemia por COVID-19. A pesar del tiempo transcurrido, persiste un importante desconocimiento sobre la fisiopatología, las secuelas y el impacto a largo plazo de esta enfermedad. Con este contexto, este trabajo ha demostrado que:

1. El COVID persistente se asocia a una **afectación significativa de la CVRS**, especialmente en las dimensiones funcionales y emocionales, incluso en pacientes **sin antecedentes de enfermedad grave en la fase aguda**.
2. Los **factores más fuertemente asociados a una peor CVRS** son la fatiga, la sintomatología depresiva y la presencia de comorbilidades post-COVID, confirmando la hipótesis principal.
3. La **interacción entre la fatiga y la depresión** mostró un efecto amplificador sobre el deterioro de la CVRS, subrayando la necesidad de abordajes terapéuticos integrales.
4. La **situación laboral activa** actuó como factor protector frente al impacto del LC, lo que resalta la importancia del contexto psicosocial en el bienestar funcional.
5. El **modelo de regresión multivariable** permitió explicar más del 77% de la variabilidad en la calidad de vida, medida mediante SF-12, siendo este un instrumento útil para identificar factores pronósticos relevantes.
6. El análisis de clústers permitió identificar **tres perfiles clínicos diferenciados**, con distinto impacto en la calidad de vida. Esta tipología puede ser útil para **diseñar y priorizar intervenciones, asignar recursos de forma más eficiente y diseñar planes personalizados**.
7. La inclusión en protocolos de **instrumentos validados de cribado funcional y emocional** en AP, como PHQ-9 y PCFS, podría facilitar la identificación de pacientes de riesgo y optimizar el abordaje clínico del COVID persistente.
8. Se plantea como línea futura de investigación la validación de escalas específicas para LC, el seguimiento longitudinal de los perfiles identificados, la integración de biomarcadores clínicos e inmunológicos y el estudio del impacto del LC en aspectos sociales, laborales y de equidad sanitaria.

## 8. APORTACIÓN PERSONAL

Durante el desarrollo de este Trabajo Fin de Grado, tuve la oportunidad de integrarme activamente en todas las fases del proyecto de investigación. Participé en la recogida de datos clínicos, realizando las entrevistas y pruebas cognitivas y físicas a los participantes en la Unidad de Investigación en Atención Primaria en el Centro de Salud Arrabal, así como en la extracción de muestras sanguíneas en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Gracias a mis tutores, quienes me apoyaron en la obtención de una beca de colaboración a la investigación, tuve la oportunidad de asistir como ponente a dos congresos. En colaboración con ellos, pude presentar en noviembre de 2024 un póster en el congreso internacional *Demystifying Long COVID*, celebrado en Barcelona, bajo el título *“Impact of Pre-existing Conditions on Long-COVID Symptoms: Cognitive Impairment, Fatigue and More”*. Posteriormente, en marzo de 2025 realicé mi primera comunicación oral en las XXI Jornadas SAMFYC y XXIV Jornadas Nacionales REAP en Huesca con la presentación titulada *“Análisis Descriptivo de la Sintomatología en Pacientes con COVID Persistente y Fibromialgia”*.

La participación en este proyecto de investigación ha sido profundamente enriquecedora, no solo en el ámbito académico, donde he podido comprender y estudiar el COVID persistente, sino también a nivel personal, aprendiendo a valorar la investigación en Atención Primaria y su capacidad para mejorar la calidad de vida de los pacientes desde una medicina integral y centrada en el paciente.

Además de despertar un interés en la investigación, este proceso me ha permitido mejorar habilidades como el trabajo en equipo, la comunicación científica, la capacidad de recibir retroalimentación, y la confianza en mí misma.

Estos meses han sido para mí un viaje transformador, que me ha formado no solo como médica-investigadora, sino también como persona. Aunque aquí llega a su fin un proyecto iniciado en septiembre, sé que florece una vocación que inició sin darme cuenta hace seis años y que continuaré cultivando los próximos años: la de investigar para comprender, acompañar y sanar desde el corazón.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Koc HC, Xiao J, Liu W, Li Y, Chen G. Long COVID and its Management. Vol. 18, International Journal of Biological Sciences. Ivyspring International Publisher; 2022. p. 4768-80.
2. Peter RS, Nieters A, Göpel S, Merle U, Steinacker JM, Deibert P, et al. Persistent symptoms and clinical findings in adults with post-acute sequelae of COVID-19/post-COVID-19 syndrome in the second year after acute infection: A population-based, nested case-control study. Mody A, editor. PLoS Med [Internet]. 23 de enero de 2025;22(1):e1004511.
3. GUÍA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN AL PACIENTE LONG COVID/COVID PERSISTENTE. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia; 2021.
4. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. Vol. 114, Journal of the Royal Society of Medicine. SAGE Publications Ltd; 2021. p. 428-42.
5. 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. Vol. 16, PLoS ONE. Public Library of Science; 2021.
6. Ministerio de Sanidad, editor. ¿Sabes qué es la COVID persistente o “Long COVID”? 2021.
7. Smith A, Greenwood D, Williams P, Kwon J, Petrou S, Horton M, et al. Health-Related Quality of Life in Long COVID: Mapping the Condition-Specific C19-YRSm Measure Onto the EQ-5D-5L. Patient Relat Outcome Meas [Internet]. enero de 2025;Volume 16:55-66.
8. Delgado M. Sanidad va a reconocer el covid persistente como enfermedad crónica. El confidencial. 15 de enero de 2025.
9. Déguilhem A, Malaab J, Talmatkadi M, Renner S, Foulquié P, Fagherazzi G, et al. Identifying Profiles and Symptoms of Patients With Long COVID in France: Data Mining Infodemiology Study Based on Social Media. JMIR Infodemiology. 22 de noviembre de 2022;2(2):e39849.
10. 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 2 Running Title: Post COVID-19 Condition Meta-Analysis [Internet]. 2022.
11. De Qualitat A, Sanitàries De Catalunya A. Definición operativa de COVID persistente y sus elementos clave en el marco del CIBERPOSTCOVID.
12. Organización Mundial de la Salud [Internet]. 2023. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19.
13. Baalman AK, Blome C, Stoletzki N, Donhauser T, Apfelbacher C, Piontek K. Patient-reported outcome measures for post-COVID-19 condition: a systematic review of

- instruments and measurement properties. *BMJ Open* [Internet]. 20 de diciembre de 2024;14(12):e084202.
14. Lai CC, Hsu CK, Yen MY, Lee PI, Ko WC, Hsueh PR. Long COVID: An inevitable sequela of SARS-CoV-2 infection. Vol. 56, *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Elsevier Ltd; 2023. p. 1-9.
  15. Gentilotti E, Górska A, Tami A, Gusinow R, Mirandola M, Rodríguez Baño J, et al. Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort [Internet]. 2023.
  16. Seco-González A, Antelo-Riveiro P, Bravo SB, Garrido PF, Domínguez-Santalla MJ, Rodríguez-Ruiz E, et al. Proteomic analysis of post-COVID condition: Insights from plasma and pellet blood fractions. *J Infect Public Health* [Internet]. diciembre de 2024;17(12):102571.
  17. Grupo de Trabajo Multidisciplinar. Informe del GTM sobre COVID persistente. 2022 mar.
  18. Oliván-Blázquez B, Bona-Otal M, Méndez-López F, Lerma-Irureta D, García-Izuel P, Ibáñez-Ruiz J, et al. Characterization model of the Post COVID-19 Condition based on immunological, biochemical and cytokine markers. *iScience*. septiembre de 2024;110839.
  19. Evans RA, Leavy OC, Richardson M, Elneima O, McAuley HJC, Shikotra A, et al. 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*. 1 de agosto de 2022;10(8):761-75.
  20. Gerritzen I, Brus IM, Spronk I, Biere-Rafi S, Polinder S, Haagsma JA. Identification of post-COVID-19 condition phenotypes, and differences in health-related quality of life and healthcare use: A cluster analysis. *Epidemiol Infect*. 18 de julio de 2023;151.
  21. Comba IY, Mars RAT, Yang L, Dumais M, Chen J, Van Gorp TM, et al. Gut Microbiome Signatures During Acute Infection Predict Long COVID [Internet]. 2024.
  22. Engelmann P, Reinke M, Stein C, Salzmann S, Löwe B, Toussaint A, et al. Psychological factors associated with Long COVID: a systematic review and meta-analysis [Internet]. 2024.
  23. Verveen A, Nugroho FA, Bucur IG, Wynberg E, Van Willigen HDG, Davidovich U, et al. Long-term sequelae of SARS-CoV-2 two years following infection: Exploring the interplay of biological, psychological, and social factors. *Psychol Med*. 2024.
  24. Collins E, Galipeau Y, Arnold C, Bhéreur A, Booth R, Buchan AC, et al. Clinical and serological predictors of post COVID-19 condition—findings from a Canadian prospective cohort study. *Front Public Health*. 2024;12.
  25. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 3 de marzo de 2022;185(5):881-895.e20.
  26. Notarte KI, de Oliveira MHS, Peligro PJ, Velasco JV, Macaranas I, Ver AT, et al. Age, Sex and Previous Comorbidities as Risk Factors Not Associated with SARS-CoV-2

- Infection for Long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 11, Journal of Clinical Medicine. MDPI; 2022.
27. Espín E, Yang C, Shannon CP, Assadian S, He D, Tebbutt SJ. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review [Internet]. 2023.
  28. Beyer S, Haufe S, Meike D, Scharbau M, Lampe V, Dopfer-Jablonka A, et al. Post-COVID-19 syndrome: Physical capacity, fatigue and quality of life. PLoS One. 1 de octubre de 2023;18(10 October).
  29. d'Ettoire G, Vassalini P, Coppolelli V, Gentilini Cacciola E, Sanitinelli L, Maddaloni L, et al. Health-related quality of life in survivors of severe COVID-19 infection. Pharmacological Reports. 14 de diciembre de 2022;74(6):1286-95.
  30. Floridia M, Buonsenso D, Macculi L, Weimer LE, Giuliano M, Pricci F, et al. Adolescents with Persistent Symptoms Following Acute SARS-CoV-2 Infection (Long-COVID): Symptom Profile, Clustering and Follow-Up Symptom Evaluation. Children. 1 de enero de 2025;12(1).
  31. Alharbi A, Almogbel F, Rabbani U, Memish ZA. Long COVID-19 and Coexistence of Fatigue and Depression: A Cross-sectional Study from Saudi Arabia. J Epidemiol Glob Health. 1 de diciembre de 2024.
  32. McDonald E, Pittet LF, Barry SE, Bonten M, Campbell J, Croda J, et al. Antecedent and persistent symptoms in COVID-19 and other respiratory illnesses: insights from prospectively collected data in the BRACE trial. Journal of Infection. noviembre de 2024;106267.
  33. Chee YJ, Fan BE, Young BE, Dalan R, Lye DC. Clinical trials on the pharmacological treatment of long COVID: A systematic review. J Med Virol. 18 de enero de 2023;95(1).
  34. Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. J R Soc Med. 15 de septiembre de 2021;114(9):428-42.
  35. Cheng X, Cao M, Yeung W, Cheung DST. The effectiveness of exercise in alleviating long COVID symptoms: A systematic review and meta-analysis. Worldviews Evid Based Nurs. octubre de 2024;21(5):561-74.
  36. Liira H, Garner P, Malmivaara A, Kanerva M, Kvarnström K, Sainio M, et al. Prognosis of patients with post-Covid-19 condition: Prospective cohort cluster analysis at one year. J Psychosom Res. 1 de julio de 2024;182.
  37. Weiß M, Gutzeit J, Appel KS, Bahmer T, Beutel M, Deckert J, et al. Depression and fatigue six months post-COVID-19 disease are associated with overlapping symptom constellations: A prospective, multi-center, population-based cohort study. J Affect Disord. 1 de mayo de 2024;352:296-305.
  38. Moniz M, Ruivinho C, Goes AR, Soares P, Leite A. Long COVID is not the same for everyone: a hierarchical cluster analysis of Long COVID symptoms 9 and 12 months after SARS-CoV-2 test. BMC Infect Dis. 1 de diciembre de 2024;24(1).

39. Pendolino AL, Scarpa B, Andrews PJ. The Effectiveness of Functional Septorhinoplasty in Improving COVID-19-related Olfactory Dysfunction. *Facial Plastic Surgery*. 10 de febrero de 2025.
40. de Arriba Fernández A, Bilbao JLA, Francés AE, Mora AC, Pérez ÁG, Barreiros MÁD. Evaluation of persistent COVID and SARS-CoV-2 reinfection in a cohort of patients on the island of Gran Canaria, Spain. *Medicina de Familia SEMERGEN*. julio de 2023;49(5):101939.
41. Cheng K. Long COVID Keeps People Out of Work and Hurts the Economy. *Yale Medicine*. 23 de diciembre de 2024.
42. Hawke LD, Nguyen ATP, Wang W, Brown EE, Xu D, Deuille S, et al. Systematic review of interventions for mental health, cognition and psychological well-being in long COVID. *BMJ mental health*. 9 de octubre de 2024;27(1).
43. Lapin B, Li Y, Englund K, Katzan IL. Health-Related Quality of Life for Patients with Post-Acute COVID-19 Syndrome: Identification of Symptom Clusters and Predictors of Long-Term Outcomes. *J Gen Intern Med*. 1 de junio de 2024;39(8):1301-9.
44. De LC, Relacionada V, Salud C La, Badia LX, Llach XB. Qué es y cómo se mide la calidad de vida relacionada con la salud. Vol. 27, *Gastroenterol Hepatol*. 2004.
45. Arnanz González I, Martínez del Valle M, Recio García S, Blasco Redondo R, Benedito Pérez de Inestrosa T, Sanz Almazón M. Las escalas en la COVID-19 persistente. *Medicina General y de Familia [Internet]*. 20 de abril de 2021;10(2):79-84.
46. Barilaite E, Watson H, Hocaoglu MB. Understanding Patient-Reported Outcome Measures Used in Adult Survivors Experiencing Long-Term Effects After COVID-19 Infection: A Rapid Review. *J Patient Cent Res Rev*. 2 de abril de 2024;11(1):36-50.
47. Vannini L, Laynez-Carnicero A, Bobis-Alvarez C, Figueroa-Mora A, Poncela-Mireles J, Hernandez FG. Accuracy of quality of life questionnaire as a diagnostic tool for SARS-CoV-2 pulmonary sequelae. *Med Clin (Barc)*. octubre de 2022;159(7):330-3.
48. O’Kelly B, Vidal L, Avramovic G, Broughan J, Connolly SP, Cotter AG, et al. Assessing the impact of COVID-19 at 1-year using the SF-12 questionnaire: Data from the Anticipate longitudinal cohort study. *International Journal of Infectious Diseases*. mayo de 2022;118:236-43.
49. Gizzas B, Trommer S, Schübler N, Rodewald A, Besteher B, Bleidorn J, et al. Post-COVID-19 condition is not only a question of persistent symptoms: structured screening including health-related quality of life reveals two separate clusters of post-COVID. *Infection*. 1 de abril de 2023;51(2):365-77.
50. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG). Encuesta de síntomas y discapacidad producida por los mismos, en los afectados por COVID persistente. *Colectivo de pacientes Long Covid ACTS*. 2020.
51. 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. *J Med Virol*. 1 de enero de 2022;94(1):253-62.
52. Cutler D. *The Economic Cost of Long COVID: An Update*. Harvard University. 2022.

53. Ibáñez M. España se queda atrás al no reconocer el long covid como enfermedad laboral. Redacción Médica. 13 de diciembre de 2024.
54. Alberdi-Iglesias A, López-Izquierdo R, Ortega GJ, Sanz-García A, Del Pozo Vegas C, Delgado Benito JF, et al. Derivation and validation of new prehospital phenotypes for adults with COVID-19. *Emergencias*. 26 de julio de 2024.
55. Di Fusco M, Cappelleri JC, Yehoshua A, Craig KJT, Alvarez MB, Allen KE, et al. Associations between symptom-based long COVID clusters and long-term quality of life, work and daily activities among individuals testing positive for SARS-CoV-2 at a national retail pharmacy. *J Patient Rep Outcomes*. 1 de diciembre de 2024;8(1):122.
56. Ducharme J. Why So Many Long COVID Patients Are Reporting Suicidal Thoughts. *TIME*. 13 de junio de 2022.
57. Evans R, Bland D, Reidinger C. Over-exposed and under-protected: the long-term impact of COVID-19 on doctors. Londres; 2023.
58. Batha E. UK doctors and nurses with long Covid to sue for compensation. *The Irish Times*. 26 de diciembre de 2024;Lojd.
59. Al-Aly Z, Davis H, McCorkell L, Soares L, Wulf-Hanson S, Iwasaki A, et al. Long COVID science, research and policy. *Nat Med*. 9 de agosto de 2024;30(8):2148-64.
60. Wulf Hanson S, Abbafati C, Aerts JG, Al-Aly Z, Ashbaugh C, Ballouz T, et al. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 25 de octubre de 2022;328(16):1604.
61. Rajan S, Khunti K, Alwan N, Steves C, Greenhalgh T, Macdermott N, et al. In the wake of the pandemic Preparing for Long Covid Health Systems And Policy Analysis. 2021.
62. Salvatore Benito A, Valero Zanuy MÁ, Alarza Cano M, Ruiz Alonso A, Alda Bravo I, Rogero Blanco E, et al. Adherence to Mediterranean diet: A comparison of patients with head and neck cancer and healthy population. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 1 de agosto de 2019;66(7):417-24.
63. Mantilla Toloza SC, Gómez-Conesa A. El Cuestionario Internacional de Actividad Física. Un instrumento adecuado en el seguimiento de la actividad física poblacional. *Revista Iberoamericana de Fisioterapia y Kinesiología [Internet]*. enero de 2007;10(1):48-52.
64. Carralero García P, Hoyos Miranda FR, Deblas Sandoval Á, López García M. Calidad del sueño según el Pittsburgh Sleep Quality Index en una muestra de pacientes recibiendo cuidados paliativos. *Medicina Paliativa*. abril de 2013;20(2):44-8.
65. Medscape [Internet]. 2020. Charlson comorbidity Index score (CCI Score).
66. Cassiani-Miranda CA, Cuadros-Cruz AK, Torres-Pinzón H, Scoppetta O, Pinzón-Tarrazona JH, López-Fuentes WY, et al. Validez del Cuestionario de salud del paciente-9 (PHQ-9) para cribado de depresión en adultos usuarios de Atención Primaria en Bucaramanga, Colombia. *Rev Colomb Psiquiatr*. enero de 2021;50(1):11-21.

67. Avellaneda Fernández A, Pérez Martín Á, Izquierdo Martínez M. Síndrome de fatiga crónica. Documento de consenso. *Aten Primaria*. octubre de 2009;41(10):529-31.
68. Duarte RE, Velasco E, Sánchez-Sosa JJ, Reyes-Lagunes LI. Validación psicométrica de la Escala de gravedad de fatiga en médicos residentes mexicanos. *Educación Médica*. enero de 2019;20(1):28-36.
69. Olmedilla Zafra A, Ortega Toro E, Abenza Cano L. Validación de la escala de catastrofismo ante el dolor (Pain Catastrophizing Scale) en deportistas españoles. *Cuadernos de Psicología del Deporte [Internet]*. 19 de junio de 2013;13(1):83-94.
70. 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 (Madr) [Internet]*. octubre de 2022;56(4):337-43.
71. Moisés J, Alsina X, Torralba Y. *Clinic Barcelona*. 2019. Prueba de marcha de 6 minutos.
72. Fischer A, Zhang L, Elbéji A, Wilmes P, Snoeck CJ, Larché J, et al. Trajectories of persisting Covid- 19 symptoms up to 24 months after acute infection: findings from the Predi-Covid cohort study. *BMC Infect Dis*. 25 de abril de 2025;25(1):603.
73. Salmam I, Perreault K, Best KL, Zahouani I, Drouin G, Tittley J, et al. Physical impairments in individuals with Long COVID. *Front Sports Act Living*. 2025;7:1511942.
74. JVK, Koshy JM, S D, Narreddy S, Gowri S M, Rupali P, et al. Prevalence and predictors of long COVID at 1 year in a cohort of hospitalized patients: A multicentric qualitative and quantitative study. *PLoS One*. 2025;20(4):e0320643.
75. Gómez-Eguílaz M, López-Alava S, Ramón-Trapero JL, Castillo-Álvarez F, Gómez Loizaga N, García-Penco C, et al. Focusing on post-COVID syndrome fatigue. *Neurología*. marzo de 2025;40(2):204-15.
76. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. marzo de 2022;101:93-135.
77. Abbas AH, Haji MR, Shimal AA, Kurmasha YH, Al-Janabi AAH, Azeez ZT, et al. A multidisciplinary review of long COVID to address the challenges in diagnosis and updated management guidelines. *Ann Med Surg (Lond)*. abril de 2025;87(4):2105-17.
78. Sadat Larijani M, Ashrafian F, Bagheri Amiri F, Banifazl M, Bavand A, Karami A, et al. Characterization of long COVID-19 manifestations and its associated factors: A prospective cohort study from Iran. *Microb Pathog*. 1 de agosto de 2022;169.
79. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. *LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury*. 2018. Alpha Interferon.
80. Carlini V, Noonan DM, Abdalalem E, Goletti D, Sansone C, Calabrone L, et al. The multifaceted nature of IL-10: regulation, role in immunological homeostasis and its

relevance to cancer, COVID-19 and post-COVID conditions. *Front Immunol.* 8 de junio de 2023;14.

81. Gadani SP, Cronk JC, Norris GT, Kipnis J. IL-4 in the brain: a cytokine to remember. *J Immunol.* 1 de noviembre de 2012;189(9):4213-9.
82. Palacios Y, Ramón-Luing LA, Ruiz A, García-Martínez A, Sánchez-Monciváis A, Barreto-Rodríguez O, et al. COVID-19 patients with high TNF/IFN- $\gamma$  levels show hallmarks of PANoptosis, an inflammatory cell death. *Microbes Infect.* noviembre de 2023;25(8):105179.
83. Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D, Lawrence K, Petersen S, Paice C, et al. A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *J Public Health Med.* junio de 1997;19(2):179-86.

# ANEXOS

## ANEXO 1. DICTAMEN ÉTICO DE APROBACIÓN DEL CEICA PARA LA SEGUNDA COHORTE



Dictamen Favorable

C.I. PI24/508

9 de abril de 2025

CEIC Aragón (CEICA)

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

### CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 09/03/2025, Acta Nº 07/2025 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

**Título: Estudio de biomarcadores de COVID persistente y análisis comparativo de factores clínicos y biomarcadores entre COVID persistente y Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomielitis miálgica**

**Investigadora Principal: Rosa Magallón Botaya, Universidad de Zaragoza**

**Versión protocolo: VERSIÓN 5 07/04/2025**

**Versión documento de información y consentimiento: VERSIÓN 5 07/04/2025**

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007 de investigación biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos elaborados para la obtención del consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización del estudio.

4º. El presente dictamen favorable sólo tendrá **validez hasta la fecha declarada de final del estudio (mayo de 2028)**, la modificación de esta fecha o cualquier otra modificación sustancial de las condiciones y/o metodología respecto de la versión arriba referenciada del protocolo o del documento de información debe presentarse de nuevo a evaluación por el comité.

Lo que firmo en Zaragoza, a fecha de firma electrónica

María González Hinjos

# ANEXO 2. PÓSTER PRESENTADO EN DEMYSTIFYING LONG COVID INTERNATIONAL CONFERENCE 2024



29



## Impact of Pre-existing Conditions on Long-COVID Symptoms: Cognitive Impairment, Fatigue and More

David Lerma-Irureta, Elsa Presa-Cutiérrez, Fátima Méndez-López, Rosa Magallón-Botaya

**BACKGROUND**

Long COVID is associated with a wide array of persistent symptoms, including fatigue, cognitive impairment, and other lingering effects. Pre-existing comorbidities are thought to exacerbate these symptoms. **This study explores the impact of common pre-existing conditions, such as hypertension, asthma, and diabetes, on the severity and duration of Long COVID symptoms, including cognitive impairment and fatigue.**

**METHODOLOGY**

*Cross-sectional analysis*



**170 patients** from the ARALONGCOV study (**85 Long-COVID**, 85 control group)



Pre-existing conditions analyzed in relation to cognitive impairment and fatigue duration.



**Bivariate T-tests and multivariate linear regression models**

**RESULTS**

- Pre-existing asthma was **significantly associated** with increased risk of post-COVID cognitive impairment.
- Pre-existing hypertension and diabetes were **not significantly linked** to cognitive impairment.
- No significant associations were found between pre-existing conditions and fatigue duration.
- The **fatigue model explained 0.9% of the variability** of symptom duration.



Pre-existing Condition	Cognitive Impairment	Fatigue Duration
Asthma	0.0576*	
Hypertension		
Diabetes		0.0090

**DISCUSSION AND CONCLUSION**

- **Pre-existing asthma appears to be a notable predictor of post-COVID cognitive impairment**, likely due to chronic inflammation and reduced oxygenation.
- Chronic inflammation could be compounding the inflammation from COVID-19 and contributing to cognitive decline.
- Asthma's impact on oxygen flow may exacerbate cognitive issues
- **Hypertension and diabetes do not significantly influence cognitive or fatigue outcomes** in Long COVID patients.
- These findings highlight the need for **further research into the biological mechanisms driving cognitive impairment** in asthmatic patients with Long COVID, as well as the **exploration of additional symptoms** to capture the full impact of pre-existing conditions on recovery.

**CONTACT DETAILS**

Elsa Presa-Cutiérrez

[Elsa María Presa Gutiérrez](#)

[dlerma@iisaragon.es](mailto:dlerma@iisaragon.es)

**ACKNOWLEDGEMENTS**





## ANEXO 3. CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN DE RESULTADOS EN LAS XXI JORNADAS ARAGONESAS DE MEDICINA DE FAMILIA Y XXIV CONGRESO NACIONAL DE REAP



SOCIEDAD ARAGONESA DE MEDICINA  
DE FAMILIA Y COMUNITARIA



(REAP)  
Red Española de Atención Primaria

### PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

El comité Científico y organizador de las jornadas **“XXI Jornadas Aragonesas de Medicina de Familia y XXIV Congreso Nacional de REAP”**, celebrado en Huesca el 25 y 26 de abril de 2025, certifican el Resultado de Investigación a modo de **comunicación oral** titulado:

**“ANÁLISIS COMPARATIVO DE LA SINTOMATOLOGÍA EN PACIENTES CON FIBROMIALGIA Y COVID PERSISTENTE.”**

Los **autores** de esta investigación son:

David Lerma Irureta, Elsa Presa Gutierrez, Nina Tricolici Cotet, Maria José Blanco Rodríguez y Rosa Magallón Botaya.

Y para que conste, se expide el presente certificado.

En Zaragoza, a 8 de mayo de 2025.

**Izarbe Galido Serrano**  
Presidenta de SAMFYC

**Rosa Magallón Botaya**  
Presidenta de REAP

## ANEXO 4. DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

### DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA EL PARTICIPANTE

**Título de la investigación:** ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE SINTOMATOLOGÍA PERSISTENTE EN PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19(ESTUDIO ARALONGCOV): ESTUDIO DE CASOS CONTROL.

**Investigador Principal:** Rosa Magallón Botaya Tfno.: 654117493      mail: med000764@gmail.com Centro: C.S Arrabal. Zaragoza

#### 1. Introducción:

Nos dirigimos a usted para solicitar su participación en un proyecto de investigación que estamos realizando desde Atención Primaria de Salud. Su participación es voluntaria, pero es importante para obtener el conocimiento que necesitamos. Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de ética, pero antes de tomar una decisión es necesario que:

- Lea este documento entero
- Entienda la información que contiene el documento
- Haga todas las preguntas que considere necesarias
- Tenga en cuenta que este es un proyecto que se va a desarrollar en todo Aragón y que puede ser necesario su desplazamiento fuera de su lugar de residencia, no percibiendo ninguna compensación por ello.
- Tome una decisión meditada
- Firme el consentimiento informado, si finalmente desea participar.

Si decide participar se le entregará una copia de esta hoja y del documento de consentimiento firmado. Por favor, consérvelo por si lo necesitara en un futuro.

#### 2. ¿Por qué se le pide participar?

Se le solicita su colaboración porque usted ha sido diagnosticado con Covid-19. Puede estar dentro del grupo que todavía tenga sintomatología persistente, grupo intervención o dentro del grupo que no tenga sintomatología persistente, grupo control. En total en el estudio participarán 146 personas de Aragón que han sido diagnosticados como usted de covid-19, de las cuales, 73 personas todavía tienen síntomas persistentes de la enfermedad y otras 73 no tienen sintomatología persistente.

#### 3. ¿Cuál es el objeto de este estudio?

El objetivo general de este estudio es caracterizar sociodemográfica, clínica y biológicamente a los pacientes con Covid-19 que presentan sintomatología persistente frente a los que no la presentan.

#### 4. ¿Qué tengo que hacer si decido participar?

Recuerde que su participación es voluntaria y si decide no participar esto no afectará a su asistencia o a su relación con el investigador y su equipo.

Si decide participar, tendrá que responder a unas preguntas sobre sus hábitos de vida, calidad de vida percibida, y en relación al episodio de covid-19 que sufrió. Se le recogerá una muestra de sangre para recoger marcadores diagnósticos, de respuesta inflamatoria o relacionada con el sistema inmune. Si presenta sintomatología persistente

además, se le preguntará por la relación de síntomas que presenta, su duración e intensidad, su capacidad funcional y estado de ánimo; Además a través del análisis de sangre se descartarán otro tipo de diagnósticos para las personas que están presentando sintomatología persistente. Recogeremos de su historia clínica si padece algún otro tipo de patología crónica, y tratamiento farmacológico que está tomando. Esta primera evaluación tendrá una duración de 20-30 minutos. Posteriormente a los 6 y 12 meses se le volverá a citar para volver a administrarle los cuestionarios y realizarle el análisis de sangre. Se le realizarán en total 3 visitas, para lo que se tendrá que desplazar a un centro asistencial que puede ser que no esté cerca de su lugar de residencia, para este desplazamiento no habrá compensación económica.

Para recoger estos datos (tanto las preguntas y cuestionarios como el análisis de sangre), se le citará en el Centro de Salud Arrabal (si reside en Zaragoza), en el Centro de Salud Perpetuo Socorro (si reside en Hueca) y Teruel Centro (si reside en Teruel).

#### **5. ¿Qué riesgos o molestias supone?**

Tanto por la evaluación como por la extracción de sangre que se va a hacer en este estudio, usted no tiene ningún riesgo ni debería tener ninguna molestia. Los cuestionarios que se van a utilizar no implican ninguna prueba invasiva ni dolorosa, son cuestionarios ampliamente utilizados en investigación y en la práctica clínica. Tanto la evaluación como la extracción la realizará personal cualificado.

La única molestia que puede tener es la propia de la extracción de sangre, que es un pequeño pinchazo y un leve sangrado posterior. Si usted tiene o ha tenido problema cuando le han sacado sangre alguna vez, debe indicarlo al investigador principal.

#### **6. ¿Obtendré algún beneficio por mi participación?**

Al tratarse de un estudio de investigación orientado a generar conocimiento no es probable que obtenga ningún beneficio por su participación si bien usted contribuirá al avance científico y al beneficio social. Usted no recibirá ninguna compensación económica por su participación.

#### **7. ¿Cómo se van a tratar mis datos personales?**

Información básica sobre protección de datos.

*Responsable* del tratamiento: Rosa Magallon Batalla

*Finalidad*: Sus datos personales serán tratados exclusivamente para el trabajo de investigación a los que hace referencia este documento.

*Legitimación*: El tratamiento de los datos de este estudio queda legitimado por su consentimiento a participar.

*Destinatarios*: No se cederán datos a terceros salvo obligación legal.

*Derechos*: Podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, supresión y portabilidad de sus datos, de limitación y oposición a su tratamiento, de conformidad con lo dispuesto en el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD 2016/679) ante el investigador principal del proyecto, pudiendo obtener información al respecto dirigiendo un correo electrónico a la dirección [dpd@salud.aragon.es](mailto:dpd@salud.aragon.es).

Podrá consultar información adicional y detallada en el Registro de Actividades de Tratamiento del Gobierno de Aragón, en el siguiente enlace: [https://aplicaciones.aragon.es/notif\\_lopd\\_pub/details.action?fileId=731](https://aplicaciones.aragon.es/notif_lopd_pub/details.action?fileId=731)

Así mismo, en cumplimiento del dispuesto en el RGPD, se informa que, si así lo desea, podrá acudir a la Agencia de

Protección de Datos (<https://www.aepd.es>) para presentar una reclamación cuando considere que no se hayan atendido debidamente sus derechos.

El tratamiento de sus datos personales se realizará utilizando técnicas para mantener su anonimato mediante el uso de códigos aleatorios, con el fin de que su identidad personal quede completamente oculta durante el proceso de investigación.

A partir de los resultados del trabajo de investigación, se podrán elaborar comunicaciones científicas para ser presentadas en congresos o revistas científicas, pero se harán siempre con datos agrupados y nunca se divulgará nada que le pueda identificar.

#### **8. ¿Cómo se van a tratar mis muestras biológicas?**

Como ya le hemos explicado en el apartado 4, dentro de este estudio vamos a recoger una muestra biológica de sangre. Dicha muestra será analizada en el laboratorio de referencia de los centros de salud anteriormente mencionados) y se estudiarán parámetros bioquímicos, hematológicos, de inflamación y relacionados con el sistema inmune (las defensas del organismo).

Una vez terminado el proyecto, si lo desea sus muestras o el material sobrante, se incluirán en el biobanco del Sistema de Salud de Aragón para un posterior uso de las muestras en otros proyectos de investigación, en cualquier caso, que usted no lo desee sus muestras se destruirán.

#### **9. ¿Quién financia el estudio?**

Este proyecto se financia con fondos procedentes del Grupo de Investigación de Atención Primaria de la DGA, del Instituto Carlos III, del IIS Aragón y de la asociación de pacientes de COVID Persistente.

#### **10. ¿Se me informará de los resultados del estudio?**

Usted tiene derecho a conocer los resultados del presente estudio, tanto los resultados generales como los derivados de sus datos específicos. También tiene derecho a no conocer dichos resultados si así lo desea. Por este motivo en el documento de consentimiento informado le preguntaremos qué opción prefiere. En caso de que desee conocer los resultados, el investigador le hará llegar los resultados.

En ocasiones al realizar un proyecto de investigación se encuentran hallazgos inesperados que pueden ser relevantes para la salud del participante. En el caso de que esto ocurra nos pondremos en contacto con usted para que pueda acudir a su médico habitual.

#### **11. ¿Puedo cambiar de opinión?**

Su participación es totalmente voluntaria, puede decidir no participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en su atención sanitaria. Basta con que le manifieste su intención al investigador principal del estudio.

Si usted quisiera retirarse del estudio, puede solicitar la destrucción de sus datos.

#### **12. ¿Qué pasa si me surge alguna duda durante mi participación?**

En la primera página de este documento está recogido el nombre y el teléfono de contacto del investigador responsable del estudio. Puede dirigirse a él en caso de que le surja cualquier duda sobre su participación.

Muchas gracias por su atención, si finalmente desea participar le rogamos que firme el documento de consentimiento que se adjunta.

## ANEXO 5. DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

### DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Título del PROYECTO ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE SINTOMATOLOGÍA PERSISTENTE EN PERSONAS CON DIGANÓSTICO DE COVID-19(ESTUDIO ARALONGCOV): ESTUDIO DE CASOS-CONTROL.**

Yo, ..... (Nombre y apellidos del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio y he recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado con: .....(nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1) cuando quiera
- 2) sin tener que dar explicaciones
- 3) sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

Presto libremente mi consentimiento para participar en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de mis datos conforme se estipula en la hoja de información que se me ha entregado.

Deseo ser informado sobre los resultados del estudio:                    sí      no      (marque lo que proceda).

Doy mi conformidad para que mis datos clínicos sean revisados por personal ajeno al centro, para los fines del estudio, y soy consciente de que este consentimiento es revocable.

Doy mi conformidad para que muestras analíticas sean llevadas al biobanco del Sistema de Salud de Aragón para un posterior uso de las muestras en proyectos de investigación

Puedo recibir una copia firmada de este Consentimiento Informado si así lo deseo.

Firma del participante:

Fecha: .....  
.....

He explicado la naturaleza y el propósito del estudio al paciente mencionado

Firma del Investigador:

Fecha: .....  
.....

ANEXO 6. CUESTIONARIO SF-12 SOBRE CVRS.

1	En general, usted diría que su salud es	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Excelente</li> <li>• Muy buena</li> <li>• Buena</li> <li>• Regular</li> <li>• Mala</li> </ul>
2	Su salud actual, ¿le limita para hacer esfuerzos moderados, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí, me limita mucho</li> <li>• Si, me limita un poco</li> <li>• No, no me limita nada</li> </ul>
3	Su salud actual ¿le limita para subir varios pisos por la escalera?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí, me limita mucho</li> <li>• Si, me limita un poco</li> <li>• No, no me limita nada</li> </ul>
4	Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>
5	Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que dejar de hacer algunas tareas en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>
6	Durante las 4 últimas semanas, ¿hizo menos de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>
7	Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan cuidadosamente como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sí</li> <li>• No</li> </ul>
8	Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nada</li> <li>• Un poco</li> <li>• Regular</li> <li>• Bastante</li> <li>• Mucho</li> </ul>
9	Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siempre</li> <li>• Casi siempre</li> <li>• Algunas veces</li> <li>• Muchas veces</li> <li>• Solo alguna vez</li> <li>• Nunca</li> </ul>
10	Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siempre</li> <li>• Casi siempre</li> <li>• Algunas veces</li> <li>• Muchas veces</li> <li>• Solo alguna vez</li> <li>• Nunca</li> </ul>
11	Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siempre</li> <li>• Casi siempre</li> <li>• Algunas veces</li> <li>• Muchas veces</li> <li>• Solo alguna vez</li> <li>• Nunca</li> </ul>
12	Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Siempre</li> </ul>

**salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?**

- Casi siempre
- Algunas veces
- Muchas veces
- Solo alguna vez
- Nunca

**Nota.** Cuestionario sobre calidad de vida según SF-12. Elaboración propia basada en Jenkinson et al.

## ANEXO 7. TABLA DE ANÁLISIS DE COLINEALIDAD

	EDAD (AÑOS)	PSQI	FSS	PCS	PHQ-9	PCFS
Edad (años)	1	0.073	-0.22	-0.136	-0.062	-0.40
PSQI	0.073	1	0.562	0.435	0.696	0.551
FSS	-0.022	0.562	1	0.493	0.697	0.758
PCS	-0.136	0.435	0.493	1	0.636	0.513
PHQ-9	-0.062	0.696	0.697	0.636	1	0.709
PCFS	-0.040	0.551	0.758	0.513	0.709	1

Nota. Matriz de correlaciones de Pearson entre las variables predictoras incluidas en el análisis de regresión. Se consideran indicios de colinealidad relevante correlaciones > 0.7. Los valores reflejan la fuerza y dirección de la asociación lineal entre pares de variables. Elaboración propia.

# ANEXO 8. DICTAMEN ÉTICO DE APROBACIÓN DEL CEICA DE LA PRIMERA COHORTE



**Informe Dictamen Favorable**

C.P. - C.I. PI21/278  
8 de septiembre de 2021

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

## CERTIFICA

**1º.** Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 08/09/2021, Acta Nº 16/2021 ha evaluado la **modificación relevante** referida al estudio:

**Título: ANÁLISIS DE FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE SINTOMATOLOGÍA PERSISTENTE EN PERSONAS CON DIAGNÓSTICO DE COVID-19(ESTUDIO Aracov): ESTUDIO DE CASOS-CONTROL.**

**Investigadora Principal: Rosa Mª Magallón Botaya**

**Versión protocolo: Versión 2.0. 01/06/2021**

**2º.** Dicha modificación propone:

**Nueva Versión documento de información y consentimiento: Versión 4.0 13/09/2021**

**Cesión de muestras del Biobanco del Sistema de Salud de Aragón: cesión SA21-21**

**3º.** Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuada la utilización de los datos y los documentos elaborados para la obtención del consentimiento.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

**4º.** Por lo que este CEIC, actuando además como Comité de Ética Externo del Biobanco del Sistema de Salud de Aragón, emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización de la modificación y de la cesión de muestras biológicas del Biobanco del Sistema de Salud de Aragón.**

Lo que firmo en Zaragoza  
GONZALEZ HINJOS MARIA - DNI 03857456B  
03857456B  
Firmado digitalmente por GONZALEZ HINJOS MARIA - DNI 03857456B  
Fecha: 2021.09.13 14:22:54 +02'00'  
María González Hinjos  
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

Página 1 de 1

## ANEXO 9. TABLA COMPARATIVA DE CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS EN PACIENTES CON COVID AGUDO Y LC

	COVID AGUDO (N=85)	COVID PERSISTENTE (N=85)	P VALOR
<b>Edad (años). (M ± DE)</b>	48.12 ± 9.709	47.33 ± 10.002	0.603
<b>Sexo N (%)</b>			0.851
<b>Hombre</b>	19 (22.4)	17 (20)	
<b>Mujer</b>	66 (77.6)	68 (80)	
<b>Estado Civil N (%)</b>			0.716
<b>Soltero/a</b>	11 (12.9)	12 (14.1)	
<b>Casado/a o en pareja</b>	64 (75.3)	60 (70.6)	
<b>Separado/a o divorciado/a</b>	8 (9.4)	12 (14.1)	
<b>Viudo/a</b>	2 (2.4)	1 (1.2)	
<b>Tipo de vivienda N (%)</b>			<0.001
<b>Piso sin terraza ni balcón</b>	7 (8.2)	20 (23.5)	
<b>Piso con terraza/balcón practicable</b>	73 (85.9)	55 (64.7)	
<b>Casa sin jardín</b>	1 (1.2)	1 (1.2)	
<b>Casa con jardín</b>	4 (4.7)	9 (10.6)	
<b>Número de convivientes. m (RIC)</b>	3.00 (2.00-4.00)	3.00 (2.00-4.00)	0.176
<b>Convivientes con limitaciones, discapacidad o dependencia N (%)</b>	6 (7.1)	12 (14.1)	0.030
<b>Nivel de estudios N (%)</b>			0.811
<b>Titulado superior universitario</b>	42 (49.4)	44 (51.8)	
<b>Escuela secundaria</b>	38 (44.7)	37 (43.5)	
<b>Escuela primaria</b>	5 (5.9)	3 (3.5)	
<b>Sin estudios</b>	0 (0)	1 (1.2)	
<b>Profesión habitual N (%)</b>			0.080
<b>Estudiante</b>	3 (3.5)	1 (1.2)	
<b>Trabajando por cuenta ajena</b>	48 (56.5)	39 (45.9)	
<b>Trabajando por cuenta propia o autónomo</b>	5 (5.9)	11 (12.9)	
<b>Funcionario / Trabajador servicio público</b>	16 (18.8)	22 (25.9)	
<b>Amo/a de casa</b>	6 (7.1)	1 (1.2)	
<b>Otros</b>	7 (8.2)	11 (12.9)	
<b>Situación laboral actual N (%)</b>			< 0.001
<b>Activo</b>	69 (81.2)	33 (38.8)	
<b>Baja laboral temporal &gt; 3 meses</b>	2 (2.4)	39 (45.9)	
<b>Paro con subsidio</b>	0 (0)	2 (2.4)	
<b>Paro sin subsidio</b>	3 (3.5)	1 (1.2)	
<b>Incapacidad permanente</b>	1 (1.2)	2 (2.4)	
<b>Jubilado/a</b>	6 (7.1)	5 (5.9)	
<b>Otra</b>	4 (4.7)	3 (3.5)	

Nota. Análisis comparativo de las variables sociodemográficas entre ambos grupos. Se refleja la frecuencia absoluta (N), el porcentaje dentro del grupo caso/control (%) en variables cualitativas, y la media (M) y desviación estándar (DE) o bien la mediana (m) y el rango intercuartílico (RIC) en cuantitativas. Se reflejan los valores de p, considerando significativo p < 0,05. Elaboración propia.

ANEXO 10. TABLA COMPARATIVA DE VARIABLES DE ESTILOS DE VIDA Y ENFERMEDAD ENTRE PACIENTES CON COVID AGUDO Y LC

	COVID AGUDO (N=85)	COVID PERSISTENTE (N=85)	P VALOR
<b>Adherencia a la dieta mediterránea N (%)</b>	38 (44.7)	28 (32.9)	0.156
<b>Cambios en la dieta post-COVID N (%)</b>			<b>&lt; 0.001</b>
Ha empeorado mucho	1 (1.2)	6 (7.1)	
Ha empeorado un poco	1 (1.2)	10 (11.8)	
Se ha mantenido	76 (89.4)	47 (55.3)	
Ha mejorado un poco	5 (5.9)	13 (15.3)	
Ha mejorado mucho	2 (2.4)	9 (10.6)	
<b>Consumo de alcohol N (%)</b>			<b>0.034</b>
Nunca	18 (21.2)	33 (38.8)	
1 o menos/mes	22 (25.9)	24 (28.2)	
2-4/mes	30 (35.3)	15 (17.6)	
2-3/semana	12 (14.1)	9 (10.6)	
4 o más/semana	3 (3.5)	4 (4.7)	
<b>Consumo de tabaco N (%)</b>			0.052
Nunca	51 (60)	44 (51.8)	
Sí, regularmente	12 (14.1)	6 (7.1)	
Exfumador/a 0-1 año	0 (0)	2 (2.4)	
Exfumador/a 1-5 años	1 (1.2)	6 (7.1)	
Exfumador/a > 5 años	21 (24.7)	27 (31.8)	
<b>Número de fármacos prescritos consumidos diariamente. m (RIC)</b>	0.00 (0.00-2.00)	2 (1.00-4.00)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Número de fármacos prescritos post-COVID. m (RIC)</b>	0 (0.00-0.00)	3.00 (1.00-4.00)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Presencia de comorbilidades pre-COVID N (%)</b>	49 (57.6)	69 (81.2)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Presencia de comorbilidades post-COVID N (%)</b>	51 (60)	75 (88.2)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Vacunación N (%)</b>			<b>&lt; 0.001</b>
No	8 (9.4)	12 (12.1)	
1 dosis	13 (12.3)	54 (63.5)	
2 dosis	45 (52.9)	19 (22.4)	
3 dosis	19 (22.4)	0 (0)	
<b>Intensidad de fase aguda de COVID N (%)</b>			<b>&lt; 0.001</b>
Asintomático	14 (16.5)	3 (3.5)	
Leve	39 (45.9)	15 (17.6)	
Moderado sin hospitalización	27 (31.8)	52 (61.2)	
Moderado con hospitalización	4 (4.7)	15 (17.6)	
Grave/Crítico (UCI)	1 (1.2)	0 (0)	
<b>Neumonía por COVID N (%)</b>	3 (3.53)	13 (15.29)	<b>0.016</b>
<b>Baja laboral por COVID-19 N (%)</b>	55 (64.7)	73 (85.9)	<b>0.001</b>
<b>Meses en baja laboral por COVID-19. m (RIC)</b>	0.50 (0.00-1.00)	5.00 (1.00-10.00)	<b>&lt; 0.001</b>

Nota. Análisis comparativo de las variables relacionadas a los estilos de vida y la fase aguda del COVID. En las variables cualitativas se refleja la frecuencia absoluta (N), el porcentaje dentro del grupo caso/control (%), y en variables cuantitativas la mediana (m) y el rango intercuartílico (RIC). Se reflejan los valores de p, considerando significativo un valor de p < 0,05. Elaboración propia.

ANEXO 11. TABLA DE FRECUENCIAS DE LA SINTOMATOLOGÍA PERSISTENTE EN EL GRUPO LC

SÍNTOMAS PERSISTENTES N (%)	COVID PERSISTENTE (N=85)
<b>Síntomas cognitivos</b>	64 (73.3)
<b>Tipo de problema cognitivo</b>	
Ninguno	8 (9.4)
Niebla mental	2 (2.4)
Problemas de atención	3 (3.5)
Pérdida de memoria	3 (3.5)
Niebla mental + Memoria + Atención	67 (78.8)
Desorientación	2 (2.4)
<b>Frecuencia de cognitivos</b>	
Nunca	10 (11.8)
Alguna vez al mes	7 (8.2)
Semanalmente	8 (9.4)
Casi a diario	8 (9,4)
Diario	52 (61.2)
<b>Intensidad de cognitivos</b>	
Ninguno	10 (11.8)
Leve	55 (64.7)
Leve-moderado	10 (11.8)
Moderado	7 (8.2)
Moderado-grave	1 (1.2)
Grave	2 (2.4)
<b>Síntomas neurológicos</b>	48 (56.5)
<b>Tipo de problema neurológico</b>	
No	20 (23.5)
Paresias	20 (23.5)
Paresias + Espasmos	16 (18.8)
Parestesias + Espasmos	7 (8.2)
Parestesias	15 (17.6)
Parestesias + Dolor neurológico	1 (1.2)
Enfermedad neuropática	2 (2.4)
Disartria	1 (1.2)
Dolor neurológico	1 (1.2)
Dolor neurológico + Disautonomía	1 (1.2)
Disautonomía	1 (1.2)
<b>Frecuencia de neurológicos</b>	
Nunca	23 (27.1)
Alguna vez al mes	9 (10.6)
Semanalmente	13 (15.3)
Casi a diario	14 (16.5)
Diario	26 (30.6)
<b>Intensidad de neurológicos</b>	
Ninguno	19 (22.4)
Leve	43 (50.6)

Leve-moderado	6 (7.1)
Moderado	10 (11.8)
Moderado-grave	3 (3.5)
Grave	4 (4.7)
<b>Síntomas cardiológicos</b>	50 (50.8)
<b>Tipo de taquicardia</b>	
Ninguno	26 (30.6)
Palpitaciones sin taquicardia	41 (48.2)
Taquicardias	14 (16.5)
Extrasístoles	1 (1.2)
Bradicardias	3 (3.5)
<b>Frecuencia de taquicardias</b>	
Nunca	28 (32.9)
Alguna vez al mes	8 (9.4)
Semanalmente	14 (16.5)
Casi a diario	11 (12.9)
Diario	24 (28.2)
<b>Intensidad de taquicardias</b>	
Ninguna	29 (34.1)
Leve	46 (54.1)
Leve-moderado	3 (3.5)
Moderado	7 (8.2)
<b>Frecuencia de hipotensión</b>	
Nunca	65 (76.5)
Alguna vez al mes	4 (4.7)
Semanalmente	4 (4.7)
Casi a diario	6 (7.1)
Diario	6 (7.1)
<b>Intensidad de hipotensión</b>	
Ninguno	65 (76.5)
Leve	19 (22.4)
Moderado	1 (1.2)
<b>Síntomas digestivos</b>	43 (50.6)
<b>Tipo de digestivos</b>	
Ninguno	23 (27.1)
Diarrea	13 (15.3)
Dolor gástrico/Cólicos intestinales	7 (8.2)
Molestia no dolorosa	7 (8.2)
Estreñimiento	1 (1.2)
Náuseas/Vómitos	4 (4.7)
Flatulencias	1 (1.2)
H. Pylori	2 (2.4)
Ardor/Acidez/Reflujo	4 (4.7)
Alternancia estreñimiento-diarrea	7 (8.2)
Inapetencia	1 (1.2)
Meteorismo	1 (1.2)

<b>Dolor + Alternancia estreñimiento-diarrea</b>	6 (7.1)
<b>Acidez + Dolor</b>	5 (5.9)
<b>Estreñimiento + Náuseas/Vómitos</b>	3 (3.5)
<b>Frecuencia de digestivos</b>	
<b>Nunca</b>	23 (27.1)
<b>Alguna vez al mes</b>	12 (14.1)
<b>Semanalmente</b>	15 (17.6)
<b>Casi a diario</b>	13 (15.3)
<b>Diario</b>	22 (25.9)
<b>Intensidad de digestivos</b>	
<b>Ninguno</b>	28 (32.9)
<b>Leve</b>	35 (41.2)
<b>Leve-moderado</b>	5 (5.9)
<b>Moderado</b>	13 (15.3)
<b>Moderado-grave</b>	1 (1.2)
<b>Grave</b>	3 (3.5)
<b>Fatiga</b>	71 (83.5)
<b>Frecuencia de fatiga</b>	
<b>Nunca</b>	2 (2.4)
<b>Alguna vez al mes</b>	5 (5.9)
<b>Semanalmente</b>	15 (17.8)
<b>Casi a diario</b>	8 (9.4)
<b>Diario</b>	55 (64.7)
<b>Intensidad de fatiga</b>	
<b>Ninguno</b>	3 (3.5)
<b>Leve</b>	24 (28.2)
<b>Leve-moderado</b>	9 (10.6)
<b>Moderado</b>	31 (36.5)
<b>Moderado-grave</b>	3 (3.5)
<b>Grave</b>	15 (17.5)
<b>Mialgia</b>	55 (64.7)
<b>Localización</b>	
<b>Ninguna</b>	18 (21.2)
<b>Extremidades superiores</b>	4 (4.7)
<b>Generalizadas</b>	63 (74.1)
<b>Frecuencia</b>	
<b>Nunca</b>	18 (21.2)
<b>Alguna vez al mes</b>	8 (9.4)
<b>Semanalmente</b>	11 (12.9)
<b>Casi a diario</b>	7 (8.2)
<b>Diario</b>	41 (48.2)
<b>Intensidad</b>	
<b>Ninguno</b>	19 (22.4)
<b>Leve</b>	19 (22.4)
<b>Leve-moderado</b>	5 (5.9)
<b>Moderado</b>	29 (34.1)

<b>Moderado-grave</b>	6 (7.1)
<b>Grave</b>	7 (8.2)
<b>Cefalea</b>	58 (68.2)
<b>Frecuencia</b>	
<b>Nunca</b>	21 (24.7)
<b>Alguna vez al mes</b>	10 (11.8)
<b>Semanalmente</b>	18 (21.2)
<b>Casi a diario</b>	9 (10.6)
<b>Diario</b>	27 (31.8)
<b>Intensidad</b>	
<b>Ninguno</b>	20 (23.5)
<b>Leve</b>	20 (23.5)
<b>Leve-moderado</b>	7 (8.2)
<b>Moderado</b>	22 (25.9)
<b>Moderado-grave</b>	3 (3.5)
<b>Grave</b>	13 (15.3)
<b>Disnea</b>	60 (70.6)
<b>Frecuencia</b>	
<b>Nunca</b>	17 (20)
<b>Alguna vez al mes</b>	3 (3.5)
<b>Semanalmente</b>	17 (20)
<b>Casi a diario</b>	8 (9.4)
<b>Diario</b>	40 (47.1)
<b>Intensidad</b>	
<b>Ninguno</b>	17 (20)
<b>Leve</b>	26 (30.6)
<b>Leve-moderado</b>	12 (14.1)
<b>Moderado</b>	22 (25.9)
<b>Moderado-grave</b>	2 (2.4)
<b>Grave</b>	6 (7.1)
<b>Alteraciones del sueño</b>	42 (49.4)
<b>Tipo</b>	
<b>Ninguno</b>	40 (47.1)
<b>Insomnio</b>	34 (40)
<b>Despertares nocturnos</b>	7 (8.2)
<b>Pesadillas</b>	2 (2.4)
<b>Exceso de sueño</b>	2 (2.4)
<b>Frecuencia</b>	
<b>Nunca</b>	43 (50.6)
<b>Alguna vez al mes</b>	4 (4.7)
<b>Semanalmente</b>	4 (4.7)
<b>Casi a diario</b>	5 (5.9)
<b>Diario</b>	29 (34.1)
<b>Intensidad</b>	
<b>Ninguno</b>	43 (50.6)
<b>Leve</b>	39 (45.9)

<b>Moderado</b>	2 (2.4)
<b>Moderado-grave</b>	1 (1.2)

**Nota.** Tabla descriptiva de los síntomas persistentes actuales más frecuentes en el grupo de pacientes con COVID persistente. Se presentan las frecuencias absolutas (N) y el porcentaje (%). Elaboración propia.

ANEXO 12. TABLA COMPARATIVA DE VARIABLES DE CALIDAD DE VIDA ENTRE PACIENTES CON COVID AGUDO Y LC

	COVID AGUDO (N=85)	COVID PERSISTENTE (N=85)	P VALOR
<b>Puntuación total SF-12. m (RIC)</b>	73.75 (62.92-77.50)	28.75 (21.25-39.17)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Variación en la calidad de vida post-COVID N (%)</b>			<b>&lt; 0.001</b>
<b>Ha empeorado completamente</b>	0 (0)	3 (3.5)	
<b>Ha empeorado mucho</b>	0 (0)	18 (21.2)	
<b>Ha empeorado bastante</b>	4 (4.7)	46 (54.1)	
<b>Ha empeorado un poco</b>	5 (5.9)	17 (20)	
<b>Se ha mantenido</b>	75 (88.2)	1 (1.2)	
<b>Ha mejorado un poco</b>	1 (1.2)	0 (0)	
<b>PCFS N (%)</b>			<b>&lt; 0.001</b>
<b>Sin limitaciones funcionales</b>	58 (68.2)	1 (1.2)	
<b>Limitación funcional no significativa</b>	7 (8.2)	1 (1.2)	
<b>Limitación funcional leve</b>	7 (8.2)	6 (7.1)	
<b>Limitación funcional moderada</b>	10 (11.8)	20 (23.5)	
<b>Limitación funcional severa</b>	3 (3.5)	57 (67.1)	
<b>Puntuación total PHQ-9. m (RIC)</b>	2.00 (0.00-6.00)	12.00 (7.00-18.00)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Categorías PHQ-9 N (%)</b>			<b>&lt; 0.001***</b>
<b>Mínimo</b>	61 (71.8)	7 (8.2)	
<b>Leve</b>	17 (20)	24 (28.2)	
<b>Moderado</b>	4 (4.7)	23 (27.1)	
<b>Moderado-grave</b>	3 (3.5)	22 (25.9)	
<b>Grave</b>	0 (0)	9 (10.6)	
<b>Cambio en el estado de ánimo post-COVID N (%)</b>			<b>&lt; 0.001</b>
<b>Ha empeorado mucho</b>	4 (4.7)	35 (41.2)	
<b>Ha empeorado un poco</b>	2 (2.4)	16 (18.8)	
<b>Se ha mantenido</b>	74 (87.1)	17 (20)	
<b>Ha mejorado un poco</b>	1 (1.2)	6 (7.1)	
<b>Ha mejorado mucho</b>	4 (4.7)	11 (12.9)	
<b>Categorías IPAQ pre-COVID N (%)</b>			<b>0.007</b>
<b>Baja</b>	8 (9.4)	3 (3.5)	
<b>Moderada</b>	40 (47.1)	26 (30.5)	
<b>Alta</b>	37 (43.5)	56 (65.9)	
<b>Categorías IPAQ post-COVID N (%)</b>			<b>&lt; 0.001</b>
<b>Baja</b>	6 (7.1)	23 (27.1)	
<b>Moderada</b>	43 (50.6)	43 (50.6)	
<b>Alta</b>	36 (42.4)	19 (22.4)	
<b>Variación IPAQ N (%)</b>			<b>&lt; 0.001</b>
<b>Ha empeorado mucho</b>	0 (0)	12 (14.1)	
<b>Ha empeorado un poco</b>	7 (8.2)	38 (44.7)	

<b>Se ha mantenido</b>	72 (84.7)	30 (35.3)	
<b>Ha mejorado un poco</b>	4 (4.7)	5 (5.9)	
<b>Ha mejorado mucho</b>	2 (2.4)	0 (0)	
<b>Test marcha 6 min (metros). m (RIC)</b>	559 (489-609)	480 (405.25-560.25)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Puntuación FSS Krupp. m (RIC)</b>	13.00 (9.00-34.00)	57.00 (48.00-62.00)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Cumple &gt; 4/8 criterios para síndrome de fatiga crónica N (%)</b>	7.1 (6)	86.9 (73)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Puntuación PSQI m (RIC)</b>	6.00 (3.00-11.00)	14.00 (9.00-16.50)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Puntuación catastrofización del dolor. m (RIC)</b>	4.00 (0.00-8.00)	12.00 (8.00-25.00)	<b>&lt; 0.001</b>
<b>Cambio en el dolor post-COVID N (%)</b>			<b>&lt; 0.001</b>
<b>Ha empeorado mucho</b>	4 (4.7)	38 (44.7)	
<b>Ha empeorado un poco</b>	1 (1.2)	2 (2.4)	
<b>Se ha mantenido</b>	75 (88.2)	22 (25.9)	
<b>Ha mejorado un poco</b>	1 (1.2)	12 (14.1)	
<b>Ha mejorado mucho</b>	4 (4.7)	11 (12.9)	

Nota. Análisis comparativo de las variables relacionadas a la calidad de vida entre ambos grupos. En las variables cualitativas se refleja la frecuencia absoluta (N), el porcentaje dentro del grupo caso/control (%). En las variables cuantitativas se refleja la mediana (m) y el rango intercuartílico (RIC). Se reflejan los valores de p. Se considera significativo un valor de  $p < 0,05$ . Elaboración propia.

### ANEXO 13. TABLA DE REGRESIÓN LINEAL SIMPLE

	$\beta$	IC 95%	P VALOR	R <sup>2</sup>
<b>Edad</b>	-0.144	0.501, 0.212	0.426	0.004
<b>Sexo</b>	-1.02	-9.598, 7.557	0.815	0
<b>Comorbilidades post-COVID</b>	-6.461	-7.614, -8.137	< 0.001	0.258
<b>Situación laboral (activa)</b>	21.037	14.636, 27.439	< 0.001	0.201
<b>Número de fármacos consumidos diariamente</b>	-3.896	-5.114, -2.677	< 0.001	0.193
<b>Vacunación</b>	9.82	5.895, 3.744	< 0.001	0.128
<b>Test marcha 6 min (metros)</b>	0.054	0.028, 0.079	< 0.001	0.101
<b>PHQ-9 total</b>	-2.707	-3.015, -2.400	< 0.001	0.644
<b>FSS total</b>	-0.848	-16.636, -0.949	< 0.001	0.624
<b>PSQI total</b>	-2.868	-3.318, -2.418	< 0.001	0.488
<b>Catastrofización del dolor</b>	-1.02	-1.262, -0.778	< 0.001	0.293
<b>PCFS</b>	-10.906	-12.066, -9.747	< 0.001	0.674

Nota. Análisis de regresión lineal simple con el total de SF-12 como variable dependiente. Se presentan los coeficientes no estandarizados ( $\beta$ ), intervalos de confianza al 95% (IC 95%), valores de p y el coeficiente de determinación individual (R<sup>2</sup>) para cada predictor. Las variables fueron analizadas de forma independiente. Se considera significativo un valor de p < 0.05. Elaboración propia.

## ANEXO 14. BIOMARCADORES Y SU INTERPRETACIÓN CLÍNICA

BIOMARCADOR	INTERPRETACIÓN	NIVELES ELEVADOS
<b>IFN-α</b> <b>(Interferón-α)</b> (79)	Proteína implicada en la defensa antiviral (alerta e inhibición de la multiplicación).	Activación inmune que podría estar relacionada con infecciones virales recientes o enfermedades autoinmunes.
<b>IL-10</b> <b>(Interleucina-10)</b> (80)	Modulador de la inflamación, frena respuestas inmunes excesivas.	Mecanismo compensatorio ante una respuesta inflamatoria. Alterado en enfermedades autoinmunes, tumores e infecciones
<b>IL-4</b> <b>(Interleucina-4)</b> (81)	Clave en la activación de la respuesta inmune humoral, facilita la maduración de células T al perfil Th2 que potencia la producción de anticuerpos	Respuesta a reacciones alérgicas e infecciones.
<b>IFN-γ</b> <b>(Interferón-γ)</b> (82)	Activación de inmunidad celular (macrófagos) y mediador antiviral.	Relación con infecciones o procesos autoinmunes (respuesta inmune celular más activa). Indica daño celular.

Nota. Glosario de biomarcadores relevantes para el estudio y su interpretación clínica. Elaboración propia a partir de fuentes citadas.