

# Caracterización clínico-epidemiológica de los pacientes con COVID persistente en México

Luis Del Carpio-Orantes,<sup>1</sup>\* Daniela Trelles-Hernández, Sergio García-Méndez,<sup>2</sup> Jesús S. Sánchez-Díaz,<sup>3</sup> Andrés Aguilar-Silva<sup>4</sup> y Ener R. López-Vargas

Grupo de Estudio para el Diagnóstico y Tratamiento de COVID-19 en Veracruz, México

## Resumen

**Antecedentes:** El COVID persistente se define como la persistencia de síntomas de COVID-19 después de cuatro semanas de cursar con un cuadro agudo, según la definición más reciente de los Centers for Disease Control and Prevention. Se estima que existen 65 millones de personas afectadas por esta entidad, aunque algunos reportes indican 200 millones. **Objetivo:** Caracterizar a la población afectada por COVID persistente en México. **Material y métodos:** Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que consintieron responder a una encuesta en línea y que cumplieran los criterios de COVID persistente. **Resultados:** Se incluyeron los datos de 203 sujetos. Se identificó que 138 (68.0 %) contestaron ser del sexo femenino, con una media de edad de 41.8 años; 29.6 % presentó enfermedad grave y 70.4 %, enfermedad leve a moderada; 89.7 % había recibido vacunas previas para COVID-19: 6.9 %, una dosis; 31.5 %, dos dosis; y 51.2 %, tres o más dosis. Los principales factores de riesgo fueron diabetes, sobrepeso u obesidad e hipertensión arterial sistémica. El principal síntoma reportado fue fatiga, seguido de otras manifestaciones neuropsiquiátricas. **Conclusión:** Es importante caracterizar a la población para generar protocolos de diagnóstico y tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** COVID persistente. Disautonomías. Fatiga.

## Clinical-epidemiological characterization of patients with long COVID in Mexico

### Abstract

**Background:** Long COVID is defined as the persistence of COVID-19 symptoms four weeks after having undergone acute infection, according to the most recent CDC definition. It is estimated that there are 65 million people affected by this entity, although other figures speak of 200 million. **Objective:** To characterize the population affected by long COVID in Mexico. **Material and methods:** Patients older than 18 years who agreed to answer an online survey and who met the criteria for long COVID were included. **Results:** Data from 203 subjects were included, with 138 (68.0%) being found to be females, and average age to be 41.8 years; 29.6% had severe disease, and 70.4%, mild to moderate disease; 89.7% had received prior COVID-19 vaccination: 6.9% had received one dose; 31.5%, two doses; and 51.2%, three or more doses. The main risk factors were diabetes, overweight or obesity, and hypertension. The most commonly reported symptom was fatigue, followed by other neuropsychiatric manifestations. **Conclusion:** It is important for the population affected by long COVID to be characterized in order to generate diagnostic and treatment protocols.

**KEYWORDS:** Long COVID. Dysautonomia. Fatigue.

#### \*Correspondencia:

Luis Del Carpio-Orantes  
E-mail: neurona23@hotmail.com

Fecha de aceptación: 17-09-2023

Fecha de aceptación: 27-02-2024

DOI: 10.24875/GMM.23000385

Gac Med Mex. 2024;160:144-151

Disponible en PubMed

www.gacetamedicademexico.com

0016-3813/© 2024 Academia Nacional de Medicina de México, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

## Antecedentes

El COVID persistente se define como la persistencia de síntomas de COVID-19 después de cuatro semanas de haber cursado con un cuadro agudo, según la definición más reciente de los Centers for Disease Control and Prevention. Se estima que existen 65 millones de personas afectadas por esta entidad, aunque algunos reportes indican 200 millones de afectados.<sup>1,2</sup>

Según estadísticas mundiales, se calcula que uno de cada 10 enfermos de COVID-19 desarrollará la forma crónica denominada COVID persistente, cuya prevalencia varía de 7.5 a 14 % según diversas series europeas y norteamericanas. Desafortunadamente, en Latinoamérica no se dispone de estadísticas confiables, pero existen algunos esfuerzos de investigación que han intentado caracterizar a las poblaciones afectadas.<sup>3</sup>

En México, la ENSANUT 2022, en la que participaron más de 24 400 individuos, demostró que uno de cada 20 mexicanos padece de síntomas persistentes y 14 % de la población presenta síntomas incapacitantes. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” ha comenzado a indagar cuestiones de senescencia celular propias del COVID persistente, así como una opción terapéutica denominada Fibroquel (colágeno polimerizado tipo I) para el tratamiento del COVID persistente y ha publicado un reporte de las primeras poblaciones de estudio en México.<sup>4-6</sup>

Las principales manifestaciones del COVID persistente son neuropsiquiátricas, desde cuadros de ansiedad, depresión, síndrome confusional, encefalopatía y otras. Además de las comentadas, se han reportado manifestaciones cardiovasculares, con cuadros de disautonomías, taquicardias paroxísticas posturales, hipertensión e hipotensión reactivas, arritmias y miocarditis; de igual forma, se han registrado manifestaciones pulmonares (principalmente tos, disnea y dolor torácico), gastrointestinales (desde gastrocolitis hasta disbiosis) y osteomusculares diversas.<sup>7</sup>

Respecto a la etiopatogenia, diversas teorías buscan explicar la fisiopatología de esta entidad crónica, entre las que destacan las teorías de persistencia y reservorios virales, formación de microtrombos amiloides, disbiosis y disautonomía, entre otras; dado que algunas tienden a ser complementarias, ha surgido una de las primeras propuestas de manejo basado en ellas. Sin embargo, las opciones de

diagnóstico y tratamiento son escasas en México, por lo que el conocimiento de la enfermedad en la población nacional es de vital importancia para el planeamiento de programas enfocados en esta entidad.<sup>8,9</sup>

## Material y métodos

Se incluyen pacientes mayores de 18 años que consintieron responder a una encuesta en línea y que cumplían los criterios de COVID persistente (persistencia de síntomas de COVID-19 cuatro semanas posteriores al cuadro agudo); la encuesta incluye datos demográficos, comorbilidades conocidas, cuántas veces han enfermado de COVID-19, gravedad de los cuadros, estatus de vacunación y síntomas persistentes agrupados por sistemas o aparatos. Para el análisis de datos se emplea estadística descriptiva, análisis estratificado por sexo y análisis de asociación de variables.

## Resultados

### Estadística descriptiva

Se incluyeron los datos de 203 sujetos, 138 (68.0 %) de los cuales contestaron ser del sexo femenino y 65 (32.0 %) del masculino, con una media de edad de  $41.8 \pm 11.3$  años.

Respecto a las características de COVID-19, 66.0 % de los sujetos presentó dos o más episodios de infección por SARS-CoV-2 confirmada por laboratorio, 29.6 % manifestó enfermedad grave y 70.4 %, enfermedad leve a moderada. En relación con la vacunación, 89.7 % fue vacunado contra COVID-19: 6.9 % recibió una dosis; 31.5 %, dos dosis; y 51.2 %, tres o más.

En cuanto a la persistencia de síntomas neurológicos y psiquiátricos, 97.0 % de los pacientes reportó la persistencia de algún síntoma de esta categoría, entre los más frecuentes se identificó fatiga o debilidad (75.9 %), ansiedad o nerviosismo (65.5 %), problemas de la memoria (65.3), cefalea (56.7 %), falta de concentración (55.7 %), depresión o tristeza (55.2 %), mareo o vértigo (37.4 %), parestesias (35.5 %), anosmia (19.7 %), disgeusia (8.4 %), alucinaciones o delirio (4.4 %), convulsiones (2.0 %), pérdida de movilidad de una o más extremidades (2.0 %) e infarto cerebral (0.5 %).

Por otra parte, 82.8 % reportó persistencia de síntomas cardiovasculares: 56.2 % tenía palpaciones, 43.3 % taquicardia, 27.1 % dolor de pecho, 18.7 % hipertensión, 14.8 % hipotensión, 11.8 % edema,

Tabla 1. Análisis estratificado por sexo

Variables	Mujer (n = 138)		Hombre (n = 65)		p
	n	%	n	%	
Edad en años (promedio)	40.1	10.9	45.3	11.4	0.002
Enfermedades previas a COVID-19					
Diabetes	14	10.1	14	21.5	0.048
Sobrepeso u obesidad	54	39.1	37	56.9	0.023
Hipertensión arterial sistémica	17	12.3	16	24.6	0.040
Problemas cardíacos	1	0.7	2	3.1	0.195
Problemas renales	5	3.6	1	1.5	0.413
Problemas gastrointestinales o del hígado	7	5.1	3	4.6	0.888
Asma o bronquitis crónica	8	5.8	1	1.5	0.169
Problemas neurológicos o psiquiátricos	7	5.1	3	4.6	0.888
Enfermedades autoinmunes	8	5.8	2	3.1	0.403
Tumores o cáncer	3	2.2	1	1.5	0.761
Infecciones crónicas	2	1.4	1	1.5	0.961
Hipotiroidismo o hipertiroidismo	9	6.5	3	4.6	0.591
Ninguna, sano antes de COVID-19\	60	43.5	17	26.2	0.020
Antecedentes de COVID-19 confirmado por laboratorio	95	68.8	39	60.0	0.266
Gravedad de los episodios de COVID-19					
Leves a moderados	100	72.5	43	66.2	0.410
Graves	38	27.5	22	33.8	0.410
Vacunación para COVID-19					
Sí la había recibido	122	88.4	60	92.3	0.467
Síntomas neurológicos o psiquiátricos pos-COVID-19					
Cefalea	76	44.9	39	60.0	0.546
Depresión o tristeza	75	54.3	37	56.9	0.764
Ansiedad o nerviosismo	91	65.9	42	64.6	0.875
Falta de concentración	74	53.6	39	60.0	0.450
Fatiga o debilidad	107	77.5	47	72.3	0.482
Problemas de la memoria	89	64.5	44	67.7	0.752
Pérdida persistente del olfato	24	17.4	16	24.6	0.258
Pérdida persistente del gusto	11	8.0	6	9.2	0.789
Sensación de adormecimiento en las extremidades	48	34.8	24	36.9	0.875
Mareo o vértigo	58	42.0	18	27.7	0.062
Convulsiones	3	2.2	1	1.5	0.761
Pérdida de movilidad de una o más extremidades	3	2.2	1	1.5	0.761
Alucinaciones o delirio	5	3.6	4	6.2	0.414
Infarto cerebral	0	0.0	1	1.5	0.144
Persistencia de síntomas neurológicos o psiquiátricos	134	97.1	63	96.6	1.000
Síntomas cardiovasculares pos-COVID-19					
Dolor de pecho	38	27.5	17	39.9	0.867
Palpitaciones	85	61.6	29	44.6	0.033
Taquicardia	66	47.8	43	33.8	0.069
Presión arterial baja	23	16.7	7	10.8	0.298
Presión arterial alta	27	19.6	11	16.9	0.704
Síncope o desmayos	10	7.2	2	3.1	0.240
Hinchazón o retención de líquidos	21	15.4	3	4.6	0.029
Infarto cardíaco	0	0.0	1	1.5	0.144
Arritmias	14	10.1	6	9.2	1.000
Inflamación cardíaca (miocarditis)	9	6.5	1	1.5	0.126
Persistencia de síntomas cardiovasculares	120	87.0	48	73.8	0.028
Síntomas pulmonares pos-COVID-19					
Tos persistente	53	38.4	24	36.9	0.878
Dificultad para respirar	43	31.2	18	27.7	0.743
Dolor torácico al inspirar profundamente	111	19.6	15	23.1	0.581
Baja oxigenación o uso de oxígeno medicinal	3	2.2	4	6.2	0.147

(Continúa)

Tabla 1. Análisis estratificado por sexo (continuación)

Variables	Mujer (n = 138)		Hombre (n = 65)		p
	n	%	n	%	
Flemas o expectoración	45	32.6	19	29.2	0.746
Flema sanguinolenta	3	2.2	1	1.5	0.761
Trombosis o embolismo pulmonar	0	0.0	0	0.0	1.000
Sibilancias o silbido en el pecho	17	12.3	3	4.6	0.086
Persistencia de síntomas pulmonares	102	73.9	43	66.2	0.318
Síntomas gastrointestinales pos-COVID-19					
Problemas para tragar o deglutir	9	6.5	6	9.2	0.567
Gastritis	39	28.3	12	18.5	0.166
Reflujo	36	26.1	16	24.6	0.865
Distensión abdominal	49	35.5	15	23.1	0.105
Diarrea	59	42.8	21	32.3	0.169
Estreñimiento	27	19.6	7	10.8	0.158
Dolor abdominal	65	47.1	22	33.8	0.094
Problemas del hígado o vesícula biliar	35	25.4	12	18.5	0.373
Problemas de páncreas	3	2.2	2	3.1	0.699
Hemorragia por boca o recto	2	1.4	1	1.5	0.961
Persistencia de síntomas gastrointestinales	117	84.8	45	69.2	0.014
Síntomas musculoesqueléticos pos-COVID-19					
Dolor óseo o articular	105	76.1	42	64.6	0.095
Dolor muscular	69	50.0	26	40.0	0.228
Inflamación articular	51	37.0	17	26.2	0.152
Pérdida de fuerza muscular	44	31.9	18	27.7	0.625
Adelgazamiento muscular	34	24.6	18	27.7	0.731
Persistencia de síntomas musculoesqueléticos	125	90.6	53	81.5	0.107
Otros síntomas reportados pos-COVID-19					
Problemas de tiroides	14	10.1	3	4.6	0.185
Problemas sexuales	15	10.9	7	10.8	1.000
Tumores o cáncer	6	4.3	0	0.0	0.088
Infecciones frecuentes	31	22.5	9	13.8	0.187
Lupus u otras enfermedades autoinmunes	18	13.0	2	3.1	0.026
Insuficiencia renal crónica	5	3.6	3	4.6	0.735
Problemas de la piel	47	34.1	10	15.4	0.007
Alopecia o caída de cabello	78	56.5	23	35.4	0.007
Persistencia de prueba COVID-19 positiva	6	4.2	5	7.7	0.334
Trombosis documentada por médico	8	5.8	3	4.6	0.729
Persistencia de otros síntomas pos-COVID-19	127	92.0	38	58.5	0.001

9.9 % arritmias, 5.9 % síncope o desmayos, 4.9 % miocarditis y un sujeto (0.5 %) indicó haber sufrido infarto cardíaco posterior a un episodio de COVID-19.

La persistencia de síntomas pulmonares fue reportada por 71.4 % y entre los más frecuentes se identificaron la tos persistente (37.9 %), la expectoración persistente (31.5 %), disnea (30.0 %), dolor torácico (20.7 %), sibilancias (9.9 %), baja oxigenación o uso de oxígeno medicinal (3.4 %) y hemoptisis (2.0 %).

Respecto a la persistencia de síntomas gastrointestinales, estos fueron informados por 79.8 % de los encuestados: el dolor abdominal fue el síntoma más frecuente (42.9 %), seguido por diarrea (39.4 %), distensión abdominal (31.5 %), reflujo (25.6 %), gastritis (25.1 %), problemas del hígado o vesícula biliar (23.2 %),

estreñimiento (16.7 %), disfagia (7.4 %), problemas de páncreas (2.5 %) y hemorragia por boca o recto (1.5 %).

Los síntomas musculoesqueléticos persistieron en 49.8 % de los sujetos, los más frecuentes fueron artralgias en 72.4 %, mialgias en 46.8 %, inflamación articular en 33.5 %, pérdida de fuerza muscular en 30.5 % y sarcopenia en 25.6 % de los sujetos.

La persistencia de otros síntomas fue declarada por 49.8 %: alopecia en 49.8 %, problemas de la piel en 28.1 %, problemas menstruales en 20.2 %, problemas sexuales en 10.8 %, lupus u otras enfermedades autoinmunes en 9.9 %, tiropatías en 8.4 %, trombosis en 5.4 %, prueba de COVID-19 persistentemente positiva en 5.4 %, insuficiencia renal crónica en 3.9 % y tumores o cáncer en 3.0 %.

**Tabla 2.** Razón de momios de las variables de riesgo para la persistencia de los síntomas neurológicos

Variable	RM	IC	p
Sexo femenino	1.167	0.220-6.178	0.856
Sexo masculino	0.857	0.162-4.539	0.856
Diabetes	0.947	0.110-8.178	0.961
Sobrepeso/obesidad	1.089	0.237-4.992	0.913
Hipertensión arterial sistémica	1.157	0.135-9.935	0.895
Problemas neurológicos o psiquiátricos	0.286	0.031-2.631	0.269
Sano antes de COVID-19	0.448	0.097-2.055	0.448
Ha padecido COVID-19 dos o más veces	1.434	0.312-6.591	0.643
Ha padecido COVID-19 una vez	0.643	0.152-3.206	0.643
Sí estaba vacunado	3.768	0.684-20.766	0.128
No estaba vacunado	0.265	0.048-1.462	0.128
COVID-19 leve a moderado	0.422	0.138-1.286	0.129
COVID-19 grave	2.371	0.778-7.229	0.129

IC: intervalo de confianza; RM: razón de momios.

### Análisis estratificado por sexo

La edad de las mujeres fue significativamente menor en comparación con la de los hombres ( $40.1 \pm 10.9$  años *versus*  $45.3 \pm 11.4$  años,  $p = 0.002$ ).

Las mujeres tuvieron con menor frecuencia diabetes (10.1 % *versus* 21.5 %,  $p = 0.048$ ), sobrepeso u obesidad (39.1 % *versus* 56.9 %,  $p = 0.023$ ) e hipertensión arterial sistémica (12.3 % *versus* 24.6 %,  $p = 0.040$ ). No se encontraron diferencias entre las demás variables de este rubro.

Respecto a las características de COVID-19, no encontramos diferencias entre ambos grupos en la frecuencia con la que habían padecido COVID-19, gravedad de los episodios ni antecedentes de vacunación.

En cuanto a la persistencia de síntomas neuropsiquiátricos, la frecuencia de estos fue semejante en ambos grupos (97.1 % *versus* 96.6 %,  $p = 1.000$ ); sin embargo, existió una tendencia a mayor persistencia de mareo o vértigo en las mujeres en comparación con los hombres (42.0 % *versus* 27.7 %,  $p = 0.062$ ).

Los síntomas cardiovasculares fueron significativamente más persistentes en las mujeres en comparación con los hombres (87.0 % *versus* 73.8 %,  $p = 0.028$ );

**Tabla 3.** Razón de momios de las variables de riesgo para la persistencia de los síntomas cardiovasculares

Variable	RM	IC	p
Sexo femenino	0.443	0.213-0.924	0.030
Sexo masculino	2.255	1.082-4.703	0.030
Diabetes	3.091	0.699-13.661	0.137
Sobrepeso/obesidad	0.779	0.379-1.061	0.497
Hipertensión arterial sistémica	0.174	0.683-8.254	0.174
Problemas gastrointestinales	0.475	0.117-1.934	0.299
Asma	1.739	0.211-14.356	0.607
Problemas neurológicos o psiquiátricos	0.475	0.117-1.934	0.299
Problemas autoinmunes	0.845	0.172-4.155	0.836
Trastornos tiroideos	0.619	0.159-2.409	0.489
Sano antes de COVID-19	1.282	0.600-2.737	0.522
Ha padecido COVID-19 dos o más veces	3.332	1.589-6.986	0.001
Ha padecido COVID-19 una vez	0.300	0.143-0.629	0.001
No estaba vacunado	4.698	0.610-36.197	0.138
Sí estaba vacunado	0.213	0.028-1.640	0.138
COVID-19 leve a moderado	0.334	0.123-0.907	0.031
COVID-19 grave	2.991	1.103-8.114	0.031

IC: intervalo de confianza; RM: razón de momios.

entre estos, las palpitaciones (61.6 % *versus* 44.6 %,  $p = 0.033$ ), el edema (15.4 % *versus* 4.6 %,  $p = 0.029$ ) y la taquicardia (47.8 % *versus* 33.8 %,  $p = 0.069$ ) se identificaron significativamente con más frecuencia en las mujeres. No existieron diferencias en las demás variables cardiovasculares analizadas.

En este análisis, no se encontraron diferencias en cuanto a la persistencia de síntomas pulmonares entre mujeres y hombres (73.9 % *versus* 66.3 %,  $p = 0.318$ ). En el análisis de las variables, tampoco se identificaron diferencias significativas entre ambos grupos.

La persistencia de síntomas gastrointestinales fue significativamente mayor en las mujeres en comparación con los hombres (84.8 % *versus* 69.2 %,  $p = 0.014$ ). Sin embargo, en el análisis de estas variables solo se encontró que el dolor abdominal tuvo tendencia a ser más frecuente en las mujeres (47.1 % *versus* 33.8 %,  $p = 0.094$ ).

**Tabla 4. Razón de momios de las variables de riesgo para la persistencia de los síntomas pulmonares**

Variable	RM	IC	p
Sexo femenino	0.677	0.357-1.281	0.230
Sexo masculino	1.478	0.781-2.799	0.230
Diabetes	6.017	1.380-26.238	0.017
Sobrepeso/obesidad	1.824	0.971-3.427	0.062
Hipertensión arterial sistémica	3.318	1.111-9.906	0.032
Problemas gastrointestinales	0.917	0.229-3.673	0.902
Asma	3.281	0.401-26.832	0.268
Problemas neurológicos o psiquiátricos	0.917	0.229-3.673	0.902
Problemas autoinmunes	1.612	0.332-7.826	0.554
Trastornos tiroideos	0.777	0.225-2.687	0.690
Sano antes de COVID-19	0.674	0.363-1.250	0.210
Ha padecido COVID-19 dos o más veces	2.500	1.336-4.679	0.004
Ha padecido COVID-19 una vez	0.400	0.214-0.749	0.004
No estaba vacunado	0.606	0.237-1.550	0.296
Sí estaba vacunado	1.649	0.645-1.640	0.138
COVID-19 leve a moderado	0.243	0.103-0.575	0.001
COVID-19 grave	4.108	1.740-9.695	0.001

IC: intervalo de confianza; RM: razón de momios.

No se apreciaron diferencias entre mujeres y hombres respecto a la persistencia de síntomas musculoesqueléticos (90.6 % *versus* 81.5 %,  $p = 0.107$ ), entre los cuales las artralgias mostraron tendencia a ser más frecuentes en las mujeres (76.1 % *versus* 64.6 %,  $p = 0.095$ ).

Otros síntomas reportados pos-COVID-19 fueron significativamente más comunes entre las mujeres en comparación con los hombres (92.0 % *versus* 58.5 %,  $p = 0.001$ ), entre los más frecuentes fueron los problemas de la piel (34.1 % *versus* 15.4 %,  $p = 0.007$ ) y la alopecia (56.5 % *versus* 35.4 %,  $p = 0.007$ ), además de la presencia de tumores o neoplasias (4.3 % *versus* 0.0 %,  $p = 0.088$ ) (Tabla 1).

### **Análisis de asociación de variables**

Mediante análisis bivariado para la estimación de la razón de momios (RM) se encontró que para la persistencia de síntomas neurológicos no existieron variables que tuvieran asociaciones de protección o riesgo (Tabla 2).

**Tabla 5. Razón de momios de las variables de riesgo para la persistencia de los síntomas gastrointestinales**

Variable	RM	IC	p
Sexo femenino	0.397	0.197-0.801	0.010
Sexo masculino	2.519	1.248-5.081	0.010
Diabetes	7.883	1.039-59.830	0.046
Sobrepeso/obesidad	2.002	0.969-4.136	0.061
Hipertensión arterial sistémica	1.482	0.535-4.111	0.449
Problemas cardíacos	0.494	0.044-5.583	0.569
Problemas renales	0.488	0.086-2.758	0.416
Asma	0.869	0.174-4.350	0.865
Problemas neurológicos o psiquiátricos	2.323	0.286-18.872	0.430
Problemas autoinmunes	2.323	0.286-18.872	0.430
Infecciones crónicas	0.494	0.044-5.583	0.569
Trastornos tiroideos	1.266	0.267-6.016	0.767
Sano antes del COVID-19	0.575	0.288-1.147	0.116
Ha padecido COVID-19 dos o más veces	2.110	1.052-4.232	0.035
Ha padecido COVID-19 una vez	0.474	0.236-0.950	0.035
No estaba vacunado	2.255	0.57-11.443	0.220
Sí estaba vacunado	0.391	0.087-1.753	0.220
COVID-19 leve a moderado	0.522	0.226-1.209	0.129
COVID-19 grave	1.915	0.827-4.434	0.129

IC: intervalo de confianza; RM: razón de momios.

En cuanto a la persistencia de síntomas cardiovasculares, se identificaron asociaciones de riesgo en las siguientes variables: sexo masculino (RM = 2.255 [1.082-4.703],  $p = 0.030$ ), haber padecido COVID-19 dos o más veces (RM = 3.332 [1.589-6.986],  $p = 0.001$ ), haber padecido COVID-19 grave (RM = 2.991 [1.103-8.114],  $p = 0.031$ ), persistencia de síntomas pulmonares (RM = 14.915 [6.187-35.960],  $p = 0.001$ ), persistencia de síntomas gastrointestinales (RM = 4.096 [1.860-9.019],  $p = 0.001$ ), persistencia de síntomas musculoesqueléticos (RM = 6.221 [2.533-15.279],  $p = 0.001$ ) y persistencia de otro síntomas (RM = 4.728 [2.122-10.534],  $p = 0.001$ ).

Respecto al riesgo para persistencia de síntomas respiratorios, las variables que tuvieron esta asociación fueron el antecedente de diabetes (RM = 6.017 [1.380-26.238],  $p = 0.017$ ), hipertensión (RM = 3.318 [1.111-9.906],  $p = 0.032$ ), haber padecido COVID-19 dos o más veces (RM = 2.500 [1.336-4.679],  $p = 0.004$ ),

**Tabla 6.** Razón de momios de las variables de riesgo para la persistencia de los síntomas musculoesqueléticos

Variable	RM	IC	p
Sexo femenino	0.452	0.194-1.055	0.066
Sexo masculino	2.212	0.948-5.162	0.066
Diabetes	4.235	0.550-32.630	0.166
Sobrepeso/obesidad	1.041	0.448-2.418	0.925
Hipertensión arterial sistémica	2.393	0.536-10.678	0.253
Problemas renales	0.261	0.045-1.507	0.261
Problemas gastrointestinales	0.535	0.107-2.674	0.446
Problemas neurológicos o psiquiátricos	1.263	0.153-10.416	0.828
Problemas autoinmunes	1.263	0.153-10.416	0.828
Infecciones crónicas	0.270	0.024-3.088	0.292
Trastornos tiroideos	1.562	0.193-12.646	0.676
Sano antes de COVID-19	1.105	0.463-2.638	0.822
Ha padecido COVID-19 dos o más veces	4.040	1.682-9.703	0.002
Ha padecido COVID-19 una vez	0.248	0.103-0.594	0.002
No estaba vacunado	1.357	0.296-6.212	0.694
Sí estaba vacunado	0.737	0.161-3.373	0.694
COVID-19 leve a moderado	0.422	0.138-1.286	0.129

IC: intervalo de confianza; RM: razón de momios.

haber padecido COVID-19 grave (RM = 4.108 [1.740-9.695],  $p = 0.001$ ), persistencia de síntomas cardiovasculares (RM = 14.915 [6.187-35.960],  $p = 0.001$ ), persistencia de síntomas gastrointestinales (RM = 3.547 [1.737-11.248],  $p = 0.001$ ), persistencia de síntomas musculoesqueléticos (RM = 4.709 [1.972-11.248],  $p = 0.001$ ) y persistencia de otros síntomas (RM = 3.231 [1.556-6.706],  $p = 0.002$ ).

Para la persistencia de síntomas gastrointestinales, se encontraron asociaciones de riesgo en las siguientes variables: sexo masculino (RM = 2.519 [1.248-5.081],  $p = 0.010$ ), haber padecido COVID-19 dos o más veces (RM = 2.110 [1.052-4.232],  $p = 0.035$ ), persistencia de síntomas cardiovasculares (RM = 4.096 [1.860-9.019],  $p = 0.001$ ), persistencia de síntomas musculoesqueléticos (RM = 10.880 [4.338-27.290],  $p = 0.001$ ) y persistencia de otros síntomas (RM = 6.500 [2.985-14.156],  $p = 0.001$ ).

En cuanto a las variables de riesgo para la persistencia de síntomas musculoesqueléticos, se encontró

antecedente de haber padecido COVID-19 dos o más veces (RM = 4.040 [1.682-9.703],  $p = 0.002$ ), persistencia de síntomas cardiovasculares (RM = 6.221 [2.533-15.279],  $p = 0.001$ ), persistencia de síntomas respiratorios (RM = 4.709 [1.972-11.248],  $p = 0.001$ ), persistencia de síntomas gastrointestinales (RM = 10.880 [4.338-27.290],  $p = 0.001$ ) y la persistencia de otros síntomas (RM = 6.630 [2.719-16.166],  $p = 0.001$ ).

Finalmente, las variables de riesgo para la persistencia de otros síntomas fueron el sexo femenino (RM = 8.203 [3.726-18.061],  $p = 0.001$ ), persistencia de síntomas cardiovasculares (RM = 4.728 [2.122-10.534],  $p = 0.001$ ), persistencia de síntomas respiratorios (RM = 3.231 [1.556-6.706],  $p = 0.001$ ), persistencia de síntomas gastrointestinales (RM = 6.500 [2.985-14.156],  $p = 0.001$ ) y persistencia de síntomas musculoesqueléticos (RM = 6.630 [2.719-16.166],  $p = 0.001$ ), Tablas 3 a 6.

## Discusión

En este estudio, los resultados concuerdan con lo reportado en la bibliografía internacional y nacional, en la cual las manifestaciones neuropsiquiátricas dominan el cuadro clínico, principalmente la fatiga persistente e incapacitante. Destaca, además, que en esta población el sexo femenino parece ser el más afectado por síntomas persistentes de diversa índole; sin embargo, en el análisis de asociación de variables, el sexo masculino se vio más afectado en cuanto a síntomas cardiovasculares y gastrointestinales persistentes, algo no reportado en otras poblaciones estudiadas.<sup>7,10</sup>

Los principales factores de riesgo de esta población están constituidos por la tríada de diabetes *mellitus*, hipertensión arterial sistémica y obesidad, enfermedades de elevada prevalencia en la población mexicana y que favorecen la presentación de COVID-19 y COVID persistente. De igual forma, dichas entidades han sido reportadas como las principales en otros estudios nacionales.<sup>11</sup>

En el presente análisis, no se encontró ninguna asociación de riesgo con el antecedente de vacunación, algo destacable ya que la persistencia de síntomas COVID se ha asociado subjetivamente a la vacunación. Una revisión sistemática que incluyó a más de 614 300 pacientes concluyó que las vacunas pueden tener efecto protector en desarrollar síntomas persistentes. Otro estudio en 47 404 pacientes concluyó que la vacunación se asoció a bajos índices de COVID persistente.<sup>12,13</sup>

En esta población, haber padecido COVID-19 grave y haberlo padecido dos o más veces fueron factores de riesgo para desarrollar COVID persistente, a diferencia de lo reportado en otras latitudes; en un estudio del Reino Unido se registró más riesgo de COVID persistente durante el primer cuadro que durante las reinfecciones.<sup>14</sup>

Finalmente, en la población de estudio se identificaron otras situaciones destacables como la incidencia de enfermedades autoinmunes o desarrollar tumores o cáncer, que afectan más al sexo femenino, situaciones señaladas en otros estudios internacionales y en líneas de investigación actuales.<sup>15,16</sup>

## Conclusión

Es importante caracterizar a cada población afectada de COVID persistente, ya que puede tener particularidades que difieren de las informadas en otras áreas geográficas, lo que obligará a ajustar protocolos diagnósticos y terapéuticos acordes a las características de cada población.

## Agradecimientos

Los autores agradecen al grupo COVID Persistente México, Comunidad Solidaria.

## Conflicto de intereses

Ninguno.

## Financiamiento

Ninguno.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se realizaron experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

## Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no utilizaron ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

## Bibliografía

1. Department of Health and Human Services. National Research Action Plan on Long COVID. Washington, DC, Estados Unidos: Department of Health and Human Services; 2022.
2. The Lancet. Long COVID: 3 years in. *Lancet*. 2023;401(10379):795. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00493-2
3. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(3):133-146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2
4. Bello-Chavolla OY, Fermín-Martínez CA, Fernández-Chirino L, Ramírez-García D, Vargas-Vázquez A, Basile-Alvarez MR, et al. Nationally representative prevalence and determinants of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (long COVID) amongst Mexican adults in 2022. *medRxiv*. 2023 Jul 12. DOI: 10.1101/2023.07.10.23292475
5. Torres-Ruiz J, Lomelín-Gascón J, Lira-Luna J, Vargas-Castro AS, Pérez-Fragoso A, Núñez-Aguirre M, et al. Novel clinical and immunological features associated with persistent post-acute sequelae of COVID-19 after six months of follow-up: a pilot study. *Infect Dis (Lond)*. 2023;55(4):243-254. DOI: 10.1080/23744235.2022.2158217
6. Olivares-Martínez E, Hernández-Ramírez DF, Núñez-Álvarez CA, Chapa-Ibargüen M, Méndez-Flores S, Priego-Ranero A, et al. Polymerized type I collagen down-regulates STAT-1 phosphorylation through engagement to LAIR-1 in M1-macrophages avoiding long COVID. *medRxiv*. 2023 Jul 01. DOI: 10.1101/2023.07.01.23292108
7. Román-Montes CM, Flores-Soto Y, Guaracha-Basañez GA, Tamez-Torres KM, Sifuentes-Osornio J, González-Lara MF, et al. Post-COVID-19 syndrome and quality of life impairment in severe COVID-19 Mexican patients. *Front Public Health*. 2023;11:1155951. DOI: 10.3389/fpubh.2023.1155951
8. Del Carpio-Orantes L. Etiopathogenic theories about long COVID. *World J Virol*. 2023;12(3):204-208. DOI: 10.5501/wjv.v12.i3.204
9. Del Carpio-Orantes L. Propuesta de abordaje diagnóstico del COVID persistente. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2023;61(4):403-405.
10. Poole-Wright K, Guennouni I, Sterry O, Evans RA, Gaughran F, Chalder T. Fatigue outcomes following COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2023;13(4):e063969. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-063969.
11. Núñez I, Gillard J, Fragoso-Saavedra S, Feyaerts D, Islas-Weinstein L, Gallegos-Guzmán AA, et al. Longitudinal clinical phenotyping of post COVID condition in Mexican adults recovering from severe COVID-19: a prospective cohort study. *Front. Med*. 2023;10:1236702. DOI: 10.3389/fmed.2023.1236702
12. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, Alcorn K, Glasziou P. Effect of COVID-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med*. 2023;2(1):e000385. DOI: 10.1136/bmjmed-2022-000385
13. Brannock MD, Chew RF, Preiss AJ, Hadley EC, Redfield S, McMurry JA, et al. Long COVID risk and pre-COVID vaccination in an EHR-based cohort study from the RECOVER program. *Nat Commun*. 2023;14(1):2914. DOI: 10.1038/s41467-023-38388-7
14. Prieto-Alhambra D, Kostka K, Roel E, Trinh N, Delmestri A, Mateu L, et al. The burden of long COVID: a multinational cohort analysis of Spanish and UK data including SARS-CoV-2 infections, reinfections, and matched contemporaneous test negative controls, 15 March 2023. *Research Square*. 2023 Nov 17. DOI: 10.21203/rs.3.rs-2642600/v1
15. Peng K, Li X, Yang D, Chan SCW, Zhou J, Wan EYF, et al. Risk of autoimmune diseases following COVID-19 and the potential protective effect from vaccination: a population-based cohort study. *EClinicalMedicine*. 2023;63:102154. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102154.
16. Saini G, Aneja R. Cancer as a prospective sequela of long COVID-19. *Bioessays*. 2021;43(6):e2000331. doi: 10.1002/bies.202000331. Epub 2021 Apr 29.