



PREVALENCIA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y FACTORES ASOCIADOS AL COVID-19 DE LARGA DURACIÓN

PREVALENCE, CLINICAL MANIFESTATIONS, AND ASSOCIATED FACTORS OF LONG COVID-19

Daniel Rojas-Bolivar^{1,a}, Fabiola Huaroto-Ramírez^{1,b}, Maricela Curisínche-Rojas^{1,c}
Diana Gonzales Zurita^{1,a}, Ericson Gutiérrez^{1,2,d}

RESUMEN

Objetivo: El objetivo fue describir la prevalencia, las manifestaciones clínicas y los factores asociados de COVID-19 de larga duración. **Métodos:** Se realizó una búsqueda bibliográfica de revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre COVID-19 de larga duración en MEDLINE (vía PubMed) hasta el siete de abril de 2022. Se encontraron 37 artículos y se incluyeron tres. La calidad de la evidencia fue evaluada a través de los criterios de AMSTAR 2. **Resultados:** La prevalencia reportada de COVID-19 de larga duración fue 43% (IC95%: 39% – 46%). Las principales manifestaciones clínicas fueron debilidad (41% [IC95%: 25% – 59%]), malestar general (33% [IC95%: 15% – 57%]), fatiga (31% [IC95%: 24% – 39%]), alteración en la concentración (26% [IC95%: 21% – 32%]) y sensación de falta de aire (25% [IC95%: 18% – 34%]). **Conclusión:** Los factores asociados a COVID de larga duración incluyeron sexo femenino, severidad de cuadro inicial, edad y presencia de comorbilidades.

Palabras clave: COVID-19, síndrome de COVID-19 post-agudo, COVID-19 de larga duración. (Fuente: DeCS BIREME)

ABSTRACT

Objective: The objective was to describe the prevalence, clinical manifestations, and associated factors of long COVID-19. **Methods:** A bibliographic search of systematic reviews and meta-analyses on long COVID-19 was carried out in MEDLINE (via PubMed) up to April seven th, 2022. 37 articles were found and three were included. **Results:** The quality of the evidence was evaluated through AMSTAR 2 criteria. The reported prevalence of long COVID-19 was 43% (95% CI: 39% – 46%). The main clinical manifestations were weakness (41% [95% CI: 25% - 59%]), malaise (33% [95% CI: 15% - 57%]), fatigue (31% [95% CI: 24% - 39% %]), changes in concentration (26% [95% CI: 21% – 32%]) and shortness of breath (25% [95% CI: 18% – 34%]). **Conclusion:** Factors associated with long COVID-19 include female gender, the severity of initial symptoms, age, and the presence of comorbidities.

Keywords: COVID-19; Post-acute COVID-19 syndrome; Long COVID-19. (Source: MeSH NLM)

¹ Unidad de Análisis y Generación de Evidencias en Salud Pública, Centro Nacional de Salud Pública, Instituto Nacional de Salud, Lima, Perú.

² Instituto de Investigación en Ciencias Biomédicas (INICIB), Universidad Ricardo Palma, Lima, Perú.

^a Médico cirujano

^b Médico especialista en enfermedades infecciosas y tropicales

^c Doctora en Salud Pública, Licenciada en Enfermería

^d Médico especialista en Gestión en Salud

Citar como: Rojas-Bolivar D, Huaroto-Ramírez F, Curisínche-Rojas M, Gonzales Zurita D, Gutiérrez E. Prevalencia, manifestaciones clínicas y factores asociados al COVID-19 de larga duración. Rev Fac Med Hum. 2022;22(3):572-583. doi: 10.25176/RFMH.v22i3.5009

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.pe



INTRODUCCIÓN

El COVID-19 se ha caracterizado por sus manifestaciones clínicas agudas, que incluyen fiebre, tos, disnea y fatiga^(1,2); en el progreso de la enfermedad, aproximadamente el 10% de los pacientes requieren atención por cuidados intensivos⁽³⁾. Si bien es cierto que la mayoría de las personas que contraen el COVID-19 se recuperan totalmente, existe una proporción que reportó persistencia de síntomas a mediano y largo plazo⁽⁴⁻⁶⁾, este cuadro es denominado por algunos investigadores COVID-19 de larga duración (long COVID)^(4,7,8).

A pesar de la existencia de casos de personas con sintomatología persistente luego de la infección por SARS-CoV-2, aún no existen consensos claros sobre la definición del COVID-19 de larga duración. Por una parte, existen investigaciones que evalúan las secuelas del COVID-19^(1,9), mientras que otros la definen como síndrome de COVID-19 post-agudo o PACS, por sus siglas en inglés^(10,11), así como también existe la definición de síndrome post-COVID^(12,13). Tales diferencias tienen como resultado diferentes estimaciones de prevalencia, además de diferentes implicancias clínicas. En tal sentido, la OMS definió el COVID-19 de larga duración como «la enfermedad que contraen personas con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2; normalmente en los tres meses siguientes al inicio de la COVID-19 y con síntomas o efectos que duran al menos dos meses»⁽¹⁴⁾.

Las investigaciones han considerado diferentes definiciones, desenlaces y tiempo de seguimiento, por lo que el estado del conocimiento sobre el COVID-19 de larga duración es aún insuficiente. Nuestro objetivo fue sintetizar la información científica disponible a partir de revisiones sistemáticas, respecto de la prevalencia, manifestaciones clínicas y factores asociados del COVID-19 de larga duración. La información presentada formó parte del informe de síntesis de evidencias elaborado por el Instituto Nacional de Salud a solicitud del Ministerio de Salud del Perú⁽¹⁵⁾.

MÉTODOS

Formulación de pregunta

Se plantearon dos preguntas clínicas: en adultos con antecedente de infección por SARS-CoV-2, ¿cuál es la

prevalencia de COVID-19 de larga duración y frecuencia de síntomas de COVID-19 de larga duración? Y, en adultos con antecedentes de infección por SARS-CoV-2, ¿cuáles son los factores asociados a la presentación de COVID-19 de larga duración?

Búsqueda y selección de la evidencia

La búsqueda bibliográfica se realizó en MEDLINE (vía PubMed), a través de una estrategia de búsqueda que incluyó términos libres y descriptores de lenguaje controlado para COVID-19 de larga duración (Material suplementario uno: estrategia de búsqueda), la búsqueda fue efectuada hasta el siete de abril del 2022.

La selección de los artículos fue realizada de manera individual por los autores, considerando una fase inicial de lectura de títulos y resúmenes a través de la plataforma Rayyan (www.rayyan.ai) y una fase de lectura a texto completo de las publicaciones potencialmente relevantes a fin de determinar su elegibilidad. Los criterios de inclusión fueron:

- 1) revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios de cohorte, caso-control o estudios transversales que reporten resultados para desenlaces de interés, evaluados al menos tres meses desde el inicio de la COVID-19 en personas adultas;
- 2) revisiones publicadas en inglés y español. De identificarse más de una revisión sistemática, se eligió aquella con mejor calidad metodológica. Se excluyeron: 1) revisiones sistemáticas que no hayan realizado evaluación de riesgo de sesgo o de calidad metodológica de los estudios incluidos;
- 2) revisiones sistemáticas enfocadas en determinar la prevalencia de síntomas de un solo órgano o sistema y
- 3) cartas al editor, revisiones narrativas, estudios preclínicos (estudios in vitro o en modelos animales) y artículos de opinión.

Extracción de datos

Los datos fueron extraídos en un formulario estandarizado que incluyó la siguiente información: autor, año de publicación, número de estudios incluidos en la revisión, número de participantes, diseño, lugar, características de la población, desenlaces de prevalencia, factores asociados, herramienta de evaluación de riesgo de sesgo y puntaje AMSTAR 2.

Evaluación de la calidad metodológica y riesgo de sesgo

Se empleó la herramienta AMSTAR 2⁽¹⁶⁾ para evaluar la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas identificadas. La evaluación fue realizada por cuatro autores (FHR, DG, DR, MCR) de manera pareada e independiente y las discrepancias se resolvieron por consenso. El riesgo de sesgo de los estudios incluidos se consideró a partir de las revisiones con mejor puntaje de AMSTAR 2.

RESULTADOS

Se identificaron 37 artículos en la búsqueda

bibliográfica. Tras la lectura de títulos y resúmenes, se seleccionaron 17 artículos para lectura a texto completo. Finalmente, luego de verificar criterios de elegibilidad y aplicar los criterios de AMSTAR 2, se seleccionaron tres revisiones sistemáticas para la síntesis de datos (Figura 1), una de ellas fue revisada por pares y publicada en fecha posterior a la búsqueda, considerándose la información proporcionada por esta última versión⁽⁹⁾. Los artículos excluidos y las razones de exclusión se describen en el material suplementario.

2. Las características principales de las revisiones sistemáticas seleccionadas se resumen en la Tabla 1.

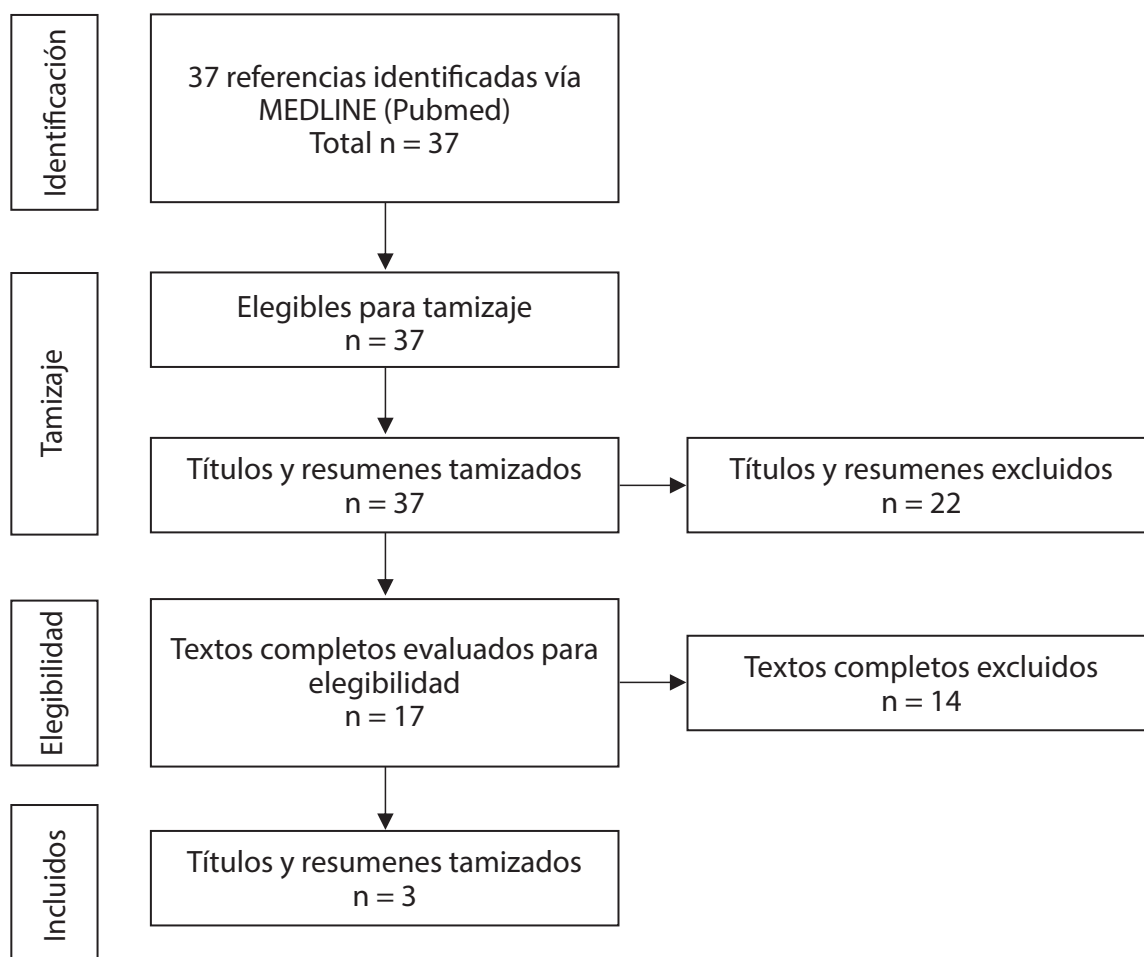


Figura 1. Diagrama PRISMA para la selección de estudios.

Tabla 1. Características de las revisiones sistemáticas seleccionadas.

Autor y año	Nº de estudios / participantes	Diseño	Lugar / Región	Características de la población	Desenlaces de prevalencia reportados	Factores evaluados	Riesgo de sesgo de los estudios	Puntaje AMSTAR 2 de la RS
Chen 2021	50 estudios 1 680 003 personas	- Cohortes prospectivos (n=28) - Cohortes retrospectivos (n=7) - Cohortes bidireccional (n=6) - Transversal (n=9)	- Europa: 22/50 - Norteamérica: 11/50 - Sudamérica: 1/40 - Asia: 13/50 - Internacional: 3/50	- No hospitalizados: 4165 (5 estudios) - Hospitalizados: 67 161 (22 estudios) - 1 608 677 pacientes COVID-19 positivo, independientemente de su condición de hospitalización	Prevalencia en pacientes COVID-19 positivo Prevalencia hospitalizados Prevalencia 90 días Prevalencia síntomas generales: - Fatiga - Disnea - Problemas de sueño - Problemas de memoria	- Sexo - Presencia de asma	- 39 estudios consiguieron puntaje de 6/9 o 7/9 - 1 estudio consiguió 9/9	12/16 2 debilidades críticas Confianza críticamente baja
Michelen 2021	39 estudios 10 951 personas	- Cohorte (n=32) - Transversal (n=6) - Caso-control (n=1)	12 países - Europa: 24/39 - Asia: 9/39	Personas diagnosticadas con COVID-19 con síntomas ≥ 12 semanas,	Prevalencia de signos y síntomas - Sistémicos - Cardiopulmonares - Respiratorios altos - Gastrointestinales	- Sexo - Edad - Severidad del cuadro inicial	- Alto riesgo (n=12) - Moderado riesgo (n=22)	13/16 1 debilidad crítica
			- Estados Unidos: 3/39 - Oriente medio: 3/39	después del inicio de COVID-19 - Edad: 90% sólo adultos - Sexo femenino: 48% - Hospitalización durante COVID-19 agudo: 78%	- Musculoesqueléticos - Neurológicos y Neuromusculares - Psicológico y social - Neurocognitivo - Otros (erupción cutánea, pérdida de cabello, conjuntivitis)	- Presencia de comorbilidades	- Bajo riesgo (n=5)	Confianza baja
Maglietta 2022	20 estudios 13 340 personas	- Cohortes prospectivas (n=8) - Ambidireccional (cohortes, descriptivos n=12)	- Europa: 11/20 - China: 8/20 - Sudamérica: 1/20	- Adultos dados de alta de una hospitalización por COVID-19 con seguimiento prospectivo ≥ 12 semanas - Sexo femenino: 48%	No evaluado	- Sexo - Severidad del cuadro inicial	- Alto riesgo (n=11) - Moderado riesgo (n=9)	13/16 1 debilidad crítica Confianza baja

Características de los estudios

El estudio de Chen et al.⁽⁹⁾ fue una revisión sistemática y metaanálisis que tuvo como objetivo examinar la prevalencia de las secuelas post-agudas del COVID-19 alrededor del mundo⁽⁹⁾. Las bases de datos consultadas fueron PubMed, Embase e iSearch para estudios sin evaluación por pares (preprints) de medRxiv, bioRxiv, Social Science Research Network SSRN) y otros (búsqueda realizada el cinco de julio de 2021, con extensión al 13 de marzo del 2022). Se seleccionaron los estudios en inglés que evaluaron el COVID-19 prolongado, definido como las dolencias que persisten al menos 28 días después del diagnóstico o la (recuperación de la infección por SARS-CoV-2. Los desenlaces evaluados fueron prevalencia, factores de

riesgo, duración o síntomas asociados.

La búsqueda identificó 5 125 estudios y fueron incluidos 40 para la síntesis cualitativa y 33 para el metaanálisis (número de participantes: 886 388). Los estudios seleccionados fueron de tipo cohortes prospectivos (n = 23), cohortes retrospectivos (n = 6), cohortes bidireccionales (n = 3) y estudios transversales (n=8).

La evaluación del riesgo de sesgo se realizó con la herramienta del Instituto Joanna Briggs para estudios con resultados de prevalencia, para lo cual sumaron el total de respuestas catalogadas como “Si” respecto a 9 preguntas de la herramienta (puntaje de cero a nueve) donde se evalúan aspectos como la representatividad de la población incluida (marco muestral, muestreo

el tamaño de la muestra, la descripción de la población y el entorno, los métodos para evaluar la condición de estudio, el análisis estadístico y el porcentaje de respuesta de los participantes⁽¹⁷⁾. Después de la actualización de la búsqueda al 13 de marzo del 2022, se incluyeron diez estudios adicionales para la síntesis cualitativa, de los cuales ocho se incluyeron en el metaanálisis. Los estudios seleccionados fueron de tipo cohortes prospectivos (n = 5), cohortes retrospectivos (n = 1), cohortes bidireccionales (n = 3) y estudios transversales (n = 1).

El número total de participantes luego de la nueva búsqueda sistemática fue 1 680 003. Las características de los participantes fueron: participantes no hospitalizados (4165 de 5 estudios), hospitalizados (67 161 de 22 estudios) y cualquier paciente COVID-19 positivo, independientemente de su estado de hospitalización (1 608 677 de 23 estudios). De acuerdo con la evaluación del riesgo de sesgo con la herramienta del Instituto Joanna Briggs, las limitaciones metodológicas más frecuentemente fueron: el muestreo no fue adecuado (16 de 50 estudios), no se usó un método válido para la identificación de la condición de estudio (15 de 50 estudios), el marco muestral no fue apropiado para abordar a la población objetivo siete de 50 estudios) y el análisis de datos no se realizó con una cobertura suficiente de la muestra identificada (siete de 50 estudios).

El estudio de Michelen et al.⁽⁸⁾ tuvo como objetivo sintetizar la evidencia sobre las características del COVID-19 de larga duración⁽⁸⁾. El diseño del estudio fue de tipo revisión sistemática viva (living systematic review). Los autores realizaron la búsqueda sistemática en las bases de datos MEDLINE, CINAHL, Global Health (Ovid), WHO Global Research on COVID-19, LitCOVID y Google Académico (periodo de búsqueda del uno de enero de 2002 hasta 17 de marzo de 2021). Los desenlaces evaluados fueron la prevalencia de signos y síntomas y factores asociados. Se seleccionaron un total de 39 estudios (estudios de cohorte: 32; estudios transversales: seis; estudios casos y controles: uno).

El número total de participantes fueron 10 951 (48% de mujeres) de 12 países. El principal hallazgo fue la estimación de la prevalencia de los síntomas de COVID prolongado, además se realizó una síntesis cualitativa

sobre diagnóstico por imágenes (13 de 39; los métodos diagnósticos incluyeron tomografías, ecografías e inteligencia artificial) y pruebas funcionales (diez de 39; los métodos incluyeron espirometría, capacidad de difusión, volumen pulmonar y pruebas de ejercicio). El riesgo de sesgo fue evaluado con el instrumento desarrollado por Hoy et al.⁽¹⁸⁾, que es una herramienta validada para la evaluación de sesgos en estudios de prevalencia. Los estudios presentaron bajo riesgo de sesgo (4/39), moderado riesgo (23/39) y alto riesgo (12/39). Los dominios que presentaron más estudios con alto riesgo de sesgo fueron: 1) representación de la población nacional (21 de 39 estudios), 2) marco muestral verdadero o representación cercana de la población objetivo (24 de 39) y 3) selección aleatoria usada para la selección de la muestra (32 de 39 estudios).

El estudio de Maglietta et al.⁽¹²⁾ tuvo como objetivo identificar, en pacientes que habían sido hospitalizados por COVID-19, qué factores ya presentes o emergentes durante la hospitalización, se asociaron con un mayor riesgo de presentar síntomas nuevos o persistentes⁽¹²⁾. El diseño del estudio fue una revisión sistemática y realizaron una búsqueda bibliográfica en dos bases de datos (MEDLINE y Web of Science) hasta el 20 de setiembre de 2 021, incluyendo estudios observacionales en idioma inglés, con 12 semanas o más de seguimiento prospectivo. Se estimaron los odds ratio para cada factor evaluado utilizando datos no ajustados. Asimismo, efectuaron un metaanálisis de efectos aleatorios usando el método de Paule y Mandel para la estimación de la varianza entre estudios^(19,20). Los intervalos de confianza para el efecto global de los factores de interés fueron ajustados aplicando el enfoque de Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman (HKSJ), que toma en cuenta la incertidumbre en la varianza de los estimados⁽²¹⁾.

La evaluación del riesgo de sesgo se efectuó mediante la herramienta QUIPS⁽²²⁾. Esta revisión aporta evidencia en base a 20 estudios observacionales y medidas de asociación para los factores sexo y severidad del cuadro inicial respecto a desenlaces como algún síntoma, síntomas respiratorios, síntomas de salud mental y fatiga. La mayoría de los estudios (11 de 20) fueron catalogados como de alto riesgo de sesgo en al menos un dominio de la herramienta QUIPS e incluyeron:

pérdida de participantes durante el seguimiento (diez estudios), la muestra del estudio no fue representativa de la población de interés (cuatro estudios), limitaciones en el análisis estadístico y reporte de los resultados (tres estudios) y factores de confusión potenciales no abordados adecuadamente (un estudio). Los estudios restantes (nueve de 20) tuvieron riesgo de sesgo moderado.

Prevalencia de la COVID-19 de larga duración

De acuerdo con Chen et al.⁽⁹⁾, la prevalencia total del síndrome de COVID-19 post-agudo fue 0,43 (IC95%: 0,39 – 0,46) (I² = 100%; p < 0,001). Los autores estratificaron el análisis según sexo, región, hospitalización y tiempo de seguimiento. Según sexo, la prevalencia de PACS en hombres fue 0,37 (IC95%: 0,24 – 0,51) y en mujeres, 0,49 (IC95%: 0,35 – 0,63); mientras que, según región, la mayor prevalencia fue encontrada en Asia (0,51 [IC95%: 0,37 – 0,65]), seguida de Europa (0,44 [IC95%: 0,32 – 0,56]) y Estados Unidos (0,31 [IC95%: 0,21 – 0,43]); de acuerdo con el antecedente de hospitalización, la prevalencia en pacientes COVID-19 hospitalizados fue 0,54 (IC95%: 0,44 – 0,63), en el grupo de no hospitalizados fue 0,34 (IC95%: 0,25 – 0,36) y en el grupo mezclado entre hospitalizados y no

hospitalizados fue 0,33 (IC95%: 0,29 – 0,37).

De acuerdo con el tiempo de seguimiento, la prevalencia del PACS después de 90 días fue 0,32 (IC95%: 0,14 – 0,57), mientras que la prevalencia después de 120 días fue 0,49 (IC95%: 0,40 – 0,59).

Prevalencia de las manifestaciones clínicas de la COVID-19 de larga duración

De acuerdo con Chen et al.⁽⁹⁾, las manifestaciones clínicas más frecuentes del PACS fueron: fatiga (prevalencia: 0,23 [IC95%: 0,17 – 0,30]), problemas de memoria (0,14 [IC95%: 0,10 – 0,19]), disnea (0,13 [IC95%: 0,11 – 0,15]), insomnio (0,11 [IC95%: 0,05 – 0,23]) y dolor articular (0,10 [IC95%: 0,04 – 0,22]).

Por otro lado, según Michelen et al.⁽⁸⁾, las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron debilidad (prevalencia: 41% [IC95%: 25,43 – 59,01]), malestar general (33% [IC95%: 14,91 – 57,36]), fatiga (31% [IC95%: 23,91 – 39,03]), alteración en la concentración (26% [IC95%: 20,96 – 31,73]) y sensación de falta de aire (25% [IC95%: 17,86 – 33,97]). La lista de signos y síntomas se describen en la Tabla 2.

Tabla 2. Prevalencia de signos y síntomas del COVID-19 de larga duración, según el metaanálisis de Michelen (2021) (continuación).

	Nº estudios	Proporción (IC95%)	Heterogeneidad I ² (%)
Neurológico y neuromuscular			
Dolor de cabeza	11	4,88 (2,30 – 10,06)	94,88
Tremor	3	3,53 (0,30 – 30,63)	89,14
Convulsiones	1	1,33 (0,49 – 2,87)	NA
Bradiquinesia	1	5,19 (2,11 – 10,39)	NA
Disimetría	1	1,48 (0,18 – 5,25)	NA
Atrofia muscular	1	6,67 (3,09 – 12,28)	NA
Alteración del tono muscular	1	4,44 (1,65 – 9,42)	NA
Alteración de la marcha o postura	3	4,20 (2,02 – 8,53)	0
Alteración del gusto	17	13,52 (8,96 – 19,89)	96,75
Alteración de la olfacción	19	15,17 (10,75 – 20,97)	96,2
Alteración de la audición	1	1,11 (0,36 – 2,57)	NA
Alteración de la vista	2	4,78 (3,32 – 6,83)	26,01

	Nº estudios	Proporción (IC95%)	Heterogeneidad I ² (%)
Disartria/dificultad en el habla	1	2,22 (0,46 – 6,36)	NA
Sensación de disminución de la sensibilidad	2	10,90 (6,71 – 17,22)	71,76
Parestesias	2	9,12 (2,21 – 30,87)	93,07
Neuralgia del trigémino	1	3,28 (0,90 – 8,18)	NA
Alteración de los reflejos	1	22,96 (16,17 – 30,98)	NA
Otros	1	14,81 (9,29 – 21,95)	NA
Psicológico y social			
Ansiedad	7	18,73 (8,89 – 35,35)	97,2
Depresión	6	8,06 (4,14 – 15,10)	97,45
Alteración del sueño	9	18,15 (9,61 – 31,63)	93,87
Trastorno de estrés postraumático	6	9,14 (3,66 – 21,04)	96,44
Disforia	3	1,79 (0,00 – 98,74)	97,83
Reducción de la calidad de vida	3	36,76 (18,43 – 59,83)	91,07
Dependencia de cuidados	3	5,89 (0,46 – 45,96)	98,37
Neurocognitivo			
Alteración de la memoria	5	17,94 (5,26 – 46,25)	95,08
Alteración de la concentración	2	25,98 (20,96 – 31,73)	0
Confusión	2	2,71 (1,93 – 3,79)	0
Signos de liberación frontal	1	14,81 (9,29 – 21,95)	NA
Otros	3	17,77 (0,08 – 98,23)	98,68
Otros			
Rash dérmico	4	2,83 (0,95 – 8,16)	80,76
Pérdida de cabello	5	14,34 (5,33 – 33,23)	94,64
Conjuntivitis	1	1,77 (0,77 – 3,47)	NA

Se realizó una estratificación según estado de hospitalización por COVID-19 y se encontró que la prevalencia de las manifestaciones clínicas fueron significativamente mayores en hospitalizados, respecto de no hospitalizados en fatiga (hospitalizado: 37,1% [IC95%: 26,54 – 49,06]; no hospitalizado: 24,60% [IC95%: 20,11 – 29,72]; $p = 0,012$), sensación de falta de aire (hospitalizado: 28,7% [IC95%: 18,48 – 41,64]; no hospitalizado: 13,7% [IC95%: 8,51 – 21,37]; $p = 0,003$),

pérdida de peso (hospitalizado: 37,1% [IC95%: 29,55 – 45,79]; no hospitalizado: 10,8% [IC95%: 8,23 – 14,12]; $p < 0,001$), y alteraciones en la memoria (hospitalizado: 34,8% [IC95%: 23,64 – 47,88]; no hospitalizado: 15,6% [IC95%: 9,64 – 24,32]; $p = 0,001$). La alteración en el olfato fue significativamente mayor en no hospitalizados (hospitalizado: 12,16% [IC95%: 7,96 – 18,10]; no hospitalizado: 22,19% [IC95%: 11,69 – 38,04]; $p = 0,035$).

En ambos estudios, se identificaron limitaciones enfocadas en la heterogeneidad de las investigaciones seleccionadas en aspectos como el diseño, la población, medición de la enfermedad (heterogeneidad en el acceso a pruebas diagnósticas), medición de los desenlaces (autodiagnóstico y diferencias en el acceso a la salud) y periodo de seguimiento. Además, hubo inconsistencias en los términos para describir los síntomas, así como limitaciones en los detalles y estratificación de las comorbilidades preexistentes, la severidad de la COVID-19 y los métodos de tratamiento. Asimismo, la distribución geográfica de los participantes fue otra limitación. Por ejemplo, se identificaron pocos estudios sobre COVID-19 de larga duración en países de ingresos medios o bajos, tampoco se encontraron estudios en pediátrica, ni se realizaron análisis estratificados por

población étnica. Otros factores que pueden afectar la medición de la prevalencia son el tipo de variante predominante; así, la variante Omicron (B.1.1.529) está relacionada con sintomatología leve aguda en población vacunada; además, la selección de artículos en idioma inglés excluye a otros estudios importantes publicados en idiomas distintos.

Factores asociados

La evidencia procedió principalmente de estudios en personas con antecedente de hospitalización por la COVID-19 incluidos en la revisión sistemática de Michelen et al.⁽⁸⁾ y Maglietta et al.⁽¹²⁾. Existió alta heterogeneidad entre los estudios incluidos en las revisiones en vista de las diferentes definiciones operacionales para los factores pronósticos evaluados y los desenlaces de interés (Tabla 3).

Tabla 3. Factores asociados al COVID-19 de larga duración.

Factor	Desenlace	Nº de estudios	OR (Ic95%)	Heterogeneidad I ² (%)
	Algún síntoma	8	OR: 1,52 (1,27 – 1,82)	68%
	Síntomas respiratorios	12	OR: 1,20 (1,00 – 1,45)	65%
	Algún síntoma respiratorio	2	OR: 1,10 (0,83 – 1,47)	63%
Sexo femenino	Tos	3	OR: 0,99 (0,75 – 1,31)	34%
	DLCO<80%	4	OR: 2,28 (0,99 – 5,27)	71%
	Disnea	4	OR: 1,07 (0,70 – 1,65)	87%
	Dificultad para respirar	2	OR: 1,12 (0,73 – 1,71)	63%
	Odinofagia	3	OR: 1,40 (0,94 – 2,07)	0%
	Síntomas de salud mental	7	OR: 1,67 (1,21 – 2,29)	58%
	Ansiedad	3	OR: 1,95 (1,52 – 2,49)	8%
Severidad del cuadro inicial	TEPT	3	OR: 2,78 (0,63 – 12,22)	76%
	Dificultades para dormir	3	OR: 1,26 (0,98 – 1,63)	32,5%
	Otros	3	OR: 1,72 (1,14 – 2,60)	41%
	Fatiga	7	OR: 1,54 (1,32 – 1,79)	49%
	Síntomas respiratorios	9	OR: 1,66 (1,03 – 2,68)	71%
	Tos	2	OR: 1,78 (1,05 – 3,03)	0%
	DLCO<80%	6	OR: 2,05 (1,06 – 3,96)	49%
	Disnea	1	OR: 1,53 (0,66 – 3,54)	NA
Edad	Dificultad para respirar	2	OR: 1,12 (0,73 – 1,71)	63%
	Fatiga	5	OR: 1,23 (0,73 – 2,07)	71%
Edad > 60 años	Disfunción olfatoria	1	OR: 0,42 (0,19 – 0,91)	
Edad	Limitaciones en el estado funcional (grado II a IV en la Escala del estado funcional post-COVID)		OR: 2,60 (1,19 – 5,67)	NA

Factor	Desenlace	Nº de estudios	OR (Ic95%)	Heterogeneidad I ² (%)
Edad ≥ 60 años	Puntajes bajos de Calidad de vida	1	OR: 2,44 (1,33 – 4,47) vs 0-17 años: p=0,003	NA
Edad 50-66 años vs edad menor	Persistencia de síntomas (a los 125 días)	1	vs 18-34 años: p=0,001	
Comorbilidades Diagnóstico psiquiátrico previo	Persistencia de sintomatología depresiva	1	P=0,006	
1 comorbilidad	Disfunción olfatoria	1	OR: 0,39 (0,16–0,91)	
2 comorbilidades≥	Síntomas al seguimiento	1	OR: 0,33 (0,19–0,99) OR: 2,52 (1,58 – 4,02)	
2 comorbilidades Enfermedad cardiovascular (ECV) y diabetes	Anormalidades espirométricas a los 3 meses del alta	1	FEV1 reducido: ECV: 34,2% vs 9,4% Diabetes: 28,9% vs 12% FVC reducido: ECV: 29,7% vs 11%	NA

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

El sexo femenino estuvo asociado con la presencia de algún síntoma de la COVID-19 de larga duración (ocho estudios; OR: 1,52 [IC95%: 1,27 – 1,82]; I2 = 68%), con la presencia de síntomas de salud mental, como ansiedad, trastorno de estrés postraumático, insomnio, entre otros. (siete estudios; OR: 1,67 [IC95%: 1,21 – 2,29]; I2 = 58%), y con la fatiga (siete estudios; OR: 1,54 [IC95%: 1,32 – 1,79]; I2 = 49%). Sin embargo, no se encontró asociación entre sexo femenino y síntomas respiratorios (12 estudios; OR: 1,20 [IC95%: 1,00 – 1,45]; I2 = 65%).

La severidad del cuadro inicial de la COVID-19 estuvo asociado con la persistencia de síntomas respiratorios (nueve estudios; OR: 1,66 [IC95%: 1,03 – 2,68]; I2 = 71%). En el análisis por síntoma, la severidad del cuadro inicial estuvo asociado con la persistencia de tos (dos estudios; OR: 1,78 [IC95%: 1,05 – 3,03]; I2 = 0%) y con la capacidad de difusión de monóxido de carbono (DLCO por sus siglas en inglés) < 80% (seis estudios; OR: 2,05 [IC95%: 1,06 – 3,96]; I2 = 49%). No se encontró asociación estadísticamente significativa con la presencia de fatiga (cinco estudios; OR: 1,23 [IC95%: 0,73 – 2,07]; I2 = 71%).

En la revisión de Michelen et al.⁽⁸⁾ la edad no fue incluida dentro del metaanálisis debido a la alta variabilidad de las definiciones para esta variable y los diferentes

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

Michelen et al.⁽⁸⁾ sintetizaron de manera narrativa la evaluación de la presencia de comorbilidades y su asociación con la persistencia de síntomas de COVID-19 de larga duración. Tener un diagnóstico previo de enfermedad psiquiátrica se asoció significativamente a persistencia de síntomas depresivos (un estudio). Asimismo, tener dos o más comorbilidades fueron factores de riesgo para la persistencia de síntomas durante el seguimiento (un estudio). Un estudio adicional, identificó que la presencia de anomalías espirométricas a los tres meses del alta hospitalaria fue más frecuente entre aquellos con antecedentes de enfermedad cardiovascular y diabetes.

Calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas

La evaluación de la calidad de las revisiones incluidas con AMSTAR2 se presenta en la Tabla 4. Dos de las



revisiones^(8,12) tuvieron una confianza baja debido a la presencia de una debilidad crítica (ítem siete: no se proporcionó la lista de estudios excluidos y justificación de las exclusiones) y la confianza fue muy baja en una

revisión adicional a causa de dos debilidades críticas (ítem dos: ausencia de una declaración explícita de la existencia de un protocolo y el ítem siete ya señalado).

Tabla 4. . Evaluación de la calidad metodológica según AMSTAR 2.

Ítem	Criterios	Michelen 2021	Maglietta a 2022	Chen 2022
1	¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes de PICO? (SI/NO)	SI	SI	SI
2	¿El informe contiene una declaración explícita de que los métodos de revisión se habían establecido antes de la realización de la revisión y justificaba cualquier desviación significativa del protocolo? (SI / SI PARCIAL / NO)	SI	SI	NO
3	¿Los autores explicaron la selección de los diseños de estudios a incluir en la revisión? (SI/NO)	SI	SI	SI
4	¿Los autores utilizaron una estrategia integral de búsqueda de literatura? (SI / SI PARCIAL / NO)	SI	SI PARCIAL	SI PARCIAL
5	¿Los autores realizaron la selección del estudio por duplicado? (SI/NO)	SI	SI	SI
6	¿Los autores realizaron la extracción de datos por duplicado? (SI/NO)	NO	SI	SI
7	¿Los autores proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones? (SI / SI PARCIAL / NO)	NO	NO	NO
8	¿Los autores describieron los estudios incluidos con el detalle adecuado? (SI / SI PARCIAL / NO)	SI	SI PARCIAL	SI
9	¿Los autores utilizaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales que se incluyeron en la revisión? (SI / SI PARCIAL / NO)	SI	SI	SI
10	¿Los autores informaron sobre las fuentes de financiamiento para los estudios incluidos en la revisión? (SI/NO)	NO	NO	NO
11	Si realizaron un meta-análisis, ¿Utilizaron los autores los métodos apropiados para la combinación estadística de los resultados? (SI/ NO/ NO META-ANALISIS)	SI	SI	SI
12	¿Evaluaron los autores el impacto potencial de riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? (SI/ NO/ NO META-ANALISIS)	SI	NO	NO
13	¿Los autores dieron cuenta de riesgo de sesgo en estudios individuales al interpretar / discutir los resultados de la revisión? (SI/ NO)	SI	SI	SI
14	¿Los autores de la revisión proporcionaron una explicación satisfactoria y una discusión sobre cualquier heterogeneidad observada en los resultados de la revisión? (SI/ NO)	SI	SI	SI
15	¿Realizaron los autores una investigación adecuada del sesgo de publicación y discutieron su posible impacto en los resultados de la revisión? (SI/ NO/ NO META-ANALISIS)	SI	SI	SI
16	¿Los autores informaron sobre posibles fuentes de conflicto de interés, incluido el financiamiento que recibieron para realizar la revisión? (SI/ NO)	SI	SI	SI
Puntaje		13/16	13/16	12/16
Número de debilidades críticas		1 (ítem 7)	1 (ítem 7)	2 (ítems 2 y 7)





Ítem	Criterios	Michelen 2021	Magliett a 2022	Chen 2022
Confianza General		Baja	Baja	Críticamente baja

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

CONCLUSIONES

El COVID-19 de larga duración es un problema que persiste a pesar de que los pacientes se recuperen de la infección por SARS-CoV-2. De acuerdo con los hallazgos, la prevalencia es mayor del 40%, las manifestaciones clínicas más frecuentes son debilidad, malestar general, fatiga, alteración en la concentración y falta de aire. Se identificó que el sexo femenino, una mayor severidad del cuadro inicial, el aumento de la edad y la presencia de comorbilidades se asociaron con los síntomas de COVID-19 de larga duración. Tanto en la evaluación de la prevalencia, como en el análisis de los factores asociados, los hallazgos provinieron de

estudios con riesgo de sesgo moderado a alto.

La presente revisión tiene limitaciones a considerar como la restricción a revisiones sistemáticas en idioma español o inglés, la búsqueda estuvo limitada a PubMed y la selección y extracción de datos no se ejecutó de forma pareada. Sin embargo, al considerar los resultados de las revisiones sistemáticas con mejor calidad metodológica, se brinda un panorama de la mejor evidencia disponible hasta este momento sobre esta condición y se ha identificado la necesidad de investigaciones de mejor calidad para una adecuada caracterización de COVID-19 de larga duración e identificación de sus factores de riesgo.

Contribuciones de autoría: Todos los autores participaron en la concepción y diseño del artículo. DRB formuló y ejecutó la estrategia de búsqueda. DRB, FHR, MCR y DGZ realizaron la selección de estudios, extracción de datos y evaluación de la calidad metodológica. DRB redactó el primer borrador del artículo e incorporó sugerencias de los demás autores. FHR, MCR, DGZ y EG participaron en la revisión crítica del manuscrito y proporcionaron sugerencias para su mejora. Todos los autores aprobaron la versión final del artículo.

Conflictos de intereses: Todos los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 25 de mayo, 2022

Aprobado: 02 de julio, 2022

Financiamiento: Instituto Nacional de Salud (INS) del Perú.

Correspondencia: Daniel Rojas-Bolivar.

Dirección: Av. Defensores del Morro 2268, Chorrillos, Lima, Perú.

Teléfono: 51 992789914

Email: drojasb@ins.gob.pe

REFERENCIAS

- Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: A systematic review and meta-analysis. *J Infect* [Internet]. 2020 Jun;80(6):656–65. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163445320301705>
- Docherty AB, Harrison EM, Green CA, Hardwick HE, Pius R, Norman L, et al. Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ* [Internet]. 2020 May 22;m1985. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.m1985>
- Khalili M, Karamouzian M, Nasiri N, Javadi S, Mirzazadeh A, Sharifi H. Epidemiological Characteristics of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2020 Jun 29;148:e130. Available from: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0950268820001430/type/journal_article
- Akbarialiabad H, Tagheri MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar S, et al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection* [Internet]. 2021 Dec 28;49(6):1163–86. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s15010-021-01666-x>
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 9;11(1):16144. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-95565-8>
- 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* [Internet]. 2022 Mar;101:93–135. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889159121006516>
- Cabrera Martimbianco AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2021 Oct 2;75(10):e14357. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33977626/>





8. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: A living systematic review. *BMJ Glob Heal* [Internet]. 2021 Sep 27;6(9):e005427. Available from: <https://gh.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjgh-2021-005427>
9. 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. *J Infect Dis* [Internet]. 2022 Apr 16; Available from: <https://academic.oup.com/jid/advance-article/doi/10.1093/infdis/jiac136/6569364>
10. 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* [Internet]. 2022 Jan 7;94(1):253–62. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jmv.27309>
11. Van Kessel SAM, Olde Hartman TC, Lucassen PLBJ, van Jaarsveld CHM. Post-acute and long-COVID-19 symptoms in patients with mild diseases: a systematic review. *Fam Pract* [Internet]. 2022 Jan 19;39(1):159–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34268556/>
12. Maglietta G, Diodati F, Puntoni M, Lazzarelli S, Marcomini B, Patrizi L, et al. Prognostic Factors for Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med* [Internet]. 2022 Mar 11;11(6):1541. Available from: <https://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&id=L2015920578&from=export>
13. Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021 Jun;36:100899. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34036253/>
14. OMS. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19 [Internet]. OMS. 2021. Available from: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
15. Rojas-Bolivar D, Gonzales-Zurita D, Huaroto-Ramírez F, Curisínche-Rojas M. Prevalencia, manifestaciones clínicas y factores asociados al desarrollo de COVID-19 de larga duración (Nota Técnica COVID-19 No022-2022) [Internet]. Lima, Peru: Instituto Nacional de Salud; 2022. Available from: https://web.ins.gob.pe/sites/default/files/Archivos/authenticated%2C administrator%2C editor/publicaciones/2022-04-28/NT_22_LongCOVID.pdf
16. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* [Internet]. 2017 Sep 21;358:j4008. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.j4008>
17. The Joanna Briggs Institute. The Joanna Briggs Institute Critical Appraisal tools for use in JBI Systematic Reviews: checklist for prevalence studies [Internet]. 2017. Available from: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Prevalence_Studies2017_0.pdf
18. Hoy D, Brooks P, Woolf A, Blyth F, March L, Bain C, et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: Modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol* [Internet]. 2012 Sep;65(9):934–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0895435612000790>
19. Axfors C, Janiaud P, Schmitt AM, van't Hooft J, Smith ER, Haber NA, et al. Association between convalescent plasma treatment and mortality in COVID-19: a collaborative systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021 Dec 20;21(1):1170. Available from: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-021-06829-7>
20. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Bowden J, Knapp G, et al. Methods to estimate the between-study variance and its uncertainty in meta-analysis. *Res Synth Methods* [Internet]. 2016 Mar 2;7(1):55–79. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jrsm.1164>
21. Inthout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2014 Dec 18;14(1):25. Available from: <https://bmcmredsmethodol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2288-14-25>
22. Hayden JA, van der Windt DA, Cartwright JL, Côté P, Bombardier C. Assessing bias in studies of prognostic factors. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 Feb 19;158(4):280–6. Available from: <http://annals.org/article.aspx?doi=10.7326/0003-4819-158-4-201302190-00009>

