



Universidad de Valladolid



PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

TESIS DOCTORAL:

**LAS ALTERACIONES METABÓLICAS Y
FUNCIONALES ASOCIADAS A LA COVID-19**

Presentada por Álvaro Aparisi Sanz para optar al
grado de
Doctor por la Universidad de Valladolid

Dirigida por:
Dr. Ignacio J. Amat Santos
Dr. J. Alberto San Román

“Las alteraciones metabólicas y funcionales asociadas a la COVID-19”

Conflictos de interés:

No existen conflictos de interés respecto a la información presentada en la tesis doctoral.

Fuentes de financiación:

Gerencia Regional de Salud de la Junta de Castilla y León durante el año 2020. GRS COVID 111/A/20 “Impacto del uso de estatinas antes y durante la hospitalización en pacientes con COVID-19”. Cuantía: 8.010 euros. Investigador principal: Álvaro Aparisi Sanz.

Instituto de Salud Carlos III. COV20/00491. “Evolución del perfil inflamatorio y estatus redox en pacientes con COVID-19: ¿Posibles dianas terapéuticas?”. Cuantía: 91.000 euros. Investigador principal: Eduardo Tamayo Gómez.

Sociedad Española de Cardiología durante el año 2020. SEC/FEC-INVCLI 2 “Incidencias de eventos cardiovasculares adversos a medio plazo en pacientes que han superado la COVID-19. Caracterización del daño miocárdico sufrido durante la COVID-19 mediante técnicas de imagen cardiaca avanzada”. Cuantía: 15.000 euros. Investigador principal: Ignacio J. Amat Santos

“In science it often happens that scientists say, 'You know that's a really good argument; my position is mistaken,' and then they would actually change their minds and you never hear that old view from them again. They really do it. It doesn't happen as often as it should, because scientists are human and change is sometimes painful. But it happens every day. I cannot recall the last time something like that happened in politics or religion.”

— Carl Sagan—

AGRADECIMIENTOS

Al escribir estas líneas, me doy cuenta de que el camino de tantos meses y años ha llegado a su fin. Ha sido un camino largo y difícil, pero gratificante. Por ello, quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todo el servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, lugar donde tuve la oportunidad de formarme como cardiólogo.

Quiero expresar mi agradecimiento al Dr. Alberto San Román y al Dr. Ignacio Amat Santos, bajo cuya supervisión se ha efectuado el presente trabajo, y por haber confiado en mí en todo momento. Agradezco a Manuel Carrasco Moraleja por su ayuda y colaboración en el análisis estadístico. También agradezco al Dr. David Andaluz Ojeda y al Dr. Iván Cusácovich por haberme brindado la oportunidad de aprender y crecer como investigador.

Quiero agradecer a mis compañeros de residencia su apoyo y colaboración en el desarrollo de este proyecto. Sin ellos, esto no habría sido posible. Juntos hemos superado los desafíos de este camino y hemos compartido valiosas experiencias y conocimientos.

Quiero destacar también el apoyo y comprensión que he recibido de mi familia durante todo este proceso. Han sido mi constante apoyo y han creído en mí desde el principio. Sus palabras de aliento y comprensión han sido fundamentales para mi motivación y determinación.

Por último, quiero agradecer a todas las personas que han participado en mi investigación, quienes han brindado su tiempo, esfuerzo y conocimientos para el éxito de mi proyecto. Espero que mi trabajo contribuya al avance de la ciencia y beneficie a la sociedad en general.

—*Álvaro Aparisi Sanz*—

ÍNDICE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS	12
LISTADO DE TABLAS	14
LISTADO DE FIGURAS	16
1. RESUMEN	17
1.1 Resumen (español)	18
1.2 Abstract (inglés)	21
2. INTRODUCCIÓN	25
2.1 Introducción y contenido	27
2.2 Clasificación de la infección por SARS-CoV-2	28
2.2.1 Relativa al marco temporal y aparición de los síntomas	29
2.2.2 Relativa a la severidad de los signos y síntomas	29
2.2.3 Relativa a las secuelas crónicas	32
2.3 Fase aguda de la infección por SARS-CoV-2	32
2.3.1 Epidemiología	33
2.3.2 Factores de riesgo	33
2.3.3 Presentación clínica	35
2.3.3.1 Cardiovascular	37
2.3.3.2 Hematológica	38
2.3.3.3 Hepática	38
2.3.3.4 Metabólica	39
2.3.3.5 Neurológica	40
2.3.3.6 Respiratoria	41
2.3.3.7 Renal	42
2.4 Fase crónica de la infección por SARS-CoV-2	43
2.4.1 Epidemiología	45
2.4.2 Factores de riesgo	47
2.4.3 Presentación clínica	48

2.4.3.1 Cardiovascular	48
2.4.3.2 Hematológica	49
2.4.3.3 Hepática	49
2.4.3.4 Metabólica	50
2.4.3.5 Neurológica	50
2.4.3.6 Respiratoria	51
2.4.3.7 Renal	51
3. JUSTIFICACIÓN	53
4. HIPÓTESIS	57
5. OBJETIVOS	61
5.1 Objetivo principal	63
5.2 Objetivo secundario	63
6. MATERIAL Y MÉTODOS	65
6.1 Marco del estudio y diseño	67
6.2 Poblaciones del estudio	67
6.3 Variables analizadas	69
6.4 Definición de las variables	69
6.5 Aspectos metodológicos específicos	74
6.5.1 Análisis hematológico y bioquímico	74
6.5.2 Análisis de las citoquinas y estrés oxidativo	75
6.5.3 Valoración funcional	75
6.6 Análisis estadístico	77
7. RESULTADOS	79
7.1 Artículo 1	81
7.1.1 Análisis descriptivo	81
7.1.2 Análisis descriptivo del perfil hematológico, bioquímico y lipídico	84
7.1.3 Análisis de predictores de mortalidad a los 30 días	87
7.1.4 Análisis multivariante	89

7.2 Artículo 2	90
7.2.1 Análisis descriptivo	90
7.2.2 Análisis de correlación y asociación	91
7.2.3 Comportamiento del perfil lipídico	94
7.2.4 Eventos durante el seguimiento	95
7.3 Artículo 3	97
7.3.1 Análisis descriptivo	98
8. DISCUSIÓN	99
8.1 Anomalías del perfil lipídico de la COVID-19	105
8.2 Anomalías funcionales durante el seguimiento	109
8.3 Implicaciones prácticas en el ámbito asistencial	112
8.4 Limitaciones	114
8.5 Líneas de investigación futuras	115
9. CONCLUSIONES	117
10. BIBLIOGRAFÍA	121
11. RENDIMIENTO CIENTÍFICO	153
11.1 Pósters nacionales	155
11.2 Comunicación nacional	155
11.3 Comunicación internacional	155
11.4 Artículos científicos	155
12. ANEXOS	159

ABREVIATURAS

4-HNE	4-Hydroxynonenal
ABC	Área bajo de la curva
AT	Umbral anaerobio/anerobic threshold
COVID-19	Enfermedad por coronarivirus 2019/Coronavirus disease 2019
DL_{CO}	Difusión de monóxido de carbono
FC	Frecuencia cardiaca
FEV1	Volumen de aire espirado en el primer segundo/ forced expiratory volume in 1 second
FCMT	Frecuencia cardiaca teórica máxima
FRC	Capacidad funcional residual/Functional residual capacity
FVC	Capacidad vital forzada/forced vital capacity
HDL-c	Lipoproteína de alta densidad
HR	Hazard ratio
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleucina
KCCQ	Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire
LDL-c	Lipoproteína de baja densidad
LPO	Peroxidación lipídica/Lipid peroxidation
MDA	Malondialdehído/Malondialdehyde
MET	Equivalente metabólico/metabolic equivalent
NLRP3	NOD-like receptor family pyrin domain-3
NYHA	New York Heart Association
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Odds ratio
PAIS	Síndrome infeccioso post-agudo/Post-acute infectious syndrome

PASC	Secuelas post-agudas de la infección por SARS-CoV-2/ Post-acute sequelae of COVID-19
PET_{CO2}	Presión parcial del CO ₂ medido al final de la espiración
PET_{O2}	Presión parcial del O ₂ medido al final de la espiración
SARS-CoV-2	Severe Acute coronavirus respiratory disease 2
SDRA	Síndrome del distrés respiratorio agudo
SIRS	Respuesta inflamatoria sistémica/systemic inflammatory response syndrome
RER	Cociente respiratorio/Respiratory exchange ratio
RIC	Rango intercuartílico
RR	Riesgo relativo
RT-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa/ reverse transcriptase polymerase chain reaction
RV	Volumen residual/Residual volumen
TLC	Capacidad pulmonar total/Total lung capacity
UCI	Unidad de cuidados intensivos
VC	Capacidad vital/Vital capacity
V_D/V_T	Fracción del espacio muerto
VE	Ventilación por minuto
VE/V_{O2}	Equivalente ventilatorio de O ₂
VE/V_{CO2}	Equivalente ventilatorio de CO ₂
V_{O2}	Consumo de oxígeno
V_{O2}/HR	Pulso de oxígeno
V_T	Volumen tidal/Tidal volumen

LISTADO DE TABLAS

Tabla 1. Definición de Sepsis y Shock séptico.	33
Tabla 2. Resumen de las principales alteraciones observadas durante la fase aguda y crónica de la COVID-19.	36
Tabla 3. Ejemplo de manifestaciones neurológicas reportadas durante la fase aguda de la COVID-19.	41
Tabla 4. Prevalencia de los principales síntomas del síndrome post-COVID en pacientes con historia previa de infección por SARS-CoV-2 según la necesidad de ingreso o no.	46
Tabla 5. Características de las principales lipoproteínas.	70
Tabla 6. Clasificación funcional de la New York Heart Association en base a la severidad de los síntomas y la actividad física.	71
Tabla 7. Clasificación diagnóstica según las variables analizadas en la ergoespirometría para el estudio de la disnea de esfuerzo de causa desconocida.	73
Tabla 8. Perfil demográfico, clínico y tratamiento ambulatorio de los pacientes con diagnóstico definitivo de la COVID-19 clasificados en función de la supervivencia o no a 30-días.	82
Tabla 9. Tratamiento y evolución hospitalaria de los pacientes con diagnóstico definitivo de la COVID-19 clasificados en función de la supervivencia o no a 30-días.	83
Tabla 10. Parámetros hematológicos y bioquímicos de los pacientes con diagnóstico definitivo de la COVID-19 clasificados en función de la supervivencia o no a 30-días.	84
Tabla 11. Evolución del perfil lipídico antes, durante y tras la estancia hospitalaria de los pacientes con diagnóstico definitivo de la COVID-19.	86
Tabla 12. Resultados del análisis multivariado de predictores de mortalidad a todas las causas a 30 días.	89
Tabla 13. Comparación del perfil inflamatorio, oxidativo y lipídico al momento del ingreso.	92
Tabla 14. Análisis de correlación entre las principales variables analizadas.	93
Tabla 15. Resultados del análisis multivariado de regresión de Cox de LPO >1948.17 μ M.	93

Tabla 16. Cambios de los niveles de colesterol total, lipoproteínas y proteína C-reactiva durante el seguimiento en función de los niveles de peroxidación lipídica al ingreso.	95
Tabla 17. Comparación de las características basales y síntomas entre los pacientes con disnea persistente con el resto de la muestra.	99
Tabla 18. Comparación de las variables analíticas entre los pacientes con disnea persistente con el resto de la muestra.	100
Tabla 19. Comparación de las variables ecocardiográficas y de función respiratoria entre los pacientes con disnea persistente con el resto de la muestra.	101
Tabla 20. Comparación de variables de la ergoespirometría entre los pacientes con disnea persistente con el resto de la muestra.	102

LISTADO DE FIGURAS

Figura 1. Principales órganos que son monitorizados en los pacientes con sepsis para cuantificar el grado de disfunción orgánica.	28
Figura 2. Línea temporal de la fase aguda y crónica de la COVID-19.	31
Figura 3. Presentación clínica de la infección por SARS-CoV-2.	31
Figura 4. Mecanismos descritos en el daño miocárdico durante la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2.	37
Figura 5. Funciones biológicas del colesterol y sus metabolitos.	40
Figura 6. Patogénesis de la afectación pulmonar en la COVID-19.	42
Figura 7. Efectos indirectos de la infección por SARS-CoV-2 en el daño renal agudo.	43
Figura 8. Resumen de las presentaciones y consecuencias clínicas del síndrome post-UCI.	44
Figura 9. Prevalencia del síndrome post-COVID-19 en comparación a controles sanos (A) y a la presencia de limitación física (B).	46
Figura 10. Diagrama de la distribución de los pacientes incluidos.	68
Figura 11. Algoritmo de las pruebas realizadas para el estudio de la disnea persistente en los pacientes con infección reciente por SARS-CoV-2 o la COVID-19.	76
Figura 12. Cambios temporales en los niveles del perfil lipídico en pacientes con COVID-19 según el curso clínico de la enfermedad: A) Colesterol total; B) LDL-c; C) HDL-c.	87
Figura 13. Área bajo de la curva para predecir la mortalidad a 30 días. Se valoró los componentes del perfil lipídico al ingreso (A) y durante la primera semana (B).	88
Figura 14. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad a los 30 días según los niveles de LDL-c desde el ingreso (A) y desde los 7 días del ingreso hospitalario (B).	88
Figura 15. Cambios temporales en los niveles del perfil lipídico en pacientes con COVID-19 según el curso clínico de la enfermedad: A) Colesterol total; B) LDL-c; C) HDL-c.	94
Figura 16. Riesgo de mortalidad en pacientes con la COVID-19 según niveles de LPO (A) y LDL(B).	96
Figura 17. Diagrama de flujos de los pacientes incluidos y excluidos en el estudio.	97

1.RESUMEN

1.1. Resumen en español

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2), y fue clasificada por la Organización Mundial de la Salud como pandemia. Basados en las características de la COVID-19 durante la fase aguda de la enfermedad, podemos considerarla como el paradigma de la sepsis viral.

En la práctica clínica diaria, mucha de la atención se ha centrado en identificar aquellos factores pronósticos durante la fase aguda de la enfermedad, con hallazgos similares a los descritos previamente en la sepsis. Sin embargo, estos pacientes también pueden presentar alteraciones metabólicas y funcionales cuyo mecanismo fisiopatológico exacto es poco conocido en la actualidad. La investigación sobre la COVID-19 y su cronicidad nos permitirá profundizar en el conocimiento de estas alteraciones.

Objetivos

El objetivo principal es describir las alteraciones metabólicas y las secuelas funcionales durante el seguimiento de los pacientes con historia previa de infección por SARS-CoV-2 o la COVID-19. Como objetivos secundarios se plantea caracterizar el comportamiento del perfil lipídico en cada una de las fases de la enfermedad, identificar las asociaciones pronósticas existentes y comparar los parámetros funcionales evaluados en pacientes con persistencia de los síntomas.

Material y métodos

Se incluyeron tres cohortes, una retrospectiva (**Artículo 1**) y dos prospectivas (**Artículos 2 y 3**), todas ellas procedentes de pacientes del Hospital Clínico Universitario de Valladolid tratados durante la primera ola de la enfermedad (marzo a mayo de 2020).

El **Artículo 1** incluyó a pacientes con diagnóstico de la COVID-19 (n= 654) y se dividió a la población en función de la supervivencia a 30 días para detectar factores metabólicos e inflamatorios asociados con peor pronóstico.

El **Artículo 2** evaluó la asociación del estrés oxidativo con el perfil lipídico e inflamatorio mediante la comparación de 108 pacientes con la COVID-19 frente a un grupo control. La evaluación del estrés oxidativo se centró en la peroxidación lipídica (LPO por sus siglas en inglés) dada su

capacidad para alterar la composición de las lipoproteínas. Además, en este trabajo también se evaluó el comportamiento del perfil lipídico a largo plazo entre los supervivientes de la COVID-19.

Por último, el **Artículo 3** se centró en evaluar las alteraciones funcionales durante el seguimiento en pacientes con disnea persistente (n=41; 58,6%) comparados con un grupo de pacientes asintomáticos (n=29; 41,4%) tras superar el cuadro agudo de la COVID-19. La evaluación funcional se realizó mediante ergoespirometría, test de los 6 minutos, ecocardiograma transtorácico y pruebas de función respiratoria.

Resultados

De los 654 pacientes incluidos en el **Artículo 1**, sobrevivieron 505 (77,2%) y fallecieron 149 (22,8%); la mediana de edad de la población global fue de 70 [58-81] años. Los fallecidos presentaron niveles más bajos de colesterol total (CT) y lipoproteína de baja densidad (LDL-c) durante todo el curso de la enfermedad, y mostraron una correlación inversa con los marcadores inflamatorios. Además, LDL-c ≤ 69 mg/dl (HR 1,94; 95% IC 1,14-3,31), proteína C reactiva >88 mg/dl (HR 2,44; IC 95% 1,41-4,23) y la linfopenia <1.000 (HR 2,68; IC 95 % 1,91-3,78) al ingreso se asociaron de forma independiente con la mortalidad a los 30 días. Durante el seguimiento a corto plazo de los supervivientes de la COVID-19 se observó un incremento del CT y principales lipoproteínas.

En el **Artículo 2** la cohorte COVID-19 (n= 108) se caracterizó por una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular y una mediana de edad de 68,5 [59-75,5] años. Además, en comparación a los controles sanos al momento del ingreso, los pacientes con la COVID-19 presentaron valores más bajos en su perfil lipídico ($p<0.05$) pero con un mayor estrés oxidativo ($p<0.05$) y respuesta inflamatoria ($p<0.05$). Niveles más elevados de LPO se asociaron de forma independiente con niveles más bajos de CT y niveles elevados de interleucinas pro-inflamatorias sugiriendo una causalidad. También se observó una mejoría del perfil lipídico durante el seguimiento a largo plazo (RIQ 514 días) entre los supervivientes de la COVID-19. Sin embargo, aquellos con niveles elevados de LPO al momento del ingreso presentaron durante el seguimiento un perfil aterogénico caracterizado por niveles más elevados de CT, LDL-c y triglicéridos, pero menores con la lipoproteína de alta densidad (HDL-c).

Finalmente, el **Artículo 3** que analizó las alteraciones funcionales presentó una mayor proporción de mujeres (64,3%) con una edad media de 54.8 ± 11.9 años. No hubo diferencias significativas a nivel analítico, ecocardiográfico y de las pruebas de función pulmonar entre los que refirieron persistencia de la disnea ($n=41$; 58,6%) en comparación a los asintomáticos ($n=29$; 41,4%). Los pacientes con disnea persistente presentaron una clase funcional significativamente menor y peor calidad de vida. Además, los hallazgos de la ergoespirometría mostraron un VE/V_{CO_2} slope mayor (32 vs. 29,4; $p=0,022$) y un PET_{CO_2} menor (34,5 vs. 38 mmHg; $p=0,025$) sugiriendo ineficiencia ventilatoria.

Conclusiones

La COVID-19 se asocia a una disminución del perfil lipídico (CT, LDL-c y HDL-), transitoria y probablemente secundaria al aumento del estrés oxidativo e inflamación. El LDL-c junto con marcadores inflamatorios (proteína C-reactiva e IL-6) fueron los biomarcadores que se asociaron de forma independiente con la mortalidad por todas las causas durante la fase aguda de la COVID-19. Además, durante el seguimiento a largo plazo se observó un perfil aterogénico entre los supervivientes de la COVID-19 con respuestas oxidativas más intensas al momento del ingreso.

También observamos que los pacientes con persistencia de los síntomas durante el seguimiento presentaron una peor calidad de vida y una clase funcional deprimida. Los hallazgos de la ergoespirometría sugieren que existe una ineficiencia ventilatoria o síndrome de hiperventilación.

1.2 Abstract

Introduction

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), being classified by the World Health Organization as a pandemic. Based on the characteristics of COVID-19 during the acute phase of the disease, we can consider it as the paradigm of viral sepsis.

In daily clinical practice, much attention has been focused on identifying those prognostic factors during the acute phase of the disease, with findings similar to those previously described in sepsis or septic shock. However, patients with infections may also present metabolic and functional disturbances. To date, the pathophysiological mechanism behind these processes is unknown. Therefore, it seems evident that the situation of COVID-19 and its chronicity will allow us to deepen our knowledge of these alteration.

Objectives

The main objective is to describe the metabolic disturbances and functional sequelae during the follow-up of patients with a previous history of SARS-CoV-2 or COVID-19 infection. Secondary objectives are to characterize the behavior of the lipid profile in each of the phases of the disease, to identify the existing associations and to compare the functional parameters evaluated in patients with persistent symptoms.

Material and methods

Three cohorts were included, one retrospective (**Article 1**) and two prospective (**Articles 2 and 3**), all of them from patients at the *Hospital Clínico Universitario de Valladolid* treated during the first wave of the disease (March to May 2020).

Article 1 included those patients diagnosed with COVID-19 (n= 654) and the population was analyzed according to 30-day survival to detect metabolic and inflammatory factors associated with worse prognosis.

Article 2 evaluated the association of oxidative stress with the lipid and inflammatory profile by comparing 108 patients with COVID-19 with healthy controls. The evaluation of oxidative stress focused on lipid peroxidation (LPO) given its ability to alter the composition of lipoproteins. In

addition, this work also evaluated the behavior of the long-term lipid profile among survivors of COVID-19.

Lastly, **Article 3** focused on evaluating functional changes during follow-up in patients with persistent dyspnea (n=41; 58.6%) compared with a group of asymptomatic patients (n=29; 41.4%) after overcoming the acute phase of COVID-19. Functional assessment was performed by ergospirometry, 6-minute walking test, transthoracic echocardiogram, and respiratory functional tests.

Results

Of the 654 patients included in the **Article 1**, 505 (77.2%) survived and 149 (22.8%) died, the median age of the overall population being 70 [58-81] years. The deceased individuals presented lower total cholesterol (TC) and low dense lipoprotein (LDL-c) levels throughout the course of the disease, showing an inverse correlation with inflammatory markers. In addition, LDL-c \leq 69 mg/dl (HR 1.94; 95% CI 1.14-3.31), C-reactive protein $>$ 88 mg/dl (HR 2.44; 95% CI 1.41-4.23) and lymphopenia $<$ 1000 (HR 2.68; 95 % CI 1.91-3.78) at admission were independently associated with 30-day mortality. During short-term follow-up of COVID-19 survivors, an increase in TC and major lipoproteins was observed.

In **Article 2** the COVID-19 cohort (n= 108) was characterized by a high prevalence of cardiovascular risk factors and a median age of 68.5 [59-75.5] years. In addition, compared to healthy controls at the time of admission, patients with COVID-19 presented lower values in their lipid profile ($p<0.05$) but with greater oxidative stress ($p<0.05$) and inflammatory response ($p< 0.05$). Higher LPO levels were independently associated with lower levels of TC and elevated levels of pro-inflammatory interleukins suggesting a causality. An improvement in lipid profile was also observed during long-term follow-up (IQR 514 days) among COVID-19 survivors. However, those with elevated LPO levels at admission presented an atherogenic profile during follow-up characterized by higher levels of TC, LDL-c, and triglycerides, but lower levels of high-density lipoprotein (HDL-c).

Finally, the **Article 3** that analyzed functional alterations presented a higher proportion of women (64.3%) with a mean age of 54.811.9 years. There were no significant differences at the analytical, echocardiographic and pulmonary functional test levels between those who reported persistent dyspnea (n=41; 58.6%) and the asymptomatic patients (n=29; 41.4%). Subjects with

persistent dyspnea had significantly lower functional class and worse quality of life; In them, cardiopulmonary exercise test demonstrated greater VE/V_{CO2} slope (32 vs. 29.4; $p=0.022$) and smaller PET_{CO2} (34.5 vs. 38 mmHg; $p=0.025$) suggesting a ventilatory inefficiency or hyperventilation syndrome.

Conclusions

The conclusion of this research was that COVID-19 is associated with a decrease in plasmatic lipid levels, being transient and probably secondary to increased oxidative stress and inflammation. LDL-c together with inflammatory markers (C-reactive protein and IL-6) were the biomarkers that were independently associated with all-cause mortality during the acute phase of COVID-19. Furthermore, during long-term follow-up we observed an atherogenic lipid profile among COVID-19 survivors with stronger oxidative responses at admission.

Subjects with persistence of symptoms during follow-up presented worse quality of life and depressed functional class. Cardiopulmonary exercise test findings suggest ventilatory inefficiency or hyperventilation syndrome.

2.INTRODUCCIÓN

2.1 Introducción y contenido

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por un beta-coronavirus conocido como “severe acute respiratory syndrome coronavirus 2” (SARS-CoV-2), clasificada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como pandemia dada la elevada morbilidad y mortalidad que ha causado a nivel global desde el año 2020.¹

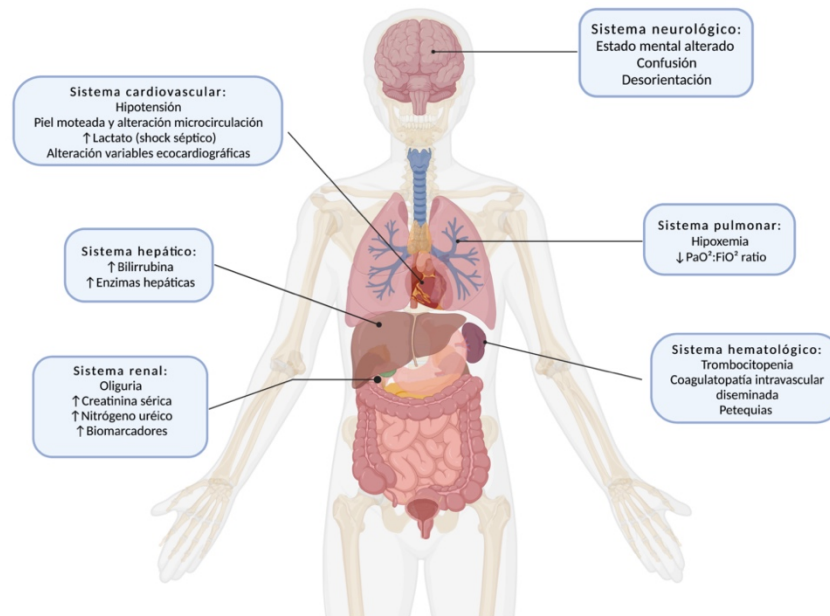
Basados en las características de la COVID-19 durante la fase aguda de la enfermedad, podemos considerarla como el paradigma de la sepsis viral² dado que se caracteriza por una sobreproducción de radicales libres y respuesta inflamatoria excesiva.³ Los efectos de esta respuesta se traducen en una disfunción a nivel celular, llegando en el peor de los casos a un fracaso orgánico que puede ser irreversible en caso de no adoptarse las medidas de soporte adecuadas.⁴ En la práctica clínica diaria mucha de la atención se ha centrado en la afectación cardiovascular, hematológica, hepática, neurológica, respiratoria y renal que pueden presentar los pacientes en situación de sepsis o shock séptico (ver **Figura 1**).⁵ Sin embargo, las alteraciones metabólicas parecen también estar implicadas en estos procesos. Concretamente, la hipolipoproteinemia asociada a la sepsis es usualmente pasada por alto a pesar de que el colesterol juega un papel fundamental en las funciones biológicas del ser humano. Además, dicha alteración metabólica podría perdurar en el tiempo, lo que podría traducirse en un mayor riesgo cardiovascular tal y como sucede en algunas patologías autoinmunes e inflamatorias.⁶

Por otro lado, tradicionalmente se ha pensado que los procesos infecciosos agudos son dicotómicos sin tener en cuenta que estos se pueden asociar a trastornos crónicos y en última instancia afectar al pronóstico de los pacientes. Dicha entidad es conocida como síndrome infeccioso post-agudo (PAIS por sus siglas en inglés), donde los pacientes no acaban de lograr una recuperación completa, en el que destaca el deterioro clínico y funcional a largo plazo.⁷ A día de hoy se desconoce el mecanismo fisiopatológico que concurre detrás de estos procesos, pero la situación de la COVID-19 y su cronicidad permitirá profundizar en el conocimiento de estos síndromes.¹

En resumen, la evidencia científica y clínica se ha focalizado en gran medida en la fase aguda de las infecciones sin prestar atención a las secuelas crónicas. Por ello, dada la necesidad de una mayor investigación biomédica básica, este proyecto de Tesis Doctoral presenta el resultado de una detallada

investigación sobre la afectación metabólica y funcional de la COVID-19 con especial énfasis en el seguimiento de este grupo de pacientes desde un enfoque multidisciplinar.

Figura 1. Principales órganos que son monitorizados en los pacientes con sepsis para cuantificar el grado de disfunción orgánica.



Adaptado de Lelubre C, et al. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol.* 2018;14(7):417-427).⁵

2.2 Clasificación de la COVID-19

El conocimiento de la COVID-19 ha aumentado progresivamente desde que fuera reportado el primer caso de infección por SARS-CoV-2. Desgraciadamente, los primeros meses de la pandemia se caracterizaron por una alta tasa de hospitalización y de mortalidad. Este hecho favoreció que fuera muy difícil desarrollar una estrategia para la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad. Un paso clave que permitió comprender la evolución de la COVID-19 fue la caracterización fenotípica de los pacientes durante la fase aguda de la enfermedad,⁸⁻¹⁰ lo que permitió establecer estrategias terapéuticas que mejoraron el pronóstico de los pacientes.¹¹ Sin embargo, la COVID-19 también es considerada hoy en día como una patología que puede progresar hacia una enfermedad crónica.¹

Por tanto, una correcta clasificación de la enfermedad, que ha de centrarse en diferentes aspectos de la misma, puede ayudar a utilizar de manera más eficiente los recursos sanitarios. La estandarización de cada una de las etapas permitirá el desarrollo de estrategias diagnósticas y

terapéuticas cuyo objetivo final será mejorar la calidad de vida de los pacientes y disminuir la morbi-mortalidad asociada a la COVID-19.

2.2.1 Relativa al marco temporal y aparición de los síntomas

Desde comienzos de la pandemia ha existido mucha incertidumbre respecto al período de incubación de la infección por SARS-CoV-2, lo que ha llegado a condicionar las medidas de prevención adoptadas por los gobiernos.^{12,13} La posibilidad de detectar la infección aumenta de forma exponencial en el momento del inicio de los síntomas, aunque existe una gran variabilidad en la expresión clínica. De forma simplificada podemos clasificar a la infección por SARS-CoV-2 en función del momento de aparición y/o persistencia de los síntomas (ver **Figura 2**) referidos por el paciente.¹ Según ello, se define como:

1/ Fase aguda: Engloba las cuatro primeras semanas desde el inicio de los síntomas. Durante este período la probabilidad de obtener un resultado positivo en las pruebas diagnósticas es más elevado.

2/ Fase subaguda: Es definido como la persistencia de los síntomas desde las cuatro hasta las doce semanas del inicio de los síntomas (COVID-19 agudo).

3/ Fase crónica: Incluye aquel grupo de pacientes con persistencia de los síntomas o complicaciones tardías más allá de las doce semanas desde la fase aguda de la enfermedad.

Es importante mencionar que cada una de las pruebas diagnósticas va a jugar un papel según en la fase de la enfermedad en la que nos encontremos, donde el contexto clínico es de vital importancia para un diagnóstico adecuado.

2.2.2 Relativa a la severidad de los signos y síntomas

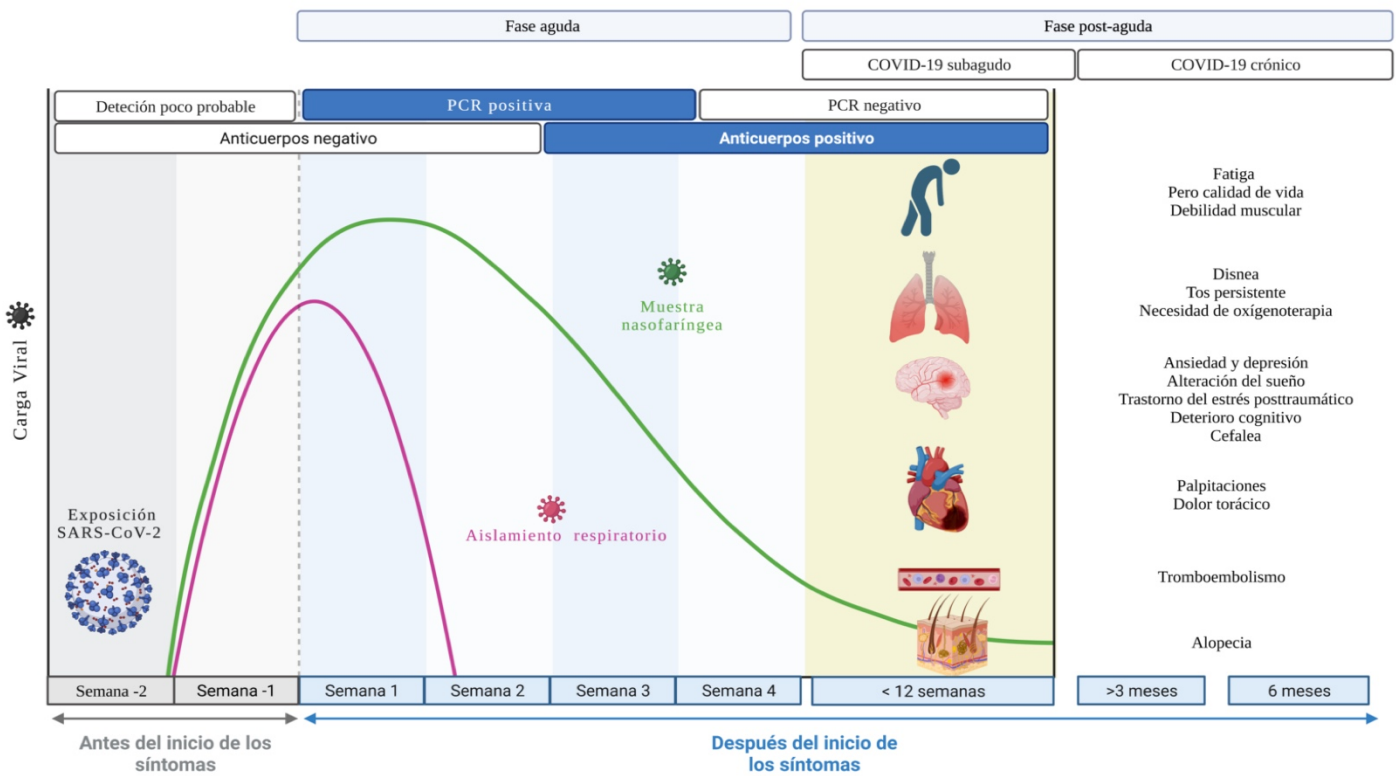
La COVID-19 se caracteriza por una respuesta inflamatoria que puede evolucionar hacia una situación de daño orgánico irreversible en el peor de los casos.³ La historia natural de esta enfermedad es variable entre individuos y variantes del SARS-CoV-2,¹⁴ donde podemos encontrar los siguientes escenarios clínicos (ver **Figura 3**)¹⁵:

- 1) Infección por SARS-CoV-2 (asintomáticos):** Son aquellos individuos que no refieren síntomas compatibles con la COVID-19, pero que tiene un resultado positivo en las pruebas realizadas.

- 2) COVID-19 leve: Los pacientes refieren síntomas o signos compatibles con la COVID-19. Los síntomas más frecuentes son fiebre, tos y malestar generalizado. Destaca la ausencia de disnea o evidencia radiológica de neumonía.
- 3) COVID-19 moderado: Este grupo de pacientes presentan una evidencia clínica o radiológica de afectación del sistema respiratorio, aunque suelen mantener una saturación de oxígeno $\geq 94\%$ a pesar de dicha afección.
- 4) COVID-19 severo: Se caracteriza por una disfunción respiratoria, pudiendo objetivar una hipoxemia (saturación de oxígeno $< 94\%$ o $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mm Hg) que se traduce clínicamente en hiperventilación (frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto) y necesidades crecientes de oxigenoterapia. A nivel radiológico este grupo de pacientes suele presentar una afectación difusa del parénquima pulmonar.
- 5) COVID-19 crítico: Se trata del grupo de pacientes con una mayor mortalidad y donde los datos de afectación orgánica ya no se encuentran exclusivamente a nivel del sistema respiratorio. Por consiguiente, las alteraciones a nivel celular son lo suficientemente importantes como para inducir una situación de shock (distributivo, cardiogénico o mixto).

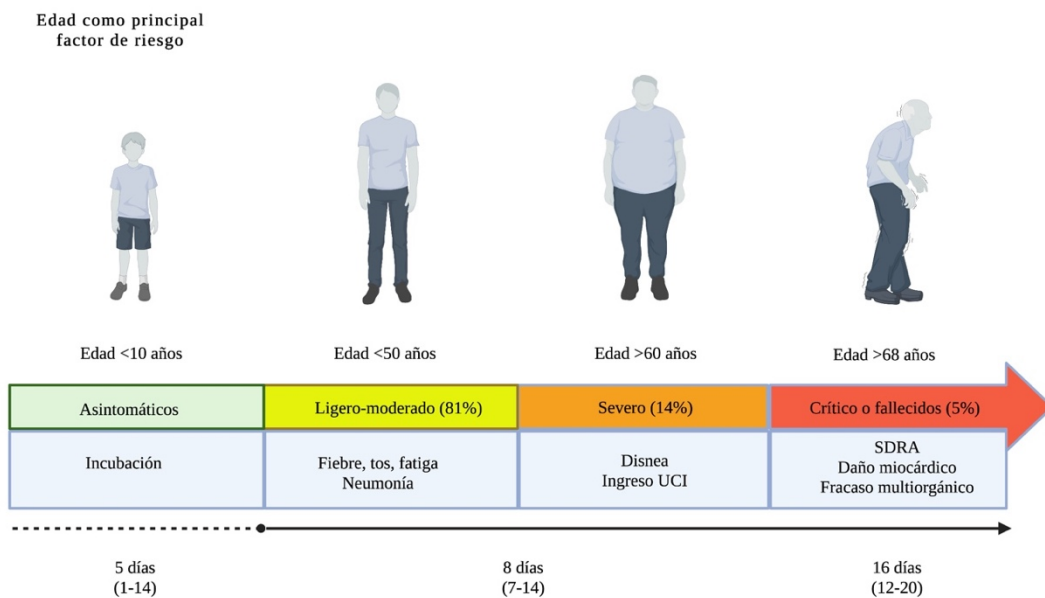
El documento más reciente de consenso sobre la sepsis la define como una disfunción orgánica resultado de una respuesta patológica del huésped frente a una infección, que puede llevar a una mortalidad y donde los casos más severos (shock séptico) asocian alteraciones a nivel metabólico, celular y circulatorio.¹⁶ De esta definición debemos de excluir la respuesta inflamatoria sistémica (SIRS por sus siglas en inglés), debido a que muchos procesos no infecciosos pueden desarrollarlos.¹⁷ Por tanto, podemos considerar que la infección leve corresponde a un SIRS, mientras que la infección moderada-severa sería una “sepsis viral” y los casos críticos son considerados como una forma de “shock séptico”. No obstante, no debemos de olvidar que la severidad de la enfermedad puede verse influenciada por múltiples factores externos, principalmente en pacientes de más edad y pluripatológicos.¹⁵

Figura 2. Línea temporal de la fase aguda y crónica de la COVID-19.



Adaptado de Nalbandian, A. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27, 601–615 (2021).¹

Figura 3. Presentación clínica de la infección por SARS-CoV-2.



Adaptado de Hu B, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-154.¹⁵

2.2.3 Relativa a las secuelas crónicas

Se espera que a lo largo de los años la fase crónica de la enfermedad se convierta en un problema de salud pública debido a la magnitud de la pandemia.¹ Estudios recientes han observado que dicha cronicidad puede aparecer independientemente de la severidad de la enfermedad durante su fase aguda.^{18,19} El “Instituto Nacional para la Atención y la Excelencia en Salud del Reino Unido” define como COVID-19 persistente la persistencia de los síntomas o aparición de complicaciones más allá de las 4 semanas desde la fase aguda de la enfermedad. “La Sociedad Americana de Cardiología” ha definido en un documento de consenso a esta entidad como “Secuelas post-agudas de la infección por COVID-19” (PASC por sus siglas en inglés) y se distinguen dos grupos de pacientes en función de la evidencia o no de enfermedad cardiovascular que justifique la persistencia de los síntomas referidos.¹⁴ Por consiguiente, podríamos clasificar al COVID-19 persistente como:

1/ PASC-enfermedad cardiovascular: Existe evidencia de afectación orgánica persistente que justifica los síntomas.

2/ PASC-síndrome cardiovascular: No se objetiva daño orgánico, aunque los pacientes reportan la persistencia de síntomas donde destacan la disnea y fatiga.

Esta clasificación cobra relativa importancia en los pacientes en los que no encontramos evidencia de enfermedad cardiovascular o respiratoria que justifique la persistencia de los síntomas. Por lo que representan una zona gris que precisa de más estudios.

2.3 Fase aguda de la infección por SARS-CoV-2

La sepsis es considerada como un problema de salud mundial con una incidencia estimada de más 189 casos por cada 100.000 habitantes por año.²⁰ La mortalidad asociada a la sepsis se sitúa en torno al 23-26%.^{20,21} Por tanto, un diagnóstico y tratamiento precoz puede condicionar el pronóstico de los pacientes. Con ese objetivo en el año 2016 la Sociedad Americana y Europea de Medicina Intensiva, junto con otros grupos de trabajo, desarrollaron la 3 definición de Sepsis (ver **Tabla 1**).¹⁶

Tabla 1. Definición de Sepsis y Shock séptico

Tercer consenso internacional para la definición de Sepsis y Shock séptico (Sepsis-3)	
Sepsis	Disfunción orgánica potencialmente mortal debido a una respuesta anormal del huésped a la infección Inicio marcado por el comienzo de cualquier disfunción orgánica alejada del sitio de la infección
Shock séptico	Subgrupo de sepsis en el que las anomalías circulatorias, metabólicas y celulares subyacentes son lo suficientemente profundas como para aumentar sustancialmente la mortalidad Definido de forma práctica como la necesidad de terapia vasopresora para mantener una presión arterial media de >65 mmHg y por un aumento del nivel de lactato plasmático de >2 mmol/L

Adaptado de Hotchkiss RS, et al. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016;2:16045.¹⁶

La sepsis comienza en el momento en que el sistema inmunológico identifica los patrones moleculares asociados a patógenos y se activa la cascada inflamatoria como respuesta a las infecciones por bacterias, hongos o virus.⁴ De forma general, podemos decir que el SARS-CoV-2 puede inducir procesos inflamatorios que se traducen en el peor de los casos en un daño sistémico, entidad que se conoce como la COVID-19. A continuación, se resumen las principales características de la COVID-19 durante la fase aguda de la enfermedad y las alteraciones que esta puede asociar.

2.3.1 Epidemiología

La COVID-19 es una enfermedad que ha tenido un gran impacto en los sistemas sanitarios de muchos países, llegando en alguno de los casos al colapso durante las primeras etapas de la pandemia. Actualmente el número de casos reportado a la OMS asciende a más de 663 millones con una mortalidad del 1.01%. Europa es el continente más afectado a nivel mundial con más de 270 millones de casos confirmados, donde en España acumula desde comienzos de la pandemia un total de más de 13 millones de casos con una mortalidad de hasta el 0.86%.²²

2.3.2 Factores de riesgo

La severidad de la infección por SARS-CoV-2 es muy variable y ha ido cambiando desde el inicio de la pandemia. Aquellos que desarrollan las formas más severas se caracterizaron por ser varones con edades más avanzadas y/o una alta prevalencia de diabetes mellitus, dislipemia e hipertensión arterial.^{23,24} Similares hallazgos han sido descritos respecto a la mortalidad asociada a la COVID-19^{25,26}

donde el sexo, la edad y los factores de riesgo cardiovascular parecen ser el eje común. Diversos meta-análisis han analizado la influencia de cada uno de estos factores en la severidad y mortalidad de la COVID-19 con resultados similares^{10,27-31}, pero han estado sujetos a una alta heterogeneidad dada la naturaleza observacional de los estudios y diferentes grupos de población.³³

Al mismo tiempo, se ha visto que la tormenta de citocinas podría ser responsable del daño colateral observado en los casos más severos.^{3,9} Este hallazgo es de vital importancia dada las implicaciones pronósticas y terapéuticas que conlleva. Por tanto, no es de extrañar que se observara una asociación entre los marcadores inflamatorios³² y de daño tisular^{30,33} con el riesgo de desarrollar formas más severas de la COVID-19. Estos hallazgos se ven reforzados por una menor mortalidad a los 28 días cuando se comparaba el uso de glucocorticoides (riesgo relativo [RR] 0,82; intervalo de confianza [IC] 95% 0,72-0,95)³⁴ y/o interleucina (IL)-6 (odds ratio [OR] 0,78; IC 95%, 0,69-0,88)³⁵ con el tratamiento estándar.

En cambio, actualmente se desconoce por qué los pacientes varones con más edad y comorbilidades están sujetos a un mayor riesgo en comparación a poblaciones con un perfil epidemiológico diferente.³⁶ Estudios previos con otras patologías infecciosas observaron que existen diferencias a nivel inmunológico en probable relación a una respuesta inmune más atenuada en los hombres³⁷, lo que podría extrapolarse a la COVID-19.³⁸ Por el contrario, varias son las hipótesis que se plantean respecto a la edad, donde parece que esta pierde relevancia a favor de las comorbilidades entre los pacientes jóvenes.^{30,39,40} En este aspecto, cabe mencionar que tanto la edad como las comorbilidades presentes en los pacientes con una mayor mortalidad por la COVID-19 se asocian a procesos inflamatorios crónicos³ y a un mayor estrés oxidativo.^{41,42} De hecho, se ha descrito que aquellos pacientes con una mayor severidad y mortalidad presentan un mayor estrés oxidativo,⁴³⁻⁴⁶ aunque este es de difícil valoración con las herramientas disponibles en la práctica clínica diaria.

Por último, no debemos olvidar la existencia de diferentes variantes del SARS-CoV-2 cada una con una infectividad y letalidad variables. Sin embargo, la evidencia científica ha demostrado que también existen factores protectores, donde las vacunas juegan un papel fundamental ya presente y demostrado en otras patologías infecciosas. En el caso de la COVID-19, estudios clínicos han

demostrado disminuir la severidad de la COVID-19 donde las dosis de refuerzo parecen también conferir una mejor protección frente a diferentes variantes.⁴⁷ Todo esto pone de manifiesto la necesidad de profundizar de forma continuada en el conocimiento de la COVID-19 a pesar del gran esfuerzo realizado a lo largo de los últimos años, lo que a su vez permitirá extrapolar dicho conocimiento a otras patologías infecciosas con el objetivo de optimizar las medidas de prevención, diagnóstico y tratamiento para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes.

2.3.3 Presentación clínica

La sepsis, tal y como hemos descrito con anterioridad (ver **Tabla 1**), se caracteriza por una disfunción orgánica que puede ser prácticamente letal en caso de no administrar un tratamiento precoz. Raramente se presenta con el fallo de un solo órgano diana, donde alteraciones de un sistema pueden llevar a una situación de fracaso multiorgánico. En este contexto, el mecanismo fisiopatológico detrás de la sepsis genera una serie de alteraciones a nivel celular, metabólico y hemodinámico en el que el sistema inmune juega un papel fundamental en su desarrollo.^{4,5,16}

Si tenemos en cuenta que la COVID-19 puede ser definida como el paradigma de la sepsis viral,² no es de extrañar que la evidencia científica actual hable de una afectación sistémica secundaria a una respuesta inmune e inflamatoria patológicas durante la fase aguda de la enfermedad. Esta respuesta comparte ciertos aspectos con la sepsis, donde destacan el daño endotelial y del sistema de coagulación.^{12,48-50} Por ello, y de forma breve, vamos a presentar las principales alteraciones de los sistemas más importantes durante la fase aguda de la COVID-19 (ver **Tabla 2**).¹⁶

Tabla 2. Resumen de las principales alteraciones observadas durante la fase aguda y crónica de la COVID-19.

	COVID-19 (fase aguda)	Síndrome Post-COVID
Manifestaciones sistémicas	Fiebre Debilidad Astenia Temblores	Fatiga y astenia Falta de concentración Limitación de las actividades diarias Malestar crónico
Manifestaciones respiratorias	Disnea y Tos Neumonía intersticial Síndrome del distrés respiratorio agudo Hemoptisis	Disnea y tos crónica Reagudización asmática Disminución DL _{CO} Alteraciones radiológicas Pleuritis
Manifestaciones neuropsiquiátricas	Alteraciones del olfato y el gusto Encefalopatía Delirium Accidentes cerebrovasculares Reacciones de estrés Psicosis Pérdida sensorial Alteración deambulación	Alteración del sueño Cefalea crónica Alteración del olfato y gusto Depresión y ansiedad Trastorno de estrés postraumático Mareos, desequilibrio y vértigo Psicosis y alucinaciones Neuropatías Temblor postural Síndrome del dolor
Manifestaciones musculoesqueléticas	Mialgias Dolor articular	Mialgias Dolor articular y artritis
Manifestaciones cardíacas	Daño miocárdico Miocarditis Insuficiencia cardíaca aguda Miocardiopatías Arritmias cardíacas	Dolor torácico atípico Palpitaciones y taquicardia Alteración de la conducción y arritmias Hipotensión ortostática Síncope vasovagal
Manifestaciones vasculares	Coagulopatía intravascular diseminada Eventos tromboembólicos	Flebitis y tromboflebitis
Manifestaciones gastrointestinales	Diarrea Nausea y vómitos Dolor abdominal Alteración del perfil hepático	Pérdida de apetito y peso Dolor abdominal Síndrome del intestino irritable Disfagia
Manifestaciones endocrinas	Diabetes mellitus Cetoacidosis diabética	Hiperglucemia persistente Tirotoxicosis subaguda Tiroiditis de Hashimoto Enfermedad de Graves
Manifestaciones renales	Insuficiencia renal aguda	Disminución filtrado glomerular Microhematuria
Manifestaciones dermatológicas	Erupción cutánea	Erupción cutánea Telogen effluvium (alopecia) Alteraciones de las uñas
Alteraciones analíticas	Elevación neutrófilos Elevación dímero-D Anemia Alteración del perfil lipídico Elevación HbA1c Disminución albúmina Alteración del perfil hepático Trombocitosis y trombocitopenia Alteración del perfil de coagulación	

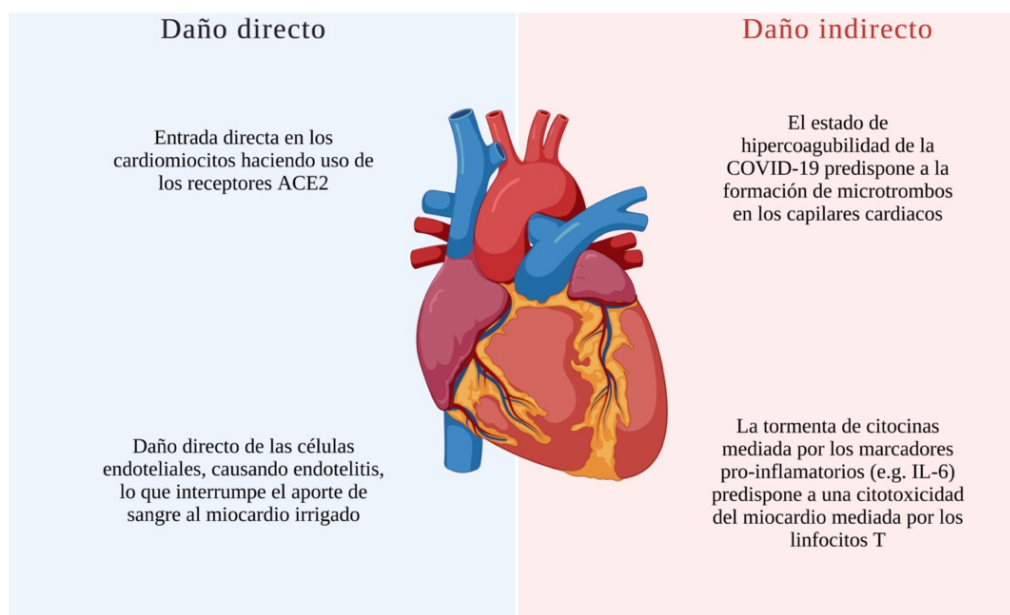
Adaptado de Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. Nat Immunol. 2022;23(2):194-202.¹⁶

2.3.3.1 Cardiovascular

El espectro clínico de la afectación del sistema cardiovascular es diverso, pero destaca el daño miocárdico ampliamente estudiado y con valor pronóstico durante la fase aguda de la enfermedad.^{51,52} La incidencia real es variable según las series y severidad de los pacientes, pero se ha llegado a describir una elevación en hasta el 50% de los casos durante el ingreso hospitalario o entre los fallecidos.⁵³ En consonancia con dichas observaciones, un meta-análisis que evaluó una cohorte de >12.000 pacientes reportó que niveles elevados de troponina se asociaban a una mayor mortalidad (OR 4,75; IC 95% 4,07–5,53) independientemente de la edad, sexo y factores de riesgo cardiovascular.⁵⁴

Varias son las hipótesis que justifican el daño miocárdico en la COVID-19 y estas son (ver **Figura 4**) una cardiotoxicidad directa por el tropismo cardiaco del SARS-CoV-2 (incluye endotelitis) e indirecta por un mecanismo inmuno-mediado (citotoxicidad) como respuesta a la infección.⁵³ Aunque no debemos de olvidar que también puede ser la consecuencia de un empeoramiento de patología cardíaca previa o un efecto adverso asociado a los tratamientos utilizados durante las primeras olas de la pandemia.

Figura 4. Mecanismos del daño miocárdico durante la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2.



Adaptado de Siripanthong B, et al. The Pathogenesis and Long-Term Consequences of COVID-19

Cardiac Injury. JACC Basic Transl Sci. 2022;7(3):294-308.⁵³

En este contexto, el daño miocárdico puede asociarse a diferentes presentaciones clínicas⁵⁵ tal y como se ha reportado en otras patologías infecciosas⁵⁶ entre las que destacan: 1/ la inflamación del tejido miocárdico (miocarditis) o del pericardio (pericarditis); 2/ el infarto agudo miocardio, ya sea por una oclusión trombótica aguda (tipo I) o por un problema de la oferta-consumo de oxígeno (tipo II); 3/ la miocardiopatía por estrés, con una incidencia estimada del 7.75% y caracterizada por ausencia de enfermedad coronaria significativa y; 4/ la insuficiencia cardiaca derecha secundaria a tromboembolismo pulmonar o síndrome del distrés respiratorio agudo (SDRA).^{49,50,55}

Estas complicaciones tienden a asociar disfunción ventricular y arritmias cardiacas en los casos más severos,⁵⁰ y pueden ser en el mejor de los casos transitorias tal y como sucede con la miocardiopatía séptica.⁵⁷ Desafortunadamente, hasta un 33% de los pacientes desarrollaron shock cardiogénico con una mortalidad estimada del 26%.⁵⁰

2.3.3.2 Hematológica

El fenotipo hematológico relacionado con la infección por SARS-CoV-2 es muy amplio y variado^{49,50}, pero nuevamente vuelve a presentar hallazgos que han sido descritos previamente en otras infecciones virales⁵⁸ y en la sepsis.⁵⁹ Entre ellos destaca la linfopenia por su asociación con la progresión y mortalidad de la COVID-19 (HR 1,62; IC 95% 1,27-2,08).⁶⁰ Se han sugerido varios mecanismos para la linfopenia entre los destacan la muerte celular programada (apoptosis y piroptosis) y el agotamiento celular,⁶¹ y es la tormenta de citocinas uno de los factores precipitantes más plausibles.³

Sin embargo, la COVID-19 también puede presentar otras citopenias cuyo mecanismo puede ser autoinmune o secundario al daño tisular inducido por las células inmunitarias y sus mediadores.^{3,49,50} En este sentido, destaca la trombocitopenia la cual también se ha asociado con la progresión y la mortalidad de la COVID-19 (HR 1,74; IC 95% 1,36-2,22)⁶⁰, tal como ha sido previamente descrito en la sepsis o en la coagulopatía intravascular diseminada.^{62,63}

2.3.3.3 Hepática

La disfunción hepática es una complicación frecuente en la sepsis,⁶⁴ y está presente en un 23% de los pacientes con la COVID-19. Cuando aparece en el contexto de la infección por SARS-CoV-2, se asocia a un mayor riesgo de desarrollar formas severas de la COVID-19 (OR 3,61; IC 95%: 2,60-

5,02).⁶⁵ La presencia de insuficiencia hepática aguda es un factor de mal pronóstico, fundamentalmente por el riesgo de desarrollar fracaso multiorgánico.⁵⁰

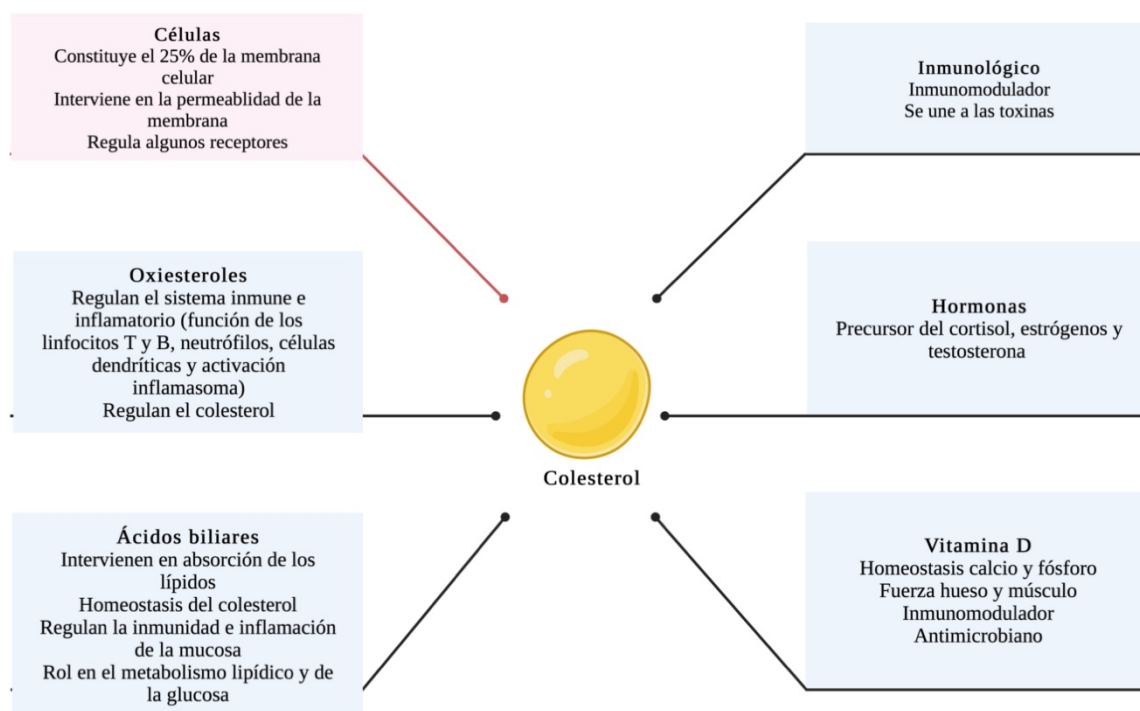
Actualmente se desconoce cuál es el mecanismo que conduce al fracaso hepático, aunque puede asemejarse a la sepsis.⁶⁴ En el contexto de la COVID-19 y dada la tendencia a cursar con SDRA, una de las causas más plausibles es la isquemia aguda secundaria a una situación de hipoxia severa, aunque otra alternativa es la hipoperfusión que ocurre en los casos de shock séptico,⁶⁶ ambas concordantes con la degeneración acuosa de algunos hepatocitos observada en el examen histopatológico del tejido hepático.⁵⁰ Sin embargo, como ya hemos mencionado previamente, existe la posibilidad de un daño directo al hepatocito (vía la enzima convertidora de angiotensina II) o indirecto a través de una respuesta hiperinflamatoria secundaria a la tormenta de citocinas.⁶⁶ También existe la posibilidad de que se trate de toxicidad farmacológica por lopinavir/ritonavir, remdesivir y tocilizumab.⁶⁷

2.3.3.4 Metabólica

Las alteraciones metabólicas presentes en los pacientes con sepsis o shock séptico suelen ser el resultado de una disfunción celular, donde destaca la alteración de la función mitocondrial y el aumento del estrés oxidativo.^{5,68} Desafortunadamente, a nivel sistémico solo son perceptibles una vez conducen a la disfunción orgánica, por lo que es indispensable que gran parte del esfuerzo se focalice en identificar aquellos factores que se asocian a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad para facilitar la toma de decisiones médicas.

En este sentido, destacan las alteraciones del perfil lipídico dada las múltiples funciones biológicas que desarrolla el colesterol (ver **Figura 5**).⁶⁹ Estudios observacionales han reportado que niveles disminuidos de colesterol y lipoproteínas se asocian a una menor capacidad antioxidante,⁷⁰ lo que justificaría su asociación con una mayor mortalidad.^{71,72} También se han reportado hallazgos similares en los pacientes con la COVID-19,^{73,74} aunque se desconoce cuál es la causa precipitante. Diversas razones pueden justificar estas observaciones, pero el factor determinante podría ser el fenotipo inflamatorio de la COVID-19.^{3,75}

Figura 5. Funciones biológicas del colesterol y sus metabolitos.



Adaptado de Hofmaenner DA, et al. The Many Roles of Cholesterol in Sepsis: A Review. Am J Respir Crit Care Med. 2022;205(4):388-396.⁶⁹

Además, existen otras evidencias del impacto de la COVID-19 en el metabolismo, estando descrita una mayor mortalidad intrahospitalaria entre aquellos pacientes que desarrollan una cetoacidosis diabética o alteraciones en la función tiroidea.⁵⁰

2.3.3.5 Neurológica

Las manifestaciones neurológicas de la sepsis suelen ser centrales caracterizadas por alteraciones del nivel de consciencia o reflejo de una encefalopatía por fracaso renal o hepático.^{76,77} Sin embargo, en la COVID-19 se ha reportado una afectación tanto central como periférica (ver **Tabla 3**) con una prevalencia muy variable.^{78,79}

De las manifestaciones neurológicas destaca el daño isquémico en el sistema nervioso central, con una mayor mortalidad intrahospitalaria (OR 5,21; IC 95% 3,43–7,90).⁸⁰ El daño hemorrágico agudo también asocia una mayor mortalidad intrahospitalaria (OR 2,43; IC 95% 1,96–3,00).⁸¹ Ambas complicaciones son más frecuentes que en otras infecciones respiratorias,⁸² probablemente debido a la fisiopatología característica de la COVID-19 en la que destaca una inflamación sistémica y coagulopatía.⁸³

Tabla 3. Ejemplo de manifestaciones neurológicas reportadas durante la fase aguda de la COVID-19.

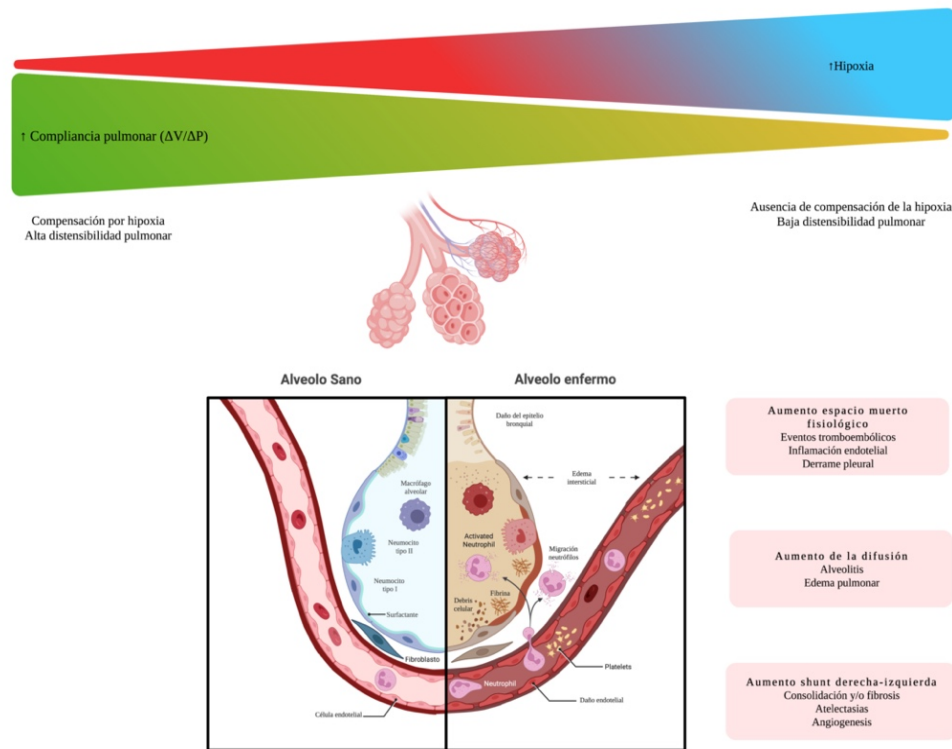
Sistema nervioso central	Sistema nervioso periférico
Ataque isquémico transitorio o ictus	Alteración del gusto y olfato
Encefalitis	Disautonomía
Encefalopatía	Guillain-Barré
Epilepsia	Neuropatía periférica
Mielitis	Parálisis facial

2.3.3.6 Respiratoria

A nivel respiratorio una de las complicaciones más temidas de la sepsis debido a su alta mortalidad es el SDRA, que se presenta en hasta el 10% de los pacientes que precisan de ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI).⁸⁴ El SDRA se caracteriza por tres fases: una fase exudativa donde existe un daño de la barrera endotelial y epitelial, lo que se traduce en un edema no-cardiogénico; una segunda proliferativa cuyo objetivo es regenerar el tejido dañado; y una tercera fase final caracterizada por una re-epitelización inadecuada que conlleva a una fibrosis pulmonar.⁸⁵

Las formas severas de la COVID-19 también pueden manifestarse como un SDRA (ver **Figura 6**),⁸⁶ cuya presencia se ha asociado a una mayor mortalidad en la UCI (OR ajustada 6,52; IC 95% 2,66–16,01).⁸⁷ Sin embargo, la estancia hospitalaria y mortalidad a todas las causas (OR 1,25; IC 95% 0,78-1,99) es comparable con aquellos SDRA que desarrolla la población general.⁸⁸ En general, la inflamación aguda es el mecanismo que sirve como nexo de unión de ambas entidades^{3,49,50,85} y que podría explicar por qué los glucocorticoides han demostrado ser útiles en el SDRA.³⁴ Por último, durante la fase aguda de la enfermedad los defectos de perfusión se encontraron con mayor frecuencia en las formas severas de la COVID-19⁸⁹ sin existir una clara asociación con una mayor mortalidad (OR 1,31; IC 95% 0,82–2,08),⁹⁰ aunque nuevamente con tasas⁹¹ y riesgo similar (RR 1,25; IC 95% 0,77–2,03) a las reportadas en aquellos pacientes sin COVID-19.⁹²

Figura 6. Patogénesis de la afectación pulmonar en la COVID-19



Adaptado de Osuchowski MF, et al. The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Med.* 2021;9(6):622-642.⁴⁸

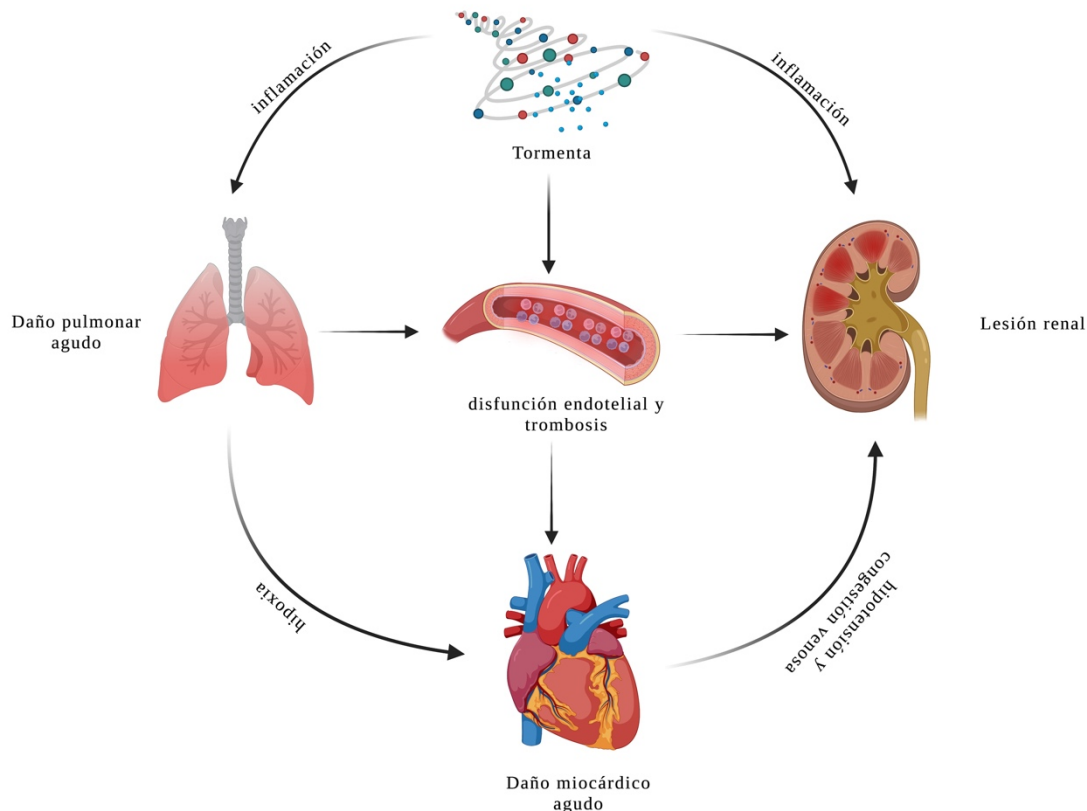
2.3.3.7 Renal

La insuficiencia renal aguda es una complicación clásica de la sepsis con una incidencia anual estimada en más del 25%⁹³ y que asocia una mayor mortalidad en los casos que desarrollan shock séptico (OR 2,11; 95% IC 1,27-3,52).⁹⁴ La frecuencia de la insuficiencia renal aguda en la COVID-19 es del 51% en las formas severas de la enfermedad, aunque sin diferencias en comparación a otros coronavirus (56%; IC 95% 37%-74%, $p = 0,610$) o virus respiratorios (63%; IC 95% 43%-79%, $p = 0,255$).⁹⁵ En relación a la mortalidad, la insuficiencia renal aguda también se asoció a una mayor mortalidad (OR 30,46; IC 95% 18,33–50,59) independientemente de la edad u otras complicaciones asociadas.⁹⁶

Los mecanismos propuestos para el daño renal agudo son diversos y existe la posibilidad de una acción directa del SARS-CoV-2 sobre las estructuras renales. También podemos encontrar mecanismos similares a los previamente reportados en la sepsis, tales como: hipoxia, toxicidad farmacológica, rabdomiólisis, co-infecciones y alteraciones hemodinámicas.^{49,50,97} No obstante, dada la

fisiopatología de la COVID-19, destacan la acción indirecta de la respuesta inflamatoria con la tormenta de citocinas con afectación de varios sistemas que se traducen en un daño endotelial e isquemia glomerular lo cual contribuye al desarrollo de la insuficiencia renal aguda (ver **Figura 7**).⁹⁷

Figura 7. Efectos indirectos de la infección por SARS-CoV-2 en el daño renal agudo.



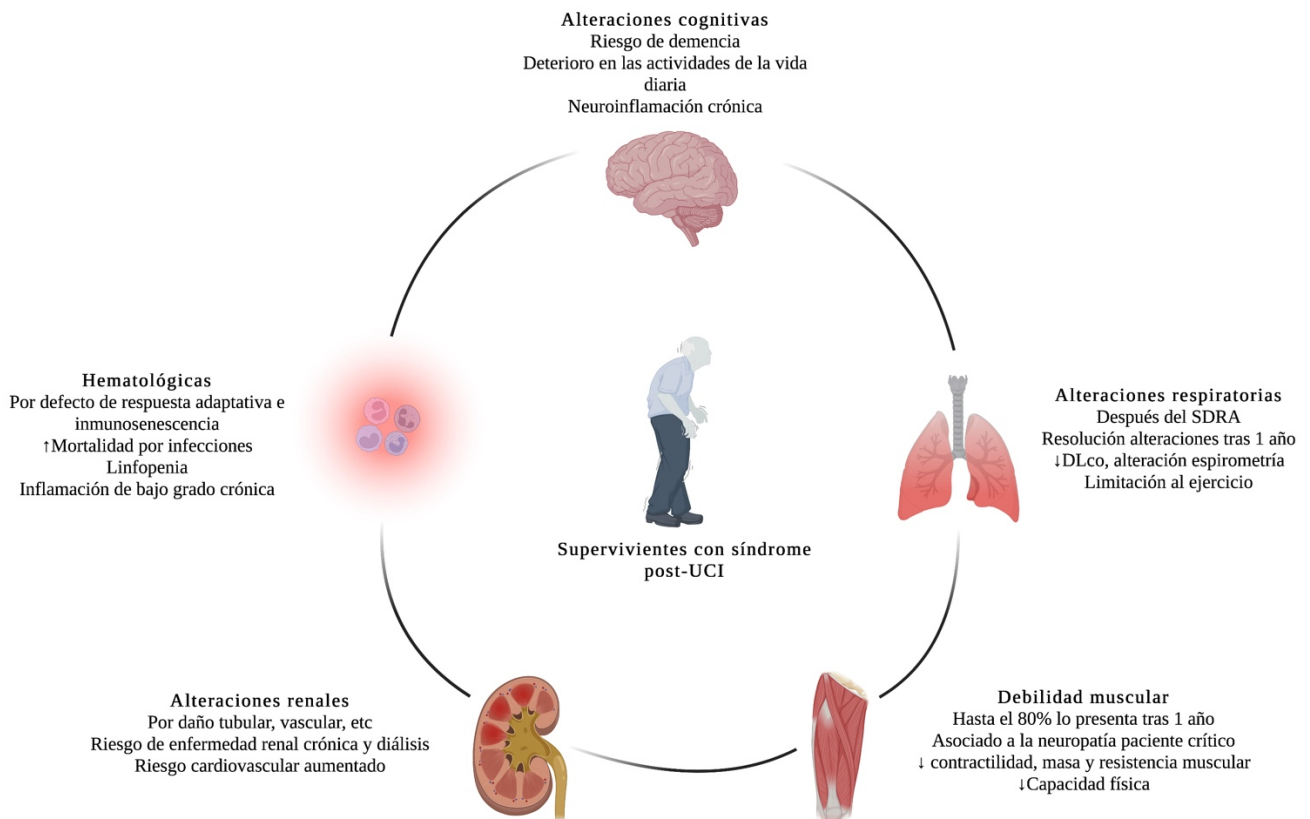
Adaptado de Ahmadian E, et al. Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms.

Rev Med Virol. 2021;31(3):e2176.⁹⁷

2.4 Fase crónica de la infección por SARS-CoV-2

La sepsis es una patología con una elevada mortalidad hospitalaria que no está exenta de complicaciones a largo plazo entre los supervivientes.⁹⁸⁻¹⁰¹ Estas se conocen como el síndrome post-UCI (ver **Figura 8**) pudiendo marcar la evolución clínica y el pronóstico del paciente durante el seguimiento.^{102,103} Sin embargo, aunque hay una relación clara entre el riesgo de desarrollar dichas secuelas crónicas y la severidad de la infección, los pacientes con presentaciones más leves no están exentos de desarrollarlas.

Figura 8. Resumen de las presentaciones y consecuencias clínicas del síndrome post-UCI.



Adaptado de Voirit G, et al. Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Ann Intensive Care.* 2022;12(1):58.¹⁰²

De forma simplificada podríamos definir a la persistencia de los síntomas y signos tras las infecciones agudas como el PAIS. Estos síndromes han sido reportados en las fases de convalecencia de infecciones por virus, bacterias y hongos.⁷ Es difícil, no obstante, establecer una definición estándar de esta entidad dada la escasez de estudios que existen al respecto. En este sentido, la OMS definió al síndrome post-COVID como “*un síndrome que ocurre en personas con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, generalmente 3 meses desde el inicio de la COVID-19, con síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden explicarse con un diagnóstico alternativo*” siendo incluida en la clasificación internacional de enfermedades (ICD-10).¹⁰⁴ Por consiguiente, la infección por SARS-CoV-2 brinda una oportunidad para profundizar en el conocimiento de los PAIS y mejorar la atención de los pacientes con estas afecciones.

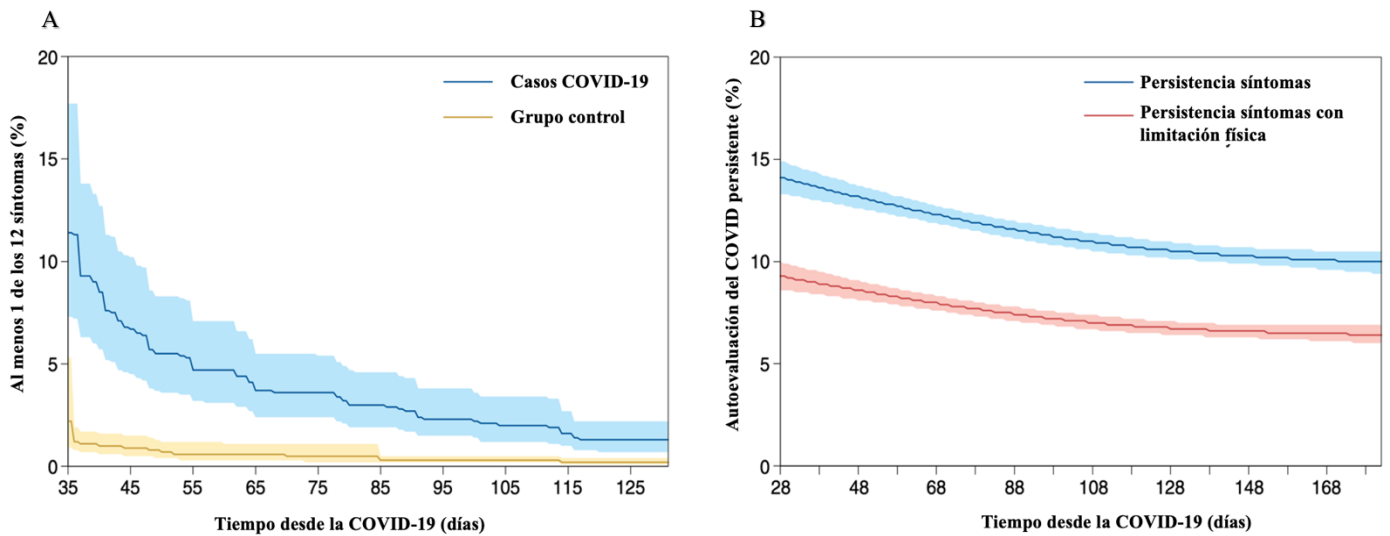
2.4.1 Epidemiología

Una de las primeras incógnitas que surgen con respecto a los PAIS es la información respecto a su prevalencia e incidencia, aspecto relevante dado que estos síndromes se han asociado a una peor calidad de vida. Datos prospectivos de pacientes atendidos en consultas de atención primaria con historia previa de infección sugieren una disminución progresiva de la prevalencia del PAIS, aunque esta llega a ser de hasta el 9% a los 12 meses de seguimiento. Hallazgos similares fueron descritos en otros estudios observándose una disminución progresiva de la prevalencia hasta alcanzar una estabilidad. Sin embargo, un aspecto alarmante observado en algunas patologías infecciosas es la persistencia de los síntomas durante más de 20 años desde la fase aguda de la enfermedad.⁷

La prevalencia de los PAIS en las infecciones por SARS-CoV y MERS-CoV llegan a ser de hasta el 20% durante el primer año de seguimiento y puede persistir a largo plazo en algunos casos.¹⁰⁵ En lo que respecta a la COVID-19 se ha reportado una prevalencia muy variable que puede llegar a ser mayor del 50%,¹⁰⁶⁻¹⁰⁹ cifra probablemente justificada por la ausencia inicial de una definición estándar del síndrome post-COVID y una alta heterogeneidad de las muestras analizadas. Un estudio observacional prospectivo arrojó una prevalencia estimada del 12,7%; para ello valoró a 4.231 pacientes con la COVID-19 y se comparó con 8.462 controles ajustados por edad, sexo y tiempo mediante la realización de encuestas seriadas hasta 90 días después del evento índice.¹¹⁰

En todos los estudios el síndrome post-COVID se caracteriza principalmente por fatiga y disnea,^{106,109,111,112} que puede ser un factor limitante para la actividad física diaria y la calidad de vida de los pacientes, su prevalencia disminuye con el tiempo (ver **Figura 9**)⁷ y no está relacionado con la necesidad de ingreso hospitalario (ver **Tabla 4**).¹⁰⁹

Figura 9. Prevalencia del síndrome post-COVID-19 en comparación a controles sanos (A) y a la presencia de limitación física (B).



Adaptado de Choutka J, et al. Unexplained post-acute infection syndromes. Nat Med. 2022 May;28(5):911-923.⁷

Tabla 4. Prevalencia de los principales síntomas del síndrome post-COVID en pacientes con historia previa de infección por SARS-CoV-2 según la necesidad de ingreso.

Síntomas	Ámbito comunitario	Ámbito Hospitalario
Fatiga	30,8% (IC 95% 21–41,6)	46,1% (IC 95% 37,5–54,9)
Disnea	20,9% (IC 95% 12,1–31,3)	45,4% (IC 95% 31,9–59,2)
Depresión	17,3% (IC 95% 9–27,5)	23,3% (IC 95% 15–32,8)
Cefalea	14,4% (IC 95% 7,9–22,4)	16,5% (IC 95% 9,2–25,3)
Mareos	10,2% (IC 95% 4,7–17,4)	18,3% (IC 95% 6,1–35)

Adaptado de European Centre for Disease Prevention and Control. Prevalence of post COVID-19 condition symptoms: A systematic review and meta-analysis of cohort study data stratified by recruitment setting.¹⁰⁹

2.4.2 Factores de riesgo

Es importante destacar las implicaciones de identificar aquellos factores capaces de predecir el desarrollo del síndrome post-COVID, no sólo en términos pronósticos, sino también por las secuelas funcionales que puede asociar y la sobrecarga que puede implicar en un futuro para los sistemas nacionales de salud. Estudios previos han intentado identificar aquellos predictores asociados al desarrollo del PAIS; entre los factores identificados destacan el sexo femenino y la severidad previa de la enfermedad.⁷ Si tenemos en cuenta que el síndrome post-COVID tiene ciertas similitudes con el síndrome post-UCI,¹¹³ debemos recordar que aquellos factores asociados con un mayor riesgo de desarrollar una discapacidad física tras un ingreso en las unidades de cuidados intensivos son el sexo femenino (OR 1,96; IC 95% 1,32-2,91) y una mayor edad (OR 2,19; IC 95% 1,11-4,33) o severidad de la enfermedad (OR 2,54; IC 95% 1,76-3,66).¹¹⁴

En lo que respecta a la identificación de los factores predictores del síndrome post-COVID, algunos estudios observacionales han intentado arrojar información respecto a este punto.¹¹⁵ Nuevamente, el sexo femenino parece destacar como factor predictor.^{107,110,116,117} Un meta-análisis reciente observó que el sexo femenino junto con la fatiga (OR 1,54; IC 95% 1,32–1,79) se asociaban a un mayor riesgo, mientras que la severidad de la enfermedad aumentaba el riesgo en aquellos pacientes que refería síntomas respiratorios (OR 1,66; IC 95% 1,03–2,68).¹¹⁸ Dichos hallazgos son relevantes si tenemos en cuenta que la calidad de vida de los pacientes con síndrome post-COVID es menor entre los que refieren fatiga (OR: 1,06; IC 95% 1,02–1,09) o han precisado ingreso en la UCI (OR 1,01; IC 95% 1–1,02).¹¹⁹

Se ha observado que, en comparación con las primeras cepas de la COVID-19, tanto la variante Épsilon (OR 0,81; IC 95% 0,69-0,95) como la Ómicron (OR 0,77; IC 95% 0,64-0,92) se asocian a un menor riesgo de desarrollar formas crónicas de la enfermedad. De igual manera, aquellos pacientes vacunados (OR 0,72; IC 95% 0,6-0,86) parecen también estar expuestos a un menor riesgo¹⁰⁷, protección más evidente al compararse con pacientes con infección por SARS-CoV-2 no vacunados (HR 0,85; IC 95% 0,82-0,89) aunque la protección global fue solo del 15%.¹²⁰

La evaluación del riesgo en la práctica clínica diaria precisa de herramientas que simplifiquen todo lo expuesto con anterioridad. Sudre CH et al. desarrollaron un modelo predictivo que incluía la

sintomatología durante la primera semana, la edad y el sexo, con un área bajo la curva (ABC) del $76,7 \pm 2,4\%$, con una especificidad del $73,4 \pm 9,7\%$ y sensibilidad del $68,7 \pm 9,9\%$.¹²¹ Sin embargo, son muchos las variables que entran en juego y que aún desconocemos.¹²²⁻¹²⁴

2.4.3 Presentación clínica

Es bien conocido que la sepsis también presenta complicaciones a largo plazo,^{20,101} incluida una mayor mortalidad (hazard ratio [HR] 2,18; IC 95% 2,14-2,22)¹²⁵ durante el seguimiento. Frecuentemente, además, los supervivientes también presentan una mayor tasa de re-hospitalizaciones y peor calidad de vida como consecuencia de la reagudización de muchas de sus patologías basales previas.^{20,101}

Es esperable que hallazgos similares sean observados en los pacientes que han precisado de ingreso hospitalario por la COVID-19. A continuación, abordaremos de forma breve los principales hallazgos observados durante los primeros años de la pandemia centrándonos en las secuelas crónicas a nivel de cada uno de los principales sistemas según la evidencia reportada hasta el momento. La **Tabla 2** resume de forma breve las principales alteraciones de la fase crónica de la COVID-19.

2.4.3.1 Cardiovascular

Las infecciones se han asociado a eventos cardiovasculares a corto plazo en probable relación a una descompensación inicial por el estrés al que se ven sometidos los pacientes.⁵⁶ Sin embargo, un meta-análisis reciente ha mostrado que la sepsis se asocia a un mayor riesgo de infarto de miocardio (HR ajustado 1,67; IC 95% 1,37-2,05) e insuficiencia cardiaca (HR ajustado 1,77; IC 95% 1,26-2,48) a los 5 años de seguimiento en comparación a controles.¹²⁶ Evidentemente, los primeros estudios observacionales que analizaron las secuelas a medio plazo de la COVID-19 ya empezaron a observar una mayor carga de patologías cardiovasculares.^{127,128}

Siguiendo esta línea de trabajo, Xie Y et al. observaron que los pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 presentaron un mayor riesgo de eventos cardiovasculares durante el primer año desde el diagnóstico. Entre los hallazgos destaca un mayor riesgo de síndrome coronario agudo (HR 1,72; IC 95% 1,56-1,9), insuficiencia cardiaca (HR 1,72; IC 95% 1,65-1,8), miocarditis (HR 5,38; IC 95% 3,8-7,59), pericarditis (HR 1,85; IC 95% 1,61-2,13), arritmias ventriculares (HR 1,84; IC 95% 1,72-1,98) y fibrilación auricular (HR 1,71; IC 95% 1,64-1,79). Dichos hallazgos se mantuvieron

independientemente de la edad, raza, sexo, factores de riesgo cardiovascular y necesidad de ingreso hospitalario.¹²⁹

2.4.3.2 Hematológica

No existen trabajos específicos que evalúen de forma directa las complicaciones hematológicas asociadas a la fase crónica de la COVID-19, aunque algunos datos pueden obtenerse de estudios observacionales. Las formas de presentación incluyen patologías hematológicas autoinmunes, citopenias, hemorragias o eventos trombo-embólicos.^{130,131}

La presencia de eventos trombóticos es probablemente la más frecuente (hasta el 5%) al igual que sucede con otras patologías.¹ El riesgo de eventos tromboembólicos es mayor durante la fase aguda de la enfermedad (HR 66,78; IC 95% 24,7-180,5), pero se mantiene durante el primer mes tras el diagnóstico (HR 3,97; IC 95% 2,1-7,53).¹³² Recientemente se ha descrito que la COVID-19 se asocia a un mayor riesgo de trombosis venosa profunda (HR 2,09; IC 95% 1,94-2,24) y embolismo pulmonar (HR 2,93; IC 95% 2,73-3,15) durante el primer año de seguimiento. Al igual que sucedía con las complicaciones cardiacas, el riesgo era independiente de la edad, raza, sexo y otras variables entre las que se incluían los factores de riesgo cardiovascular.¹²⁹ Se ha postulado que el riesgo de desarrollar dichas complicaciones viene probablemente determinado por la duración y severidad de la respuesta inflamatoria, así como del daño endotelial que tiene lugar durante la fase aguda de la COVID-19.^{1,131}

2.4.3.3 Hepática

No existe mucha información respecto a las secuelas hepáticas que pueden presentar los pacientes durante la fase de convalecencia y seguimiento tras la COVID-19. Sin embargo, un estudio observacional reportó una elevación persistente de la fosfatasa alcalina y la gamma glutamil transpeptidasa hasta dos meses después de la infección por SARS-CoV-2.¹³³ Dichas alteraciones podrían sugerir un daño crónico a nivel del sistema hepato-biliar, con el riesgo de desarrollar una colangitis esclerosante secundaria.¹³⁴⁻¹³⁶ Durante la fase aguda de la enfermedad el daño hepático colestásico se ha asociado a una mayor mortalidad (HR ajustado 2,09; IC 95% 1,12-3,90)¹³⁷ y se ha sugerido que en la fase crónica también podría ser una enfermedad con una alta letalidad^{134,135} atenuada por las vacunas.¹³⁶

2.4.3.4 Metabólica

No existen estudios que evalúen las alteraciones metabólicas a largo plazo en pacientes con ingreso por sepsis o la COVID-19. Un estudio observacional reportó una hiperglucemia persistente (35%) a los 6 meses de seguimiento en aquellos pacientes con hiperglucemia durante el ingreso por la COVID-19; un 2% desarrolló diabetes mellitus, lo cual que el SARS-CoV-2 podría causar resistencia a la insulina al alterar la función de las células beta pancreáticas.¹³⁸ También se ha descrito una mayor tasa de patología tiroidea durante el seguimiento tras la COVID-19.¹

De acuerdo con estudios previos, aquellos pacientes con patologías infecciosas presentaron un perfil lipídico aterogénico durante el seguimiento a corto plazo.^{139,140} De igual manera, entre los pacientes con sepsis se ha descrito un perfil aterogénico a los años de seguimiento,¹⁴¹ con una mayor mortalidad entre aquellos con hipolipoproteinemia durante el ingreso.¹⁴² A pesar de las potenciales implicaciones pronósticas, en la actualidad no existen estudios que evalúen las alteraciones del perfil lipídico a largo plazo en la COVID-19.

2.4.3.5 Neurológica

Entre las secuelas neurológicas descritas en los pacientes con necesidad de ingreso en la UCI podemos encontrar accidentes cerebrovasculares, daño por hipoxia cerebral y procesos neurodegenerativos.¹ Concretamente, se observó un mayor riesgo de desarrollar demencia durante el seguimiento entre los pacientes con infecciones (HR ajustado 1,25; IC 95% 1,17-1,35) y formas severas de sepsis (HR ajustado 1,40; IC 95% 1,72-2,46) independientemente de la edad e historia previa de patología neurológica.¹⁴³ Un estudio que incluyó a más de 154.068 individuos con diagnóstico de la COVID-19 observó que existía un mayor riesgo de desarrollar secuelas neurológicas (HR 1,42; IC 95% 1,38-1,47) en comparación al grupo control durante el primer año de seguimiento, con una prevalencia estimada del 70,6%, e independientemente de la necesidad de ingreso hospitalario.¹⁴⁴

Es llamativa la asociación observada entre la COVID-19 y el riesgo de desarrollar trombosis venosa cerebral (HR 2,69; IC 95% 1,29-5,62) e ictus isquémico (HR 1,42; IC 95% 1,38-1,47) o hemorrágico (HR 2,19; IC 95% 1,63-2,95)¹⁴⁴ dado el grado de dependencia que pueden conllevar en algunos casos. Hallazgos similares fueron descritos en otra cohorte que evaluó el riesgo de eventos cardiovasculares observando una asociación significativa entre la COVID-19 y el riesgo de desarrollar

ictus (HR 1,52; IC 95% 1,43-1,62) durante los primeros 12 meses de seguimiento.¹²⁹ En ambos casos el riesgo se mantuvo elevado independientemente de la edad, sexo y comorbilidades.

2.4.3.6 Respiratoria

La evidencia previa que existe respecto a los SDRA, independientemente de su etiología, sugiere que a los 5 años de seguimiento existe una limitación física que condiciona una peor calidad de vida a pesar de resultados casi normales en pruebas volumétricas y espirométricas.¹⁴⁵ La infección por SARS-CoV-2 evoluciona hasta en el 15% de los casos hacia un SDRA,¹⁴⁶ por lo tanto, no es sorprendente que los primeros estudios observacionales reportaran durante el seguimiento a corto plazo una persistencia de secuelas radiológicas y de las pruebas de función respiratoria que se traducían en una menor capacidad funcional.¹⁴⁷⁻¹⁴⁹

Una meta-análisis que evaluó la prevalencia de alteraciones radiológicas y de las pruebas de función respiratoria en la COVID-19 a los 90 días de seguimiento, estableció que hasta un 55,7% (IC 95% 41,2-70,1) presentaba alteraciones radiológicas en la tomografía computarizada y un 34,8% (IC 95% 25,8-43,8) en la difusión del monóxido de carbono (DL_{CO} por sus siglas en inglés).¹⁵⁰ Según datos de un meta-análisis más reciente, dichas alteraciones persistieron en el 32,6% (IC 95% 24-42,6) y un 30,5% (IC 95% 24,5-37,2) de los pacientes al año de seguimiento, respectivamente.¹⁵¹

Estos hallazgos son similares entre diferentes especies de coronavirus¹⁵² o neumonitis virales¹⁵³ y sugieren alteraciones persistentes en la difusión alveolar por patología intersticial.¹⁵⁴ Diagnosticar estas alteraciones es importante, más aún si tenemos en cuenta que se han asociado a una peor calidad de vida¹⁵⁵ y que podrían responder a tratamiento con corticoides.¹⁵⁶ Algunos estudios han demostrado que el sexo femenino (OR 4,011; IC 95% 2,928-5,495), una mayor edad (OR 1,018; IC 95% 1,007-1,030) y alteraciones radiológicas (OR 3,002; IC 95% 1,319-6,835) se asocian a una menor DL_{CO}.¹⁵⁵

2.4.3.7 Renal

Un aumento de la creatinina durante la fase aguda de la sepsis o al alta se asocia a una mayor mortalidad durante el seguimiento a largo plazo y un 20% evolucionará hacia formas crónicas de la enfermedad.^{157,158} Si tenemos en cuenta que más del 20% de los pacientes ingresaron en la UCI por la COVID-19 precisaron de terapia de sustitución renal, es de esperar que hallazgos similares sean descritos durante el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

Estudios con seguimiento a corto plazo han observado una reducción de la necesidad de diálisis entre los pacientes que precisaron de terapia de sustitución renal durante el ingreso. Estudios retrospectivos reportaron que a los 90 días de seguimiento hasta un 14% de los pacientes desarrollaron enfermedad renal crónica,¹ aunque dicho riesgo no era mayor en comparación a otras patologías infecciosas (HR ajustado 1,24; IC 95% 0,86–1,78).¹⁵⁹ En pacientes con diagnóstico previo de enfermedad renal crónica antes de la COVID-19 se ha visto una mayor mortalidad y deterioro de la función renal a los 3 meses de seguimiento en comparación a sus homólogos.¹⁶⁰

Durante el seguimiento a largo plazo también se ha observado que la COVID-19 se asocia a un mayor riesgo de deterioro de la función renal (OR 4,60; IC 95% 2,10-10,08).¹⁶¹ Un estudio que analizó una cohorte de más de 800.000 pacientes observó que la COVID-19 se asoció a los 6 meses a un mayor riesgo de fracaso renal, enfermedad renal terminal y mortalidad de todas las causas independientemente de la necesidad (HR ajustado 3,37; IC 95% 3,04-3,73) o no de ingreso (HR ajustado 1,15; IC 95% 1,07–1,23) hospitalario.¹⁶²

3.JUSTIFICACIÓN

Como se ha expuesto con anterioridad la sepsis es una patología inflamatoria que se caracteriza por alteraciones a nivel celular, metabólico y orgánico como respuesta a la infección por diferentes patógenos.^{4,16} En los casos más severos, dicha respuesta puede ser tan desproporcionada que condiciona una serie de cambios capaces de aumentar la mortalidad de este grupo de pacientes. Podemos considerar a la COVID-19 como una forma de sepsis viral con una mortalidad intra-hospitalaria estimada del 10%.

Durante los primeros meses de la pandemia gran parte del esfuerzo se centró en la identificación de los factores de riesgo y de potenciales marcadores biológicos que pudieran predecir eventos durante el ingreso hospitalario. Se observó una asociación entre la severidad de la COVID-19 con la edad, factores de riesgo cardiovascular y marcadores inflamatorios.^{10,27-31} Inicialmente no se prestó mucha atención a las alteraciones metabólicas a pesar de que previamente se había descrito una asociación con la mortalidad y alteración del perfil lipídico en la sepsis.^{71,72,142,163-165} Concretamente, los niveles de la lipoproteína de alta densidad (HDL-c por sus siglas en inglés) y baja densidad (LDL-c por sus siglas en inglés) disminuyen de forma proporcional a la severidad de la sepsis. Se desconoce cuál es el mecanismo detrás de la hipolipoproteinemia, pero parece existir una causa-efecto^{166,167} dado que hallazgos similares han sido descritos durante la fase de mayor actividad de patologías inflamatorias.¹⁶⁸

Además, se pensó que la asociación entre los eventos cardiovasculares y las infecciones era solo a corto plazo,¹⁶⁹ pero metaanálisis recientes han observado una mayor tasa de eventos cardiovasculares tras 5 años del alta hospitalaria por sepsis.¹²⁶ La infección por SARS-CoV-2 también se asocia a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares durante el primer año de seguimiento.^{129,144} Sin embargo, a pesar de las similitudes entre la sepsis y la infección por SARS-CoV-2, destaca la escasez de estudios a largo plazo que analicen el comportamiento del perfil lipídico el cual podría ser una causa predisponente que podría acelerar la aterosclerosis.⁶

Un gran porcentaje de pacientes refieren persistencia de los síntomas tras la fase aguda de la enfermedad. Queda mucho por comprender y definir sobre la fisiopatología que existe detrás de los PAIS,⁷ particularmente en ausencia de patología cardiovascular y pulmonar. Esta entidad se caracteriza por disminuir la calidad de vida y capacidad física de los pacientes,⁷ por lo no podemos conformarnos con un diagnóstico inespecífico, sino que debemos de ser capaces de aportar datos objetivos. Este grupo

de pacientes precisan de una valoración integral donde la ergoespirometría puede ser una herramienta útil dada su capacidad para valorar diferentes sistemas de forma conjunta e individual.

Teniendo en cuenta todo lo expuesto con anterioridad, parece clara la necesidad de aprovechar la oportunidad brindada por la pandemia por SARS-CoV-2 con el objetivo de mejorar nuestro conocimiento sobre los efectos a corto y largo plazo de los procesos infecciosos. Todo ello nos permitirá realizar un diagnóstico más precoz y establecer las medidas de prevención necesarias para reducir la morbimortalidad durante el seguimiento. Los trabajos incluidos en el presente Proyecto de Tesis Doctoral siguen por tanto una línea de investigación homogénea. Todos ellos:

- Se centran en el estudio de pacientes con infección por SARS-CoV-2 durante la primera ola de la enfermedad
- Intentan aportar una base fisiopatológica de los procesos evaluados
- Intentan identificar marcadores diagnósticos o pronósticos objetivos que permitan un mejor seguimiento de los pacientes a medio y largo plazo

Finalmente cabe mencionar que los trabajos incluidos son unicéntricos y fueron posibles gracias al trabajo multidisciplinar del equipo médico y de enfermería del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

4.HIPÓTESIS

La hipótesis general de este proyecto de Tesis Doctoral es que la COVID-19 puede tener un impacto a nivel metabólico y funcional, lo que podría determinar el pronóstico durante el seguimiento. Cada uno de los trabajos que conforman este proyecto de Tesis Doctoral tiene a su vez una hipótesis de trabajo específica:

- 1/ La COVID-19 provoca alteraciones metabólicas, las cuales podrían persistir en el tiempo más allá del evento índice. Una correcta caracterización podría tener implicaciones pronósticas.
- 2/ Las alteraciones metabólicas podrían asociarse con el estrés oxidativo y respuesta inflamatoria característica de la COVID-19.
- 3/ Los pacientes con persistencia de los síntomas a largo plazo constituyen un grupo especial de enfermos. En ausencia de patología cardio-pulmonar evidente, es posible su caracterización mediante el uso de la ergoespirometría.

5.OBJETIVOS

5.1 Objetivos principal

Describir las alteraciones metabólicas y secuelas funcionales durante el seguimiento a medio-largo plazo de los pacientes con historia previa de infección por SARS-CoV-2 o la COVID-19.

5.2 Objetivos secundarios

1. Caracterizar el comportamiento del perfil lipídico durante la fase aguda y crónica de la enfermedad.
2. Identificar si las alteraciones del perfil lipídico se asocian con un mayor riesgo de eventos durante el ingreso hospitalario.
3. Analizar las asociaciones existentes entre el estrés oxidativo, la inflamación y el perfil lipídico con el objetivo de aportar una base fisiopatológica.
4. Detallar la presentación clínica, los síntomas y la calidad de vida de un grupo bien definido de pacientes con persistencia de los síntomas durante la fase crónica de la COVID-19.
5. Caracterizar y comparar los parámetros funcionales medidos mediante diferentes pruebas complementarias para obtener datos objetivos de la repercusión de la COVID-19 persistente.

6.MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 Marco del estudio y diseño

Se trata de un estudio observacional unicéntrico en el que se incluyeron pacientes con el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 o COVID-19 durante los primeros meses de la pandemia. En el mismo han colaborado los servicios de Análisis Clínicos, Anestesia, Cardiología, Hematología, Medicina Interna, Neumología, Neurología y UCI del Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Este proyecto de Tesis doctoral incluye tres trabajos derivados de tres proyectos aprobados por el comité ético del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (PI 20-1894; PI 20-1717; CASVE PI-20-1894; **Ver anexo I**). El primer trabajo era retrospectivo (**Artículo 1; Ver anexo II**) valoró las alteraciones metabólicas e incluyó a todos aquellos pacientes admitidos de forma consecutiva durante los meses de marzo a mayo de 2020. Los otros dos trabajos comprendieron dos estudios prospectivos, el primero (**Artículo 2; Ver Anexo III**) valoró las alteraciones metabólicas e incluyó a pacientes admitidos durante los meses de marzo y abril del 2020. El segundo estudio prospectivo (**Artículo 3; Ver anexo IV**) seleccionó a los pacientes en base a la persistencia de los síntomas durante los tres primeros meses de seguimiento, que fueron valorados en las consultas post-COVID-19.

Para la recogida de datos se desarrollaron unas bases específicas para cada uno de los estudios incluidos. Entre las pruebas realizadas destacan el análisis de sangre para la determinación de diferentes biomarcadores en cada uno de los tres trabajos incluidos. El **Artículo 3** también incluyó la realización de un ecocardiograma transtorácico en reposo, pruebas de función respiratoria, ergoespirometría y cuestionarios de calidad de vida (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire).

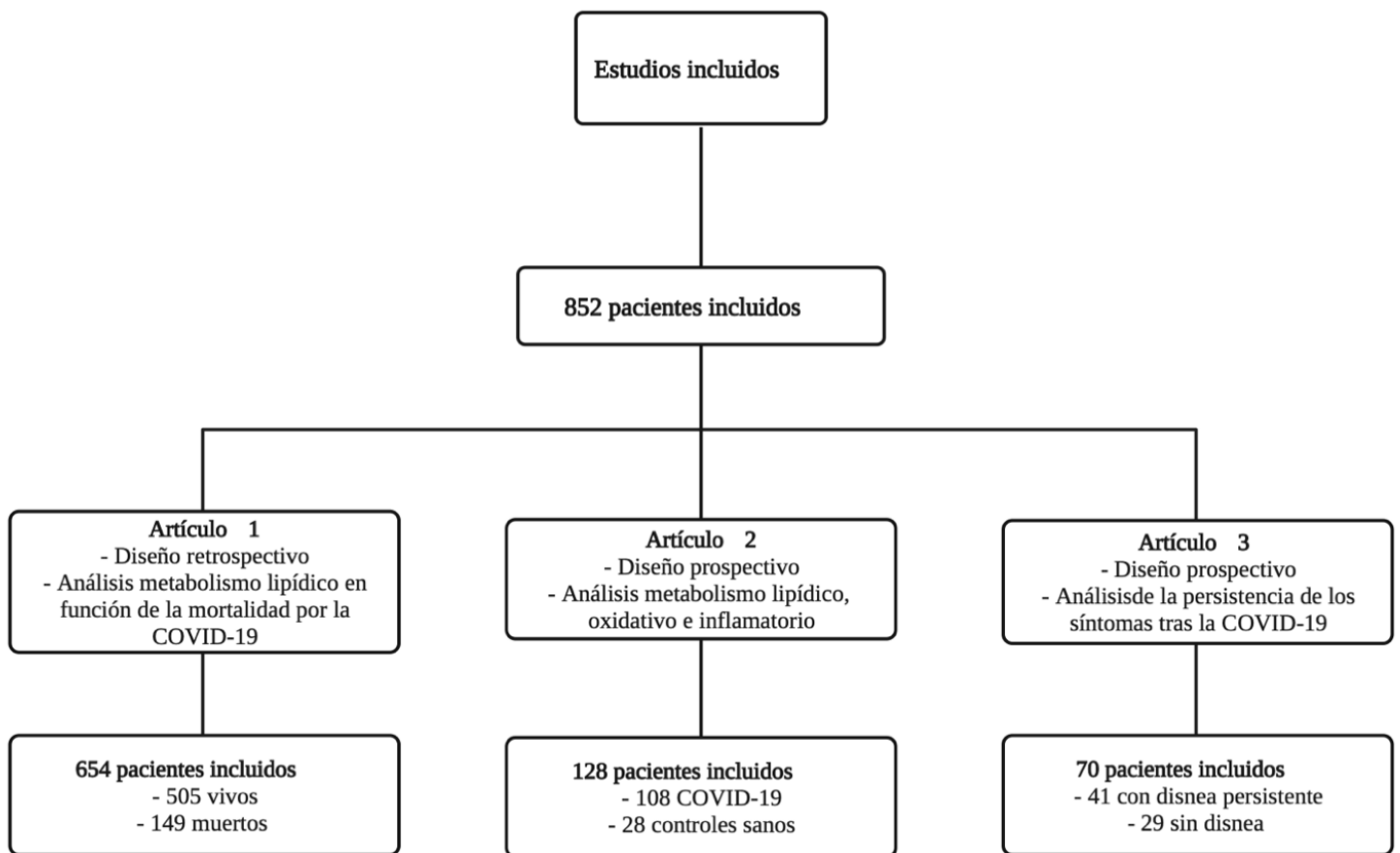
Durante el desarrollo de los estudios presentados en esta tesis se cumplieron en todo momento los principios de la declaración de Helsinki. En los **Artículos 2 y 3**, ambos prospectivos, fue necesario que los pacientes incluidos firmaran el consentimiento informado. Además, todos los datos utilizados en el desarrollo de este proyecto de Tesis Doctoral han sido tratados según lo dispuesto por la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, para preservar la intimidad de los pacientes.

6.2 Poblaciones del estudio

Durante el período en el que desarrollaron los trabajos incluidos en la presente tesis doctoral, se incluyó un total de 852 pacientes (ver **Figura 10**). El **Artículo 1** analizó una cohorte poblacional de

654 pacientes los cuales fueron divididos en vivos (n=505) vs. muertos (n=149). El **Artículo 2** incluyó a 136 pacientes, donde 28 pertenecían al grupo control seleccionado en las consultas preanestésicas y con resultado negativo para la reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) para el SARS-CoV-2. Finalmente, el **Artículo 3** que valoró las secuelas tras la infección por SARS-CoV-2 incluyó a 70 pacientes, de los cuales 17 no precisaron de ingreso hospitalario, y fueron clasificados en persistencia de disnea (n= 41) vs. ausencia de disnea (n=29) durante el seguimiento.

Figura 10. Diagrama de la distribución de los pacientes incluidos.



La población a estudio debía cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Edad \geq 18 años
2. Diagnóstico definitivo de infección por SARS-CoV-2 con resultado positivo RT-PCR
3. Firma del consentimiento informado (ver ejemplar en **Anexo V**) por parte del paciente o representante legal (solo aplica a los **Artículos 2 y 3**)

Los criterios de exclusión fueron:

1. Edad $<$ 18 años
2. Mujeres embarazadas o lactantes
3. Fallecimiento durante las primeras 24 horas de ingreso hospitalario
4. Infección activa por SARS-CoV-2 e incapacidad para realizar la ergoespirometría o test de los 6 minutos (solo aplica al **Artículo 3** que valora las alteraciones funcionales durante el seguimiento)
5. Enfermedad terminal o cardio-pulmonar avanzada (solo aplica al **Artículo 3** que valora las alteraciones funcionales durante el seguimiento)

6.3 Variables analizadas

Las variables principales comunes en todos los estudios han sido recogidas en el **Anexo V**. Las variables específicas para cada estudio han sido recogidas en el **Anexo VI**.

6.4 Definición de las variables

A continuación, se puede encontrar una definición detallada de las variables principales analizadas a lo largo del desarrollo de cada una de los tres artículos de los que se compone este proyecto de Tesis doctoral. Estas son:

- Lipoproteínas: Son macromoléculas formadas por un núcleo de triglicéridos y colesterol esterificado cuya capa externa está compuesta de fosfolípidos, apoproteínas y colesterol libre.^{170,171} Se clasifican en función de su densidad, tamaño, concentración de lípidos y apolipoproteínas (ver **Tabla 5**).¹⁷² Para el presente proyecto de tesis doctoral se han recogido los valores de HDL-c y LDL-c.

Tabla 5. Características de las principales lipoproteínas.

Lipoproteína	Densidad (g/ml)	Tamaño (nm)	Lípidos	Apolipoproteínas principales	Función principal
Quilomicrones	<0.930	75-1200	Triglicéridos Colesterol	Apo B-48 Apo C-I, C-II Apo E	Transporte del colesterol y triglicéridos desde el intestino a los tejidos periféricos e hígado
VLDL-c	0.96-1.006	30-80	Triglicéridos Colesterol Fosfolípidos	Apo A-I, A-II Apo B-100 Apo C-I, C-II Apo E	Transporte de los triglicéridos
IDL-c	1.006-1.019	25-35	Triglicéridos Colesterol Fosfolípidos	Apo B-100 Apo E Apo C-I, C-II	Precursor del LDL-c
LDL-c	1.019-1.063	18-25	Triglicéridos Colesterol Fosfolípidos	Apo B-100	Transporte del colesterol del hígado a los tejidos periféricos
HDL-c	>1.063	5-12	Triglicéridos Colesterol Fosfolípidos	Apo A-I, A-II Apo C-I, C-II Apo E	Trasporte del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado

Abreviaciones: Apo: apoproteína; HDL-c, lipoproteína de alta densidad; ILD-c: lipoproteína de densidad intermedia; LDL-c, lipoproteína de baja densidad; VLDL, lipoproteína de muy baja densidad

- Perfil aterogénico: Se define como aquel con niveles elevados de CT, LDL-c y triglicéridos, pero con una baja concentración de HDL-c.

- Citoquinas: Son péptidos que juegan un papel fundamental al tratarse de proteínas con efectos inmunomoduladores, entre ellos se encuentran las interleucinas y quimiocinas.¹⁷³ Durante los procesos infecciosos estas tienen efectos pro-inflamatorios y anti-inflamatorios, además de contribuir en la función y reclutamiento de los leucocitos.³ En el **Anexo VI** se adjuntan las citoquinas analizadas.

- Proteínas plasmáticas: Son consideradas como reactantes de fase aguda que se elevan durante las respuestas inflamatorias y cuya función principal consiste en regular la interacción del huésped-patógeno amplificando las respuestas celulares.³ Entre las dos proteínas plasmáticas analizadas encontramos la ferritina y la proteína C-reactiva (PCR) de alta sensibilidad.

- Peroxidación lipídica: Se trata de un proceso por el cual los radicales libres o especies de oxígeno reactivo dañan directamente a los glicolípidos, fosfolípidos y colesterol. En situaciones de estrés, como pueden ser la sepsis, son capaces de inducir la muerte celular al existir un daño oxidativo excesivo.¹⁷⁴ Dicha peroxidación se cuantifica de forma indirecta al medir dos de los productos generados durante la formación de los hidroperóxidos lipídicos, el malondialdehído (MDA por sus siglas en inglés) y el 4-Hydroxynonenal (4-HNE por sus siglas en inglés). Tanto el MDA y el 4-HNE se han asociado al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, hepáticas, metabólicas y neurodegenerativas.^{42,175}

- Disnea: Se consideró presenta cuando el paciente tenía una clase funcional \geq II según la clasificación de la New York Heart Association (NYHA; ver **Tabla 6**)¹⁷⁶ durante el seguimiento tras la infección por SARS-CoV-2 o la COVID-19.

Tabla 6. Clasificación funcional de la New York Heart Association en base a la severidad de los síntomas y la actividad física.

Clase I	Sin limitaciones de la actividad física. La actividad física ordinaria no causa problemas indebidos de disnea, fatiga o palpitaciones
Clase II	Leve limitación de la actividad física. Se siente cómodo en reposo, pero una actividad física ordinaria produce disnea, fatiga o palpitaciones
Clase III	Marcada limitación de la actividad física. Ausencia de malestar en reposo, pero cualquier actividad física produce disnea, fatiga o palpitaciones.
Clase IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin malestar. Puede haber síntomas en reposo. Si se lleva a cabo cualquier actividad física, aumenta la sensación de malestar.

Adaptado de McDonagh, T. A. *et al.* Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2021. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(6):523.e1–523.e114)

- Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire (KCCQ por sus siglas en inglés): El KCCQ es un cuestionario que permite valorar la percepción que tiene un paciente con insuficiencia cardiaca de su estado de salud y como esta influye en diferentes aspectos de su vida. Para ello, ha de contestar 23 preguntas que permiten valorar la calidad de vida, los síntomas, la limitación física y la limitación social durante las dos últimas semanas. Las opciones de respuesta son escalas tipo Likert de 1 a 5, 6 o 7 puntos y la puntuación de total de cada una de las esferas engloba un rango teórico de 0-100 siendo 0 el peor estado y 100 el mejor.¹⁷⁷

Parámetros obtenidos durante la ergoespirometría:

- Consumo de oxígeno (V_{O_2}): Se define como la capacidad del organismo para absorber, transportar y extraer el oxígeno necesario en un momento dado. En la práctica clínica diaria suele expresarse como el V_{O_2} pico, dado que aquellos pacientes con patología cardio-pulmonar no suelen alcanzar el consumo máximo de V_{O_2} . Se puede representar en ml/min/kg o como el porcentaje teórico del V_{O_2} predicho según la edad, sexo y peso del paciente siendo el valor normal aquel V_{O_2} pico $\geq 85\%$ (ver **Tabla 7**). El V_{O_2} puede verse influenciado por varios factores tal y como puede extraerse de la

ecuación de Fick ($V_{O_2} = \text{gasto cardiaco} * \text{diferencia de oxígeno arterio-venosa}$), donde destacan los centrales (cardio-pulmonar) y periféricos (hemoglobina, endotelio vascular, sistema musculoesquelético y el metabolismo celular).^{178,179}

- Equivalente metabólico (MET por sus siglas en inglés): Es el costo energético de las actividades físicas como un múltiplo de la tasa metabólica en reposo, donde 1 MET equivale a 3,5 ml $O_2/kg/min$, y estima también la capacidad física según el nivel de trabajo alcanzado.^{178,179}

- Umbral ventilatorio o anaerobio (AT por sus siglas en inglés): Se define como el momento del ejercicio en el cual el metabolismo pasa a ser dependiente de la glicolisis anaeróbica por una incapacidad para satisfacer las necesidades de oxígeno. Eso se traduce en un aumento del ácido láctico en sangre, lo que viene acompañado de un descenso del pH y de un aumento en la ventilación para eliminar el exceso de ácidos. El AT pueden representarse como ml/kg/min o como porcentaje del V_{O_2} predicho y su valor normal oscila entre un 40-65% del V_{O_2} pico. El AT puede ser determinado de forma invasiva midiendo el ácido láctico y bicarbonato en sangre o de forma no invasiva a través de parámetros estimados durante la realización de la ergoespirometría.^{178,179}

- Equivalentes ventilatorios: Se define como la ratio entre la ventilación (VE) con V_{O_2} (VE/V_{O_2}) y la producción de CO_2 (VE/V_{CO_2}). VE/V_{O_2} refleja la ventilación pulmonar en litros por minuto necesarios para consumir 1 litro de oxígeno a lo largo del tiempo. Cuanto más bajo sea el VE/V_{O_2} más eficaz será la ventilación y más metabolismo aerobio se estará haciendo. VE/V_{CO_2} en el AT y la pendiente VE/V_{CO_2} reflejan la ventilación en litros por minuto necesaria para lavar 1 litro de CO_2 a lo largo del tiempo. Cuando más bajos sean, más eficaz es la ventilación para lavar CO_2 . La ineficiencia ventilatoria refleja una mayor respuesta ventilatoria para un V_{O_2} dado. Unos equivalentes ventilatorios elevados pueden ser el resultado de una $PaCO_2$ baja por hiperventilación, de una relación del espacio muerto (V_D/V_T) elevada con alteración en el intercambio gaseoso o el resultado de la combinación de ambos mecanismos. Además, la pendiente VE/V_{CO_2} (VE/V_{CO_2} slope) durante ejercicios submáximos tiene una implicación pronóstica en patologías cardio-pulmonares.^{178,179}

- Presión parcial de O_2 (PET_{O_2}) y CO_2 (PET_{CO_2}) al final de la espiración: Durante las etapas iniciales del ejercicio la PET_{O_2} disminuye mientras que la PET_{CO_2} aumenta. Si la ventilación se dispara más de

lo necesario para lavar el CO₂ generado la PET_{CO2} bajará. El PET_{CO2} será bajo en los casos de alteración la relación ventilación/perfusión.^{178,179}

Tabla 7. Clasificación diagnóstica según las variables analizadas en la ergoespirometría para el estudio de la disnea de esfuerzo de causa desconocida.

VE/V_{CO2} slope	V_{O2} pico	EOV	PET_{CO2}
Clase ventilatoria I VE/V _{CO2} slope <30	Clase Ventilatoria A V _{O2} pico > 20 ml/kg/min ≥100% predicted	No presente	PET _{CO2} ≥33 mmHg 3-8 mmHg de aumento durante el ejercicio
Clase ventilatoria II VE/V _{CO2} slope 30-35.9	Clase ventilatoria B V _{O2} pico = 16-20 ml/kg/min 75%-99% predicted		
Clase ventilatoria III VE/V _{CO2} slope 36-44.9	Clase ventilatoria C V _{O2} pico = 10-15.9 ml/kg/min 50%-74% predicted	Presente	PET _{CO2} <33 mmHg <3 mmHg de aumento durante el ejercicio
Clase ventilatoria IV VE/V _{CO2} slope ≥45	Clase ventilatoria D V _{O2} pico <10 ml/kg/min <50% predicted		

Adaptado de Guazzi M. et al. Cardiopulmonary Exercise Testing: What Is its Value?. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(13):1618-1636.

- Cociente respiratorio (RER): Se define como la relación entre el volumen de CO₂ eliminado y el consumo de oxígeno (V_{CO2}/V_{O2}). En reposo el RER <0.85 y su valor aumenta junto con la intensidad del ejercicio e inicio del metabolismo anaerobio. Se considera que un RER >1.05-1.1 durante el pico de esfuerzo o >1.09 a los 2 minutos de la recuperación es indicativo de un esfuerzo máximo durante la realización de la ergoespirometría.^{178,179} Es un parámetro que nos indica si el esfuerzo ha sido máximo desde el punto de vista metabólico.

- Reserva respiratoria (BR por sus siglas en inglés): Definida como la relación entre la máxima ventilación con el esfuerzo y la máxima ventilación voluntaria en reposo. El valor de la BR suele ser >20% y permite diferenciar entre una limitación cardiovascular o ventilatoria al esfuerzo.^{178,179}

- Frecuencia cardíaca máxima teórica (FCMT): Se calcula mediante la siguiente fórmula, frecuencia cardíaca (FC) máxima alcanzada/220-Edad del paciente. Una FCMT \geq 95% se considera como criterio de ergoespirometría máxima.^{178,179} Una FCMT <80% puede ser indicativo de insuficiencia cronotropa.¹⁸⁰

-Pulso de oxígeno (V_{O_2}/HR por sus siglas en inglés): Considerado como un marcador del volumen latido durante el ejercicio, refleja el oxígeno extraído por latido cardíaco.^{178,179}

- Clase funcional: Para una valoración más objetiva de los pacientes con PASC, se hizo uso de diferentes variables obtenidas durante la realización de la ergoespirometría (ver **Tabla 7**) para una correcta estratificación de su verdadera capacidad funcional.¹⁸¹

- Espirometría: Es una prueba que permite valorar la función respiratoria. Para ello, se cuantifican diferentes variables donde destacan las siguientes: capacidad vital forzada (FVC por sus siglas en inglés), volumen de aire espirado en el primer segundo (FEV1 por sus siglas en inglés), capacidad vital (VC por sus siglas en inglés), volumen residual (RV por sus siglas en inglés), capacidad pulmonar total (TLC por sus siglas en inglés), volumen tidal (V_T por sus siglas en inglés) y capacidad funcional residual (FRC por sus siglas en inglés).¹⁸²

6.5 Aspectos metodológicos específicos

6.5.1 Análisis hematológico y bioquímico

Todas las pruebas se realizaron en un laboratorio clínico certificado (ISO 9001:2015). Para el análisis hematológico se empleó el dispositivo Sysmex XN-1000[®] con los reactivos del fabricante (Sysmex Corporation, Japan) y según sus recomendaciones para una correcta cuantificación de las poblaciones de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Para el análisis bioquímico se utilizó el analizador Roche Cobas 8100 (Module Cobas[®] c 702, Roche Diagnostics, Switzerland) según sus recomendaciones. La PCR se cuantificó mediante inmunturbidimetría potenciada con partículas (e501 Module Analyser, Roche Diagnostics), con un intervalo de medición entre 0.3-350 mg/L. La

procalcitonina se evaluó mediante electroquimioluminiscencia, con un intervalo de medición de 0.02-100 ng/mL, en un analizador químico (Cobas 6000, Roche Diagnostics). La metodología para los métodos directos de cuantificación del LDL-c, HDL-c y CT se basaron en un ensayo colorimétrico enzimático homogéneo estándar.

6.5.2 Análisis de las citoquinas y estrés oxidativo

La cuantificación de citoquinas en plasma (ver **anexo VI**) se realizó de acuerdo con las instrucciones del fabricante con el 45-Plex Human ProcartaPlex™ Panel 1 disponible comercialmente (Invitrogen, Waltham, MA, EE. UU.). Todas las citocinas tuvieron al menos un 20 % de detección para garantizar la solidez de los resultados y se expresaron en logaritmo en base 2.

Para la evaluación de la LPO se cuantificaron los niveles plasmáticos de MDA y HNE-4 con “Bio-quochem commercial kit ref KB03002 (BQCell™ MTT, Bioquochem, Oviedo, Spain). Para analizar el daño del ADN inducido por el estrés oxidativo se midieron cuantitativamente los niveles plasmáticos de 8-hidroxi-2'-desoxiguanosina (8-OHdG) a una longitud de onda de 450 nm con el “The DetectX® DNA Damage Immunoassay Kit (Arbor Assays, Ann Arbor, MI, USA)”. También se evaluó el daño oxidativo a las proteínas mediante el uso “Protein Carbonyl Colorimetric Assay Kit (Tissue and Serum Samples) commercial kit ref E-BC- K117-S (Elabscience Biotechnology Inc, United States)”. Todas las mediciones se realizaron según las recomendaciones de los fabricantes.

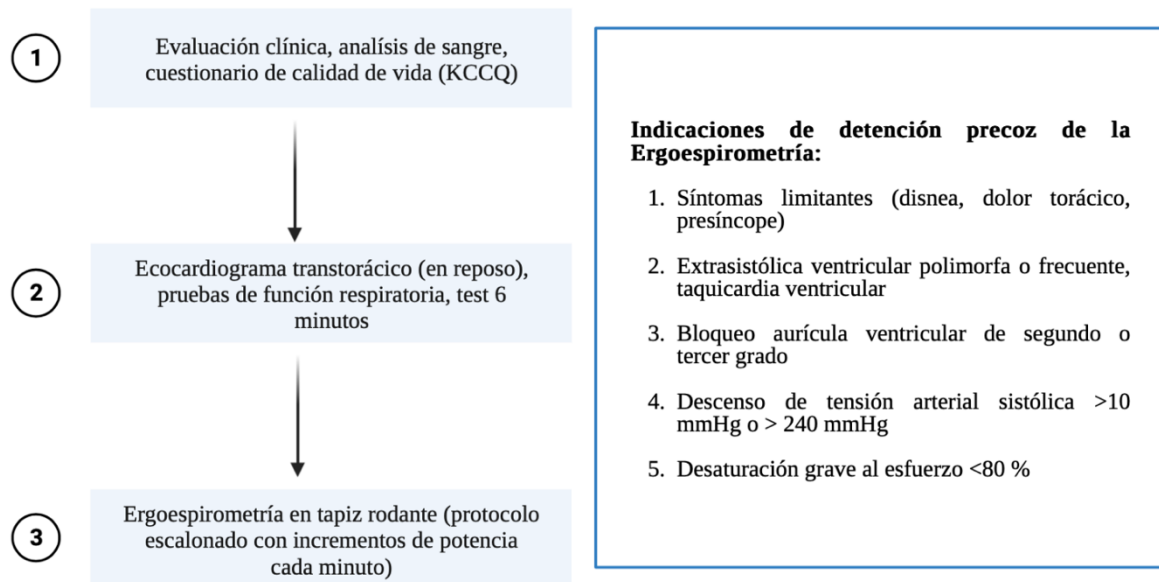
6.5.3 Valoración funcional

La valoración de la persistencia de los síntomas de los pacientes incluidos en el **Artículo 3** se dividió en tres fases (ver **Figura 11**). En la primera, se realizó una anamnesis para clasificar a los pacientes según la presencia de disnea persistente definida como NYHA \geq II, e identificar otros síntomas asociados. Posteriormente, se realizó un análisis completo de sangre y los pacientes rellenaron los cuestionarios de calidad de vida (KCCQ). La valoración mediante ecocardiograma transtorácico en reposo se llevó a cabo según las recomendaciones de la Sociedad Americana y Europea de Cardiología,¹⁸³ Las imágenes se analizaron con el software EchoPAC (v. 202) por dos cardiólogos independientes.

Antes de la realización de la ergoespirometría, se valoró la función pulmonar^{182,184} y se realizó el test de los 6 minutos¹⁸⁵ de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Neumología. La

ergoespirometría se hizo (en tapiz rodante Marquette MAX 1 treadmill, Marquette Electronics Inc., Milwaukee, WI, USA) con protocolos con rampa con incremento progresivo de la velocidad y la angulación. Todas las ergoespirometrías fueron supervisadas por un médico y durante el esfuerzo y fase de recuperación hubo una monitorización continua del ritmo cardíaco, saturación periférica de oxígeno y tensión arterial. No se excluyó a los pacientes con un RER <1,05. Los parámetros analizados en cada una de las pruebas realizadas están recogidos en el **Anexo VI**.

Figura 11. Algoritmo de las pruebas realizadas para el estudio de la disnea persistente en los pacientes con infección reciente por SARS-CoV-2 o la COVID-19



6.6. Análisis estadístico

Las variables categóricas se reportaron como valores absolutos y porcentajes. Las variables continuas se presentaron como medianas (rango intercuartílico [RIC]) o media \pm desviación estándar. La normalidad de las variables cuantitativas se verificó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y gráficos Q-Q plot. Para la comparación de las variables categóricas se empleó el test chi-cuadrado y el test exacto de Fisher. Las variables continuas se compararon con el test de T-Student o su equivalente no paramétrico el test U de Mann-Whitney o con el test de Wilcoxon signed-rank para comparaciones pareadas.

Se empleó el test de Spearman para analizar la correlación existente entre las variables analizadas en cada uno de los estudios incluidos. En el **Artículo 1** se evaluó la precisión de las variables analizadas para identificar a los pacientes que no sobrevivieron mediante el análisis del ABC de la característica operativa del receptor (AUROC). Determinamos el punto óptimo de operación en el AUROC como aquel que igualaba sensibilidad y especificidad respecto a la mortalidad, y lo usamos como punto de corte en los perfiles lipídicos. También se estimó el punto de corte óptimo de la LPO.

En el **Artículo 2** para identificar los factores predictivos de niveles elevados de LPO, se construyó un modelo de regresión logística con el método de máxima verosimilitud mediante selección por pasos hacia adelante. Para ello, se incluyeron aquellas variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado controlando la ratio de 1 variable por cada 10 eventos para evitar sobreajuste. Se realizaron diagnósticos de colinealidad entre las distintas variables. Para el modelo final, calculamos los OR ajustados para cada una de las variables incluidas junto con sus IC del 95%. La bondad de ajuste para cada modelo se determinó mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow y el ABC. Se realizó un modelo de análisis de la varianza (ANCOVA), ajustando por sexo y tiempo de seguimiento, para evaluar los cambios en las concentraciones de CT y lipoproteínas durante el seguimiento según los niveles de LPO al ingreso.

Para el **Artículo 1 y 2** se han elaborado curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para valorar la mortalidad por todas las causas de acuerdo a los niveles de colesterol total, LDL-c y LPO según los puntos de corte previamente estimados. Las diferencias entre grupos se evaluaron mediante el Log-rank test y Konp-chi test cuando no se cumplieron los supuestos de proporcionalidad. Se realizó un análisis multivariante de regresión de Cox con una selección por pasos hacia adelante para analizar los predictores de mortalidad a los 30 días en la población global del estudio retrospectivo. Se calcularon para ello las HR ajustadas para cada una de las variables incluidas y sus intervalos de confianza al 95%. Se verificaron los supuestos de riesgos proporcionales mediante la prueba de residuos de Shoenfeld y se comprobaron utilizando las gráficas log(-log(survival)). Se realizó un análisis de sensibilidad por subgrupos para determinar posibles diferencias en los niveles de LDL-c como marcadores de mal pronóstico por edad, sexo y lípidos plasmáticos.

Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Todos los análisis descritos se realizaron con el software de análisis estadístico R software, versión 3.6.1 (R Project for Statistical Computing) e IBM SPSS Statistics Version 26 (Armonk, NY: IBM Corp) por estadísticos de la Unidad de Análisis de Datos del Instituto de las Ciencias del Corazón (ICICOR, H. Clínico Universitario de Cardiología, departamento de Cardiología).

7.RESULTADOS

7.1 Artículo 1 (ver Anexo II)

Título: *Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19*

Revista: Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases

Fecha publicación: 6 Julio del 2021

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.06.016>

Resumen del artículo

Los lípidos y lipoproteínas se ven alterados a nivel cuantitativo y cualitativo durante los procesos inflamatorios agudos, lo que se traduce en una alteración de sus funciones.^{186,187} Este primer trabajo retrospectivo busca describir el comportamiento durante la fase aguda y durante el seguimiento a corto plazo del perfil lipídico en pacientes con la COVID-19. A su vez, también intenta identificar aquellas variables que puedan asociarse con una mayor mortalidad.¹⁸⁶

7.1.1 Análisis descriptivo

El período de inclusión seleccionado fue entre el 1 de marzo del 2020 hasta el 15 de mayo del 2020, se incluyeron todos aquellos pacientes consecutivos con el diagnóstico definitivo de infección por SARS-CoV-2 que precisaron de ingreso hospitalario en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Se incluyó un total de 654 pacientes, los cuales fueron clasificados en función de la supervivencia (n=505; 77,2%) o mortalidad por todas las causas (n=149; 22,8%) durante los 30 primeros días desde el diagnóstico de la infección.

En la **Tabla 8** se describe las características demográficas y basales de los pacientes incluidos. La mediana de edad de la muestra global fue de 70 años y el 42.5% eran mujeres. La prevalencia de hipertensión arterial (74,5 vs. 46,7%) dislipemia (52,3 vs. 34,3%), diabetes mellitus (31,5 vs. 17%), enfermedad renal crónica (19,5 vs. 5,7%), cardiopatía isquémica (14,8 vs. 8,1%) fue significativamente mayor entre los fallecidos. El uso de tratamiento antihipertensivo (36%), antiagregante (13,9%), anticoagulante (8,3%), antidiabético (14,5%) e hipolipemiante (29,9%) fue significativamente menor entre los supervivientes con la excepción del tratamiento hormonal sustitutivo con levotiroxina.

Tabla 8. Perfil demográfico, clínico y tratamiento ambulatorio de los pacientes con diagnóstico definitivo de la COVID-19 clasificados en función de la supervivencia o no a 30-días.

	Población Global n =654	Supervivientes n= 505 (77.2)	Éxitus n= 149 (22.8)	p valor
Características basales				
Edad, años	70 [58-81]	66 [55-76]	82 [72-87]	<0,001
Sexo (mujeres)	278 (42,5)	223 (44,6)	55 (36,9)	0,116
Accidente cerebrovascular	41 (6,3)	29 (5,9)	12 (8,1)	0,306
Cardiopatía isquémica	63 (9,6)	41 (8,1)	22 (14,8)	0,016
Cáncer	117 (17,9)	81 (16)	36 (24,2)	0,023
Diabetes mellitus	133 (20,3)	86 (17)	47 (31,5)	<0,001
Dislipemia	251 (38,4)	173 (34,3)	78 (52,3)	<0,001
Enfermedad renal crónica^a	58 (8,9)	29 (5,7)	29 (19,5)	<0,001
Enfermedad pulmonar previa	143 (21,9)	106 (21)	37 (24,8)	0,319
Enfermedad reumática previa	48 (7,3)	34 (6,7)	14 (9,4)	0,273
Hipertensión arterial	347 (53,1)	236 (46,7)	111 (74,5)	<0,001
Hipotiroidismo	81 (12,4)	51 (10,1)	22 (13,4)	0,252
Obesidad^b	62 (9,5)	47 (9,3)	15 (10,1)	0,781
Tratamiento médico				
Antiagregantes	106 (16,2)	70 (13,9)	36 (24,3)	0,002
Anticoagulantes orales^c	79 (12,1)	40 (8,3)	37 (25)	<0,001
Antidiabéticos orales	106 (16,2)	73 (14,5)	33 (22,3)	0,023
ARA-II/IECAs	266 (40,7)	182 (36)	84 (56,8)	<0,001
Estatinas	210 (32,2)	151 (29,9)	59 (39,9)	0,022
Levotiroxina	71 (10,9)	52 (10,3)	19 (12,8)	0,383

Los datos se han expresado como mediana (RIQ) o como valor absoluto n (%). Se consideran significativas aquellas diferencias con una $p < 0.05$. **Abreviaciones:** ARA-II: Antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECAs: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina

^a Se define como un filtrado glomerular < 60 ml/min o necesidad de diálisis

^b Se define como un índice de masa corporal > 30 kg/m²

^c Incluye anticoagulantes orales directos y antagonistas de la vitamina K

En cuanto a la situación clínica al ingreso, los pacientes que sobrevivieron presentaron un mayor tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso (7 vs. 4 días; $p<0,001$) y saturaciones basales de O₂ mayores (95 vs. 91%; $p<0,001$). La terapia estándar utilizada como tratamiento de la COVID-19 fue más frecuente en los supervivientes con la excepción del tratamiento con glucocorticoides (57,2 vs. 63,1%; $p=0,202$) e hipolipemiante (7,3 vs. 7,4%; $p=0,996$). La mediana de ingreso hospitalaria fue de 9 días, y fue mayor en los pacientes que sobrevivieron. Entre los que sobrevivieron (ver **Tabla 9**) se observó una menor tasa de insuficiencia respiratoria (43 vs. 92,5%; $p<0,001$), infecciones nosocomiales (14,9 vs. 31,5%; $p<0,001$), necesidad de ventilación mecánica (6,6 vs. 22,1; $p<0,001$) y de ingreso en UCI (8,1 vs. 20,3%; $p<0,001$).

Tabla 9. Tratamiento y evolución hospitalaria de los pacientes con diagnóstico definitivo de la COVID-19 clasificados en función de la supervivencia o no a 30-días.

	Población Global n =654	Supervivientes n= 505 (77,2)	Éxito n= 149 (22,8)	p valor
Tratamiento hospitalario				
Antibióticos	551 (84,4)	424 (84,1)	127 (85,2)	0,743
Anticoagulante ^a	545 (83,8)	434 (86,3)	111 (75,5)	0,002
Azitromicina	588 (94,2)	470 (95,3)	118 (90,1)	0,022
Betaferon	244 (39,1)	182 (36,9)	62 (47,3)	0,03
Corticoides	383 (58,6)	289 (57,2)	94 (63,1)	0,202
Estatinas	48 (7,4)	37 (7,3)	11 (7,4)	0,996
Hidroxicloroquina	605 (97)	483 (98)	122 (93,1)	0,008
Lopinavir/Ritonavir	590 (94,4)	473 (95,7)	117 (89,3)	0,004
Eventos intrahospitalarios				
Estancia hospitalaria (días)	9 [5-15]	10 [6-16]	7 [4-14]	<0,001
Ingreso en UCI	71 (10,9)	41 (8,1)	30 (20,3)	<0,001
Ventilación mecánica	77 (9,7)	33 (6,6)	34 (22,1)	<0,001
Infección nosocomial	122 (18,7)	75 (14,9)	47 (31,5)	<0,001
Insuficiencia respiratoria ^b	354 (54,5)	218 (43,3)	136 (92,5)	<0,001

Los datos se han expresado como mediana (RIQ) o como valor absoluto n (%). Se consideran significativas aquellas diferencias con una $p< 0,05$. **Abreviaciones:** UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

^a Se incluyen las dosis profilácticas, intermedias y completas

^b Se define como una $pO_2 < 60$ mmHg o la necesidad de ventilación mecánica no invasivo

7.1.2 Análisis descriptivo del perfil hematológico, bioquímico y lipídico

En la **Tabla 10** se exponen los parámetros hematológicos y bioquímicos analizados. Los resultados de laboratorio mostraron una mediana de linfocitos de 1050 células/mm³, existiendo una diferencia significativa entre los supervivientes y los fallecidos (1130 células/mm³ en los supervivientes vs. 805 en los fallecidos; $p < 0,001$). Similares hallazgos fueron descritos respecto a los niveles de hemoglobina (13,3 vs. 12,4 g/dL; $p < 0,001$), neutrófilos (4260 vs. 6125 células/mm³; $p < 0,001$) y plaquetas (218 vs. 183 células/mm³ x 10³; $p < 0,001$).

Tabla 10. Parámetros hematológicos y bioquímicos de los pacientes con diagnóstico definitivo de la COVID-19 clasificados en función de la supervivencia o no a 30-días.

	Población Global n = 654	Supervivientes n = 505 (77,2)	Éxito n = 149 (22,8)	p valor
Al ingreso hospitalario				
Hemoglobina, g/dL	13,1 [12-14,4]	13,3 [12,2-14,5]	12,4 [11-14]	<0,001
Linfocitos, células/mm³	1.050 [720-1.470]	1.130 [820-1.570]	805 [580-1.215]	<0,001
Neutrófilos, células/mm³	4.600 [3.020-6.830]	4.260 [2.840-5.920]	6.125 [4.035-9.805]	<0,001
Plaquetas, células/mm³x10³	213 [163-274]	218 [169-284]	183 [137-260]	<0,001
ALT, U/L	24 [17-43]	25 [17-44]	22 [15-37]	0,004
AST, U/L	36 [24-52]	34 [24-49]	41 [25-60]	0,022
Creatinina, mg/dL	0,87 [0,7-1,15]	0,81 [0,7-1,02]	1,16 [0,88-1,63]	<0,001
Creatina quinasa, mmol/L	80 [49-134]	78 [49-123]	101 [53-221]	0,016
Dímero-D, ng/mL	756 [449-1386]	664 [414-1134]	1.394 [747-2.576]	<0,001
Ferritina, ng/mL	609 [294-1134]	605 [290-1100]	640 [302-1298]	0,205
IL-6, pg/mL	20,9 [10-47]	18,4 [9,3-40,5]	52,1 [22,5-115]	<0,001
LDH, U/L	283 [215-359]	265 [206-331]	357 [303-460]	<0,001
Procalcitonina, ng/mL	0,11 [0,06-0,29]	0,08 [0,05-0,16]	0,33 [0,13-0,82]	<0,001
PCR, mg/L^a	67,7 [26,75-134,1]	54,5 [21-105,6]	128,4 [72,2-191,5]	0,016
Troponina, pg/mL^a	15,04 [8,91-22,28]	9,3 [7-17,2]	33,6 [16-147,1]	<0,001

Los datos se han expresado como mediana (RIC). Se consideran significativas aquellas diferencias con una $p < 0,05$. **Abreviaciones:** ALT: alanina transaminasa; AST: aspartato transaminasa; IL: interleucina; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C-reactiva
^a Formas ultrasensibles

Con relación a los parámetros bioquímicos al ingreso, los valores de creatinina fueron más elevados en los pacientes que fallecieron (0,81 vs. 1,16 mg/dL; $p<0,001$). El daño miocárdico cuantificado mediante la troponina T ultrasensible fue significativamente mayor entre los fallecidos (9,3 vs. 33,6 pg/mL; $p<0,001$). También se observaron diferencias estadísticamente significativas entre aquellas variables que cuantifican la función hepática como pueden ser la lactato deshidrogenasa y alanina transaminasa. Desde el punto de vista del perfil inflamatorio, se observaron valores significativamente más elevados entre los fallecidos de dímero-D (664 vs. 1394 ng/mL; $p<0,001$), IL-6 (18,4 vs. 52,1 pg/mL; $p<0,001$), procalcitonina (0,08 vs. 0,33 ng/mL; $p<0,001$) y PCR ultrasensible (54,5 vs. 128,4 mg/L; $p=0,001$) con excepción de la ferritina (605 vs. 640 ng/mL; $p=0,205$).

La **Tabla 11** y **Figura 12** muestra la evolución del perfil lipídico de los pacientes con diagnóstico definitivo de COVID-19 durante el ingreso hospitalario y en el seguimiento (RIQ 73 días). También se reportan los valores basales previos a la hospitalización. Respecto a los niveles de colesterol total, HDL-c y LDL-c, se observaron niveles más elevados entre los pacientes que sobrevivieron en comparación a los que fallecieron ($p<0,05$), mientras que los triglicéridos no mostraron diferencias estadísticamente significativas en los tiempos evaluados. Cuando se evalúa de forma individual el comportamiento del perfil lipídico, se observa entre los pacientes que sobrevivieron una disminución significativa de los niveles del ingreso respecto a los basales que posteriormente se elevan en el 7 día de ingreso hasta recuperar los niveles previos durante el seguimiento lo cual sugiere un comportamiento en U. Por el contrario, los pacientes que fallecieron muestran una disminución progresiva de los niveles de colesterol y lipoproteínas.

Tabla 11. Evolución del perfil lipídico antes, durante y tras la estancia hospitalaria de los pacientes con diagnóstico definitivo de la COVID-19.

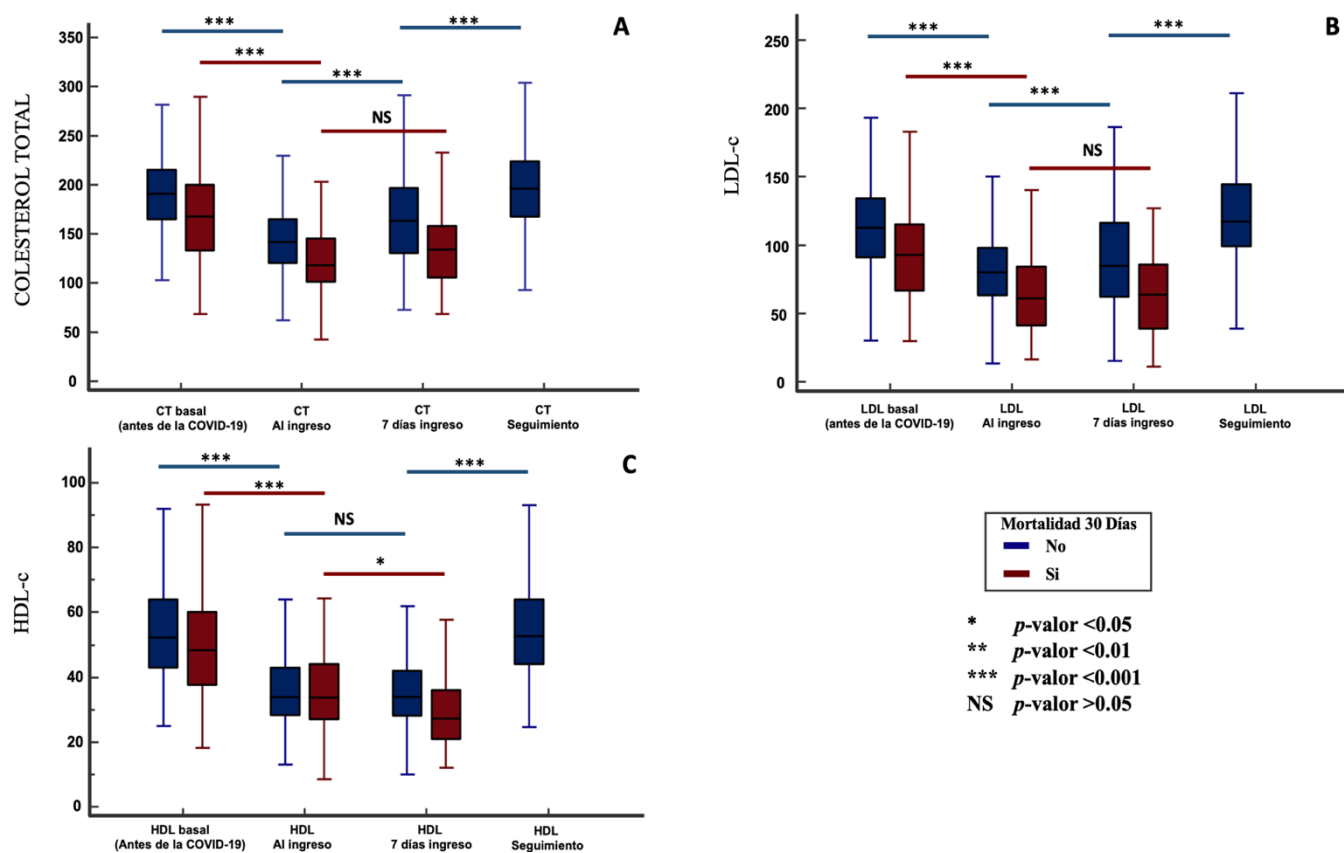
	Población Global n =654	Supervivientes n= 505 (77,2)	Éxitus n= 149 (22,8)	p valor
Antes del ingreso				
Colesterol total, mg/dL	187,5 [155-214]	191 [164,5-215]	167,5 [133-200]	<0,001
HDL-c, mg/dL	51,6 [41,7-62,1]	52,6 [43-64]	47,2 [37,5-60]	0,004
LDL-c, mg/dL	108,4 [84,6-129,6]	113,2 [91,3-134,3]	93 [66,5-112,6]	<0,001
Triglicéridos, mg/dL	109,5 [82-146]	108 [79-146]	116,5 [91-145]	0,122
CT/HDL-c	3,5 [2,9-4,3]	3,5 [3-4,3]	3,5 [2,8-4]	0,328
Al ingreso				
Colesterol total, mg/dL	137 [117-163]	142 [120-165]	121 [101,5-146,5]	<0,001
HDL-c, mg/dL	34 [28-43]	34 [28,3-43]	33,5 [27-44]	0,278
LDL-c, mg/dL	77 [59-97]	80 [63-98]	61,1 [41-84,2]	<0,001
Triglicéridos	118 [91-163]	119 [92-163]	114 [86,5-157]	0,240
CT/HDL-c	3,9 [3,11-4,84]	3,9 [3,2-4,9]	3,39 [2,9-4,6]	0,012
7 día de ingreso				
Colesterol total, mg/dL	157 [126-192]	163 [130,5-197]	134 [106,5-158]	<0,001
HDL-c, mg/dL	33 [26,5-41,6]	34 [28-41,8]	27 [19,1-37]	0,011
LDL-c, mg/dL	79,7 [55-107,5]	85,7 [62-115,5]	56,4 [39,3-75,1]	0,001
Triglicéridos, mg/dL	184 [130-257]	189 [132-261,5]	161,5 [124-226]	0,057
CT/HDL-c	4,54 [3,73-5,95]	4,5 [3,7-5,9]	4,4 [3,6-6,1]	0,965
Seguimiento^a				
Colesterol total, mg/dL	196 [168-223,5]	196 [168-223,5]	NA	NA
HDL-c, mg/dL	52,8 [44,1-64]	52,8 [44,1-64]	NA	NA
LDL-c, mg/dL	117,3 [99,3-144,7]	117,3 [99,3-144,7]	NA	NA
Triglicéridos	111 [83-156]	111 [83-156]	NA	NA
CT/HDL-c	3,7 [3,2-4,3]	3,7 [3,2-4,3]	NA	NA

Los datos se han expresado como mediana (RIC). Se consideran significativas aquellas diferencias con una $p < 0,05$.

Abreviaciones: CT: Colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidad; LDL-c: lipoproteína de baja densidad; NA: no aplica

^a El tiempo de seguimiento de la población global fue de 73 días.

Figura 12. Cambios temporales en los niveles del perfil lipídico en pacientes con COVID-19 según el curso clínico de la enfermedad: **A)** Colesterol total; **B)** LDL-c; **C)** HDL-c.

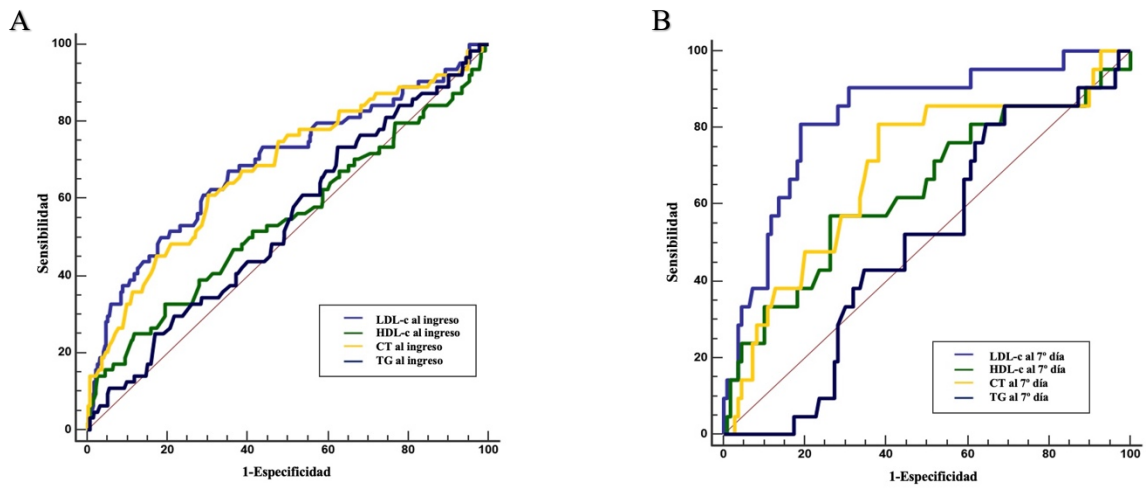


7.1.3 Análisis de predictores de mortalidad a los 30 días

Se evaluó el valor predictivo del perfil lipídico para discriminar la mortalidad a todas las causas a los 30 días mediante el uso del ABC. El LDL-c fue la lipoproteína que presentó un mejor ABC para identificar la mortalidad a los 30 días en el momento del ingreso (ABC 0,70 [0,64–0,75]) y tras los siete primeros días de estancia hospitalaria (ABC 0,75 [0,63–0,82]). También se estimaron los puntos de corte óptimos para el perfil lipídico y PCR en cada uno de los intervalos de tiempo analizados, se seleccionó aquel valor donde la sensibilidad y especificidad se igualaban. La **Figura 13** muestra el ABC y los puntos de corte estimados para el CT y LDL-c.

Se evaluó el impacto del LDL-c en la mortalidad para la cohorte global y según el punto de corte previamente establecido mediante la realización de las curvas de supervivencia por el método de Kaplan Meier. En este sentido se observó una mayor mortalidad en aquellos pacientes con valores de LDL-c más bajos según los puntos de corte pre-establecidos (ver **Figura 14**).

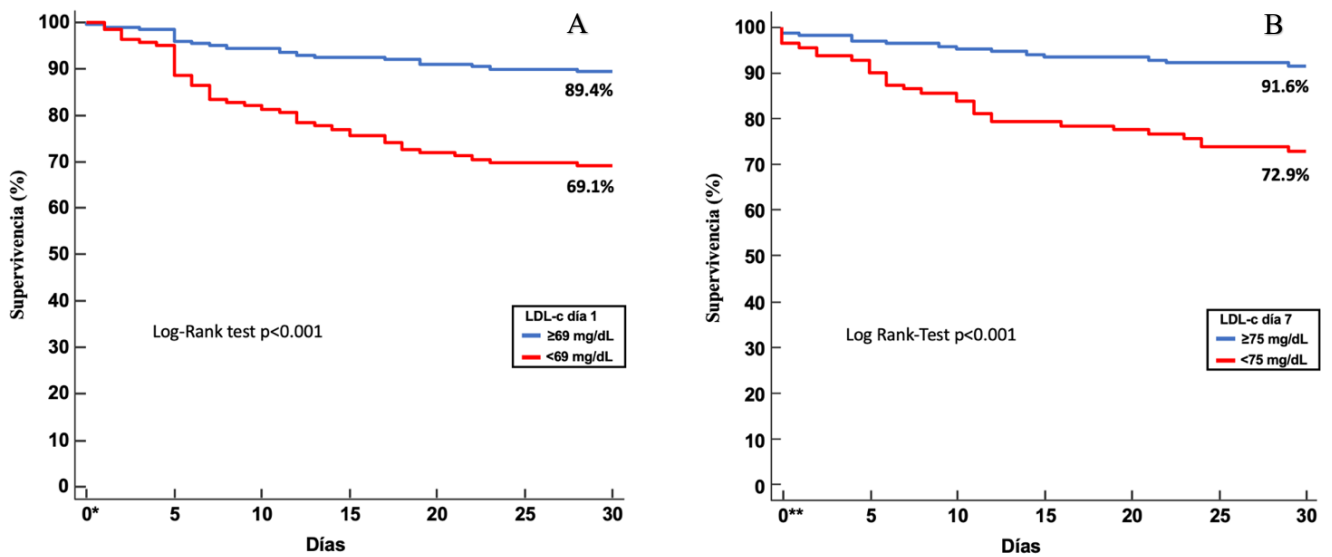
Figura 13. Área bajo de la curva para predecir la mortalidad a 30 días. Se valoró los componentes del perfil lipídico al ingreso (A) y durante la primera semana (B).



	AUROC (IC 95%)	<i>p</i>	Cut-off (mg/dl)	Sens	Spc
LDL-c	0,7 (0,64 – 0,75)	<0,001	69	0,66	0,65
CT	0,67 (0,63 – 0,71)	<0,001	132	0,61	0,68

	AUROC (IC 95%)	<i>p</i>	Cutt-off (mg/dl)	Sens	Spc
LDL-c	0,75 (0,63 – 0,82)	<0,001	75	0,62	0,65
CT	0,70 (0,6-0,77)	<0,001	147	0,68	0,63

Figura 14 Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para la mortalidad a los 30 días según los niveles de LDL-c desde el ingreso (A) y desde los 7 días del ingreso hospitalario (B).



7.1.4 Análisis multivariante

La **Tabla 12** presenta los resultados del análisis de los predictores de mortalidad a los 30 días en el momento del ingreso y tras 7 días de estancia hospitalaria. Se seleccionaron para los modelos aquellas variables con $p < 0,05$ en el análisis univariado (edad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, cardiopatía isquémica, enfermedad renal crónica, antagonistas del receptor de la angiotensina II, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, estatinas, linfocitos < 1000 , PCR, tratamiento antiviral, anticoagulación, colesterol total y LDL-c). Los factores identificados que se asociaron de forma independientemente con mortalidad acumulada fueron la edad (HR 0,982; IC 95% 1,05-1,11), linfopenia < 1000 células/ml (HR 2,68; IC 95% 1,91-3,78), LDL-c < 69 mg/dL (HR 1,94; IC 95% 1,14-3,31) y la PCR > 88 mg/dL (HR 2,44; IC 95% 1,41-4,23). Los resultados se mantuvieron al realizar un nuevo análisis multivariante según los puntos de corte estimado en el 7 día del ingreso (**ver Tabla 12**).

Tabla 12. Resultados del análisis multivariado de parámetros asociados a mortalidad a todas las causas a 30 días.

Variable(s)	Multivariante	
Al ingreso	HR (IC 95%)	p valor
Edad	1,08 (1,05-1,11)	<0,001
PCR > 88 mg/L ^a	2,44 (1,41-4,23)	0,001
LDL-c < 69 mg/dL ^a	1,94 (1,14-3,31)	0,014
Linfocitos < 1.000 células/mm ³	2,68 (1,91-3,78)	<0,001
7 día de ingreso		
Edad	1,06 (1,03-1,1)	<0,001
PCR > 33 mg/L ^a	3,91 (1,9-8,06)	<0,001
LDL-c < 75 mg/dL ^a	2,12 (1,06-4,23)	0,033
Linfocitos < 1.000 células/mm ³	3,97 (1,87-8,4)	<0,001

Abreviaciones: IC: intervalo de confianza; HR: Hazard ratio; PCR: proteína C-reactiva; LDL-c: lipoproteína de baja densidad ^a Punto de corte estimados que mejor discriminaban la mortalidad a todas las causas a los 30 días en el intervalo de tiempo estudiado

7.2 Artículo 2 (Anexo III)

Título: *Dyslipidemia and Inflammation as Hallmarks of Oxidative Stress in COVID-19: A Follow-Up Study*

Revista: International Journal of Molecular Sciences

Fecha publicación: 5 de Diciembre del 2022

Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232315350>

Resumen del artículo

El estrés oxidativo,⁴⁵ inflamatorio³ y lipídico^{71,72} se han asociado con una mayor mortalidad en la COVID-19. El **Artículo 2** tiene como primer objetivo analizar la asociación del perfil lipídico, oxidativo e inflamatorio de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 durante la fase aguda de la enfermedad. Además, aprovechando el diseño prospectivo se analizará el comportamiento a largo plazo del perfil lipídico.

7.2.1 Análisis descriptivo

Se incluyó un total de 108 pacientes con el diagnóstico definitivo de la COVID-19 que precisaron de ingreso hospitalario y se seleccionaron 28 controles sanos. La cohorte COVID-19 se caracterizó por una mediana de edad de 68,5 [59-75,5] años, con un 57,4% de varones. El perfil epidemiológico se caracterizó por una alta prevalencia de hipertensión arterial (46,3%), dislipemia (35,6%), diabetes mellitus (17,6%), historia de patología pulmonar previa (18,8%) y cardiopatía isquémica (9,3%), pero con una baja tasa de enfermedad renal crónica (2,8%). En comparación a los controles, no observamos diferencias significativas en la edad (68,5 vs. 70,5 años; $p=0,296$), ni en la tasa de las principales comorbilidades analizadas ($p>0,05$). Entre los pacientes con la COVID-19 los tratamientos ambulatorios más comunes fueron: inhibidores del sistema renina angiotensina (31.1%), estatinas (32,7%), antiagregantes (13,9%), beta-bloqueantes (11,2%) y anticoagulantes orales (9.9%).

En el momento del ingreso hospitalario, los pacientes con la COVID-19 a diferencia de los controles presentaron niveles significativamente más elevados de la PCR (83,5 vs.10 mg/L) y dímero-D (800 vs. 255 ng/mL) pero con un menor recuento linfocitario (945 vs. 2255 células/mm³). El perfil oxidativo de los pacientes COVID-19 se caracterizó por una menor capacidad antioxidante (FRAPS y ABTS), mayor LPO y mayor daño a las proteínas, con excepción del daño oxidativo al ADN, en

comparación a los controles sanos. Finalmente, respecto al perfil lipídico, se observaron niveles significativamente menores del colesterol total (140 vs. 175 mg/dL; $p<0,001$), HDL-c (140 vs. 175 mg/dL; $p<0,001$) y LDL-c (71.3 vs. 98 mg/dL; $p=0,002$), no así con los niveles de triglicéridos (119 vs. 89,5 mg/dL; $p=0,027$) que fueron más elevados en los controles. La **Tabla 13** recoge una comparativa del perfil bioquímico entre los COVID-19 y controles sanos al momento del ingreso.

7.2.2 Análisis de correlación y asociación

Inicialmente se evaluó la correlación de la LPO con las principales citocinas y el perfil lipídico (ver **Tabla 14**). Entre los hallazgos destaca una correlación negativa de la LPO con el colesterol total ($r=-0,345$; $p<0,001$), HDL-c ($r=-0,319$; $p=0,001$) y LDL-c ($r=-0,213$; $p=0,035$), siendo esta última muy fuerte cuando se evaluó entre los fallecidos ($r=-0,637$; $p=0,019$). Por el contrario, esta correlación fue positiva cuando se analizó el perfil inflamatorio con los siguientes resultados: IL1Ra ($r=0,314$; $p<0,001$), IL-1 β ($r=0,192$; $p=0,027$), IL-6 ($r=0,242$; $p=0,005$), IL-17A ($r=0,288$; $p<0,001$), IL-18 ($r=0,329$; $p<0,001$) and IP-10 ($r=0,538$; $p<0,001$).

Posteriormente, se analizó la asociación del colesterol total y las principales citocinas con la LPO mediante un modelo de regresión logística. Se seleccionó como variable dependiente una LPO $>1948,17 \mu\text{M}$ dado que esta se asocia a una mayor mortalidad en la COVID-19. Aquellas variables que se asociaron de forma independiente con una LPO $> 1948,17 \mu\text{M}$ fueron el CT (OR 0,982; IC 95% 0,969-0,996), IL1-Ra (OR 0,999; IC 95% 0,998-1,001) IL-6 (OR 1,062; IC 95% 1,017-1,110), IL-7 (OR 0,653; IC 95% 0,433-0,986) y la IL-17 (OR 1,098; IC 95% 1,010-1,193). No se observó una asociación significativa entre la edad y el sexo. El modelo presentó una buena capacidad discriminativa con un área bajo la curva ROC de 0,859 y se resume en la **Tabla 15**. Destacamos que en el modelo final seleccionado no se incluyeron los linfocitos al existir colinealidad importante con el CT ($r=0,394$; $p<0,001$).

Tabla 13. Comparación del perfil inflamatorio, oxidativo y lipídico al momento del ingreso.

	Población Global (n=108)	Controles sanos (n=28)	p-valor
Marcadores inflamatorios			
Dímero-D, ng/mL	800 [470-1713]	255 [224-330]	<0,001
Ferritina, ng/mL	731 [412-1500]	NA	NA
Linfocitos, cells/mm ³	945 [630-1221]	2.255 [1.545-2.485]	<0,001
Proteína C-reactiva, mg/dL	83,5 [38-151,2]	10 [7-10]	<0,001
Citocinas			
IL-1 β , pg/mL	6,62 [2,71-13,2]	2,49 [1,76-2,81]	<0,001
IL-1Ra, pg/mL	604,7 [258,6-1282,5]	72,5 [45,9-87,1]	<0,001
IL-6, pg/mL	13,07 [6,57-29,45]	8,69 [5,95-10,01]	0,010
IL-7, pg/mL	1,67 [0,72-3,58]	0,72 [0,5-0,82]	<0,001
IL-17A, pg/mL	7,03 [3,11-18,33]	2,03 [1,59-2,32]	<0,001
IL-18, pg/mL	47,2 [25-76,55]	14,53 [11,89-32,3]	<0,001
IP-10, pg/mL	45,55 [29,07-71,3]	5,56 [3,07-7,34]	<0,001
Estrés oxidativo			
8-OHdG, pg/mL	8.373 [5.445-12.497]	7.925 [5.130-9.722]	0,246
ABTS, μ M	2.264 [1.938-2462]	2.510 [2.371-2.768]	<0,001
FRAP, μ M	453,8 [385,7-576,1]	700,7 [554,1-796,4]	<0,001
Peroxidación lipídica, μ M	2.123 [1250-3249]	284 [174-509]	<0,001
Protein carbonyl ^c , nmol/mg prot.	10,8 [7,2-14,6]	5,6 [4,4-8,07]	<0,001
Colesterol y lipoproteínas			
Colesterol total, mg/dL	140 [117,5-159,5]	175 [164-197]	<0,001
LDL-c, mg/dL	71,3 [60,4-93,5]	98 [84,4-125,6]	0,002
HDL-c, mg/dL	35 [29,2-44]	59 [50,4-65,3]	<0,001
Triglicéridos, mg/dL	119 [94,5-153,5]	89,5 [83-127]	0,027
CT/HDL-c	3,68 [3,18-4,66]	2,9 [2,52-3,83]	0,008

Los datos se han expresado como mediana (RIC). Se consideran significativas aquellas diferencias con una $p < 0,05$. **Abreviaciones:** ABPS: 2,2-azino-bis (3-ethylbenzthiozoline-6-ácido sulfónico); CT: Colesterol total; FRAP: Capacidad de reducción férrica del plasma; HDL-c: lipoproteína de alta densidad; IL-interleucina; IP-10: proteína 10 inducida por interferón γ ; LDL-c: lipoproteína de baja densidad; NA: no aplica

Tabla 14. Análisis de correlación entre las principales variables analizadas.

	Colesterol total	HDL-c	LDL-c	Triglicéridos	Linfocitos	LPO
Linfocitos	0,393**	0,266**	0,386**	-0,107	NA	-0,427**
PCR	-0,242*	-0,175	-0,296**	0,246*	0,017	0,005
Ferritina	-0,032	-0,053	-0,132	0,331**	-0,213*	0,233*
IL-1 β	-0,237*	-0,243*	-0,161	0,130	-0,218*	0,192*
IL1Ra	-0,393**	-0,300**	-0,332**	0,139	-0,264*	0,314**
IL-6	-0,223*	-0,201*	-0,143	0,112	0,079	0,242**
IL-18	-0,373**	-0,290*	-0,306*	0,127	-0,241*	0,329*
IL-17 α	-0,177	-0,199*	-0,094	0,131	-0,214*	0,288**
IFN γ	0,067	-0,016	-0,021	-0,142	0,135	0,028
IP10	-0,429**	-0,412**	-0,376**	0,127*	-0,473**	0,538*
LPO	-0,345**	-0,319**	-0,213*	0,130	-0,427**	NA

Se consideran significativas * con un valor de $p < 0,05$ y ** con un valor de $p < 0,001$. **Abreviaciones:** IFN: interferón; HDL-c: lipoproteína de baja densidad; IL: interleucina; IP10: proteína 10 inducida por interferón γ ; LDL-c: lipoproteína de baja densidad; LPO: peroxidación lipídica; NA: no aplica; OR: odds ratio, PCR: proteína c-reactiva.

Tabla 15. Resultados del análisis multivariado de regresión de Cox de LPO $> 1948.17 \mu\text{M}$

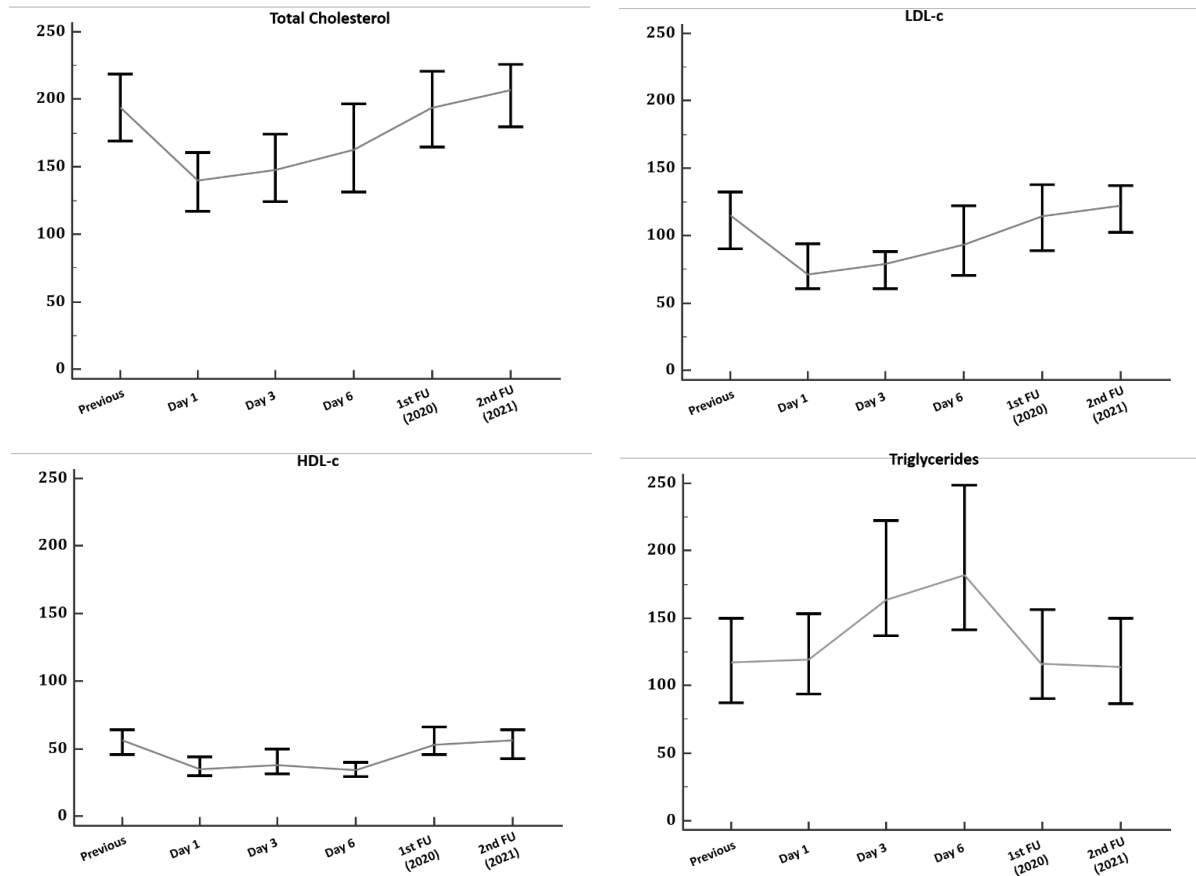
Variables	Univariado		Multivariado	
	OR (IC 95%)	p valor	OR (IC 95%)	p valor
Edad	1,007 (0,971-1,045)	0,700		
Varones	0,883 (0,320-2,435)	0,810		
Colesterol total	0,986 (0,969-1,002)	0,092	0,982 (0,969-0,996)	0,012
IL1Ra	0,999 (0,998-0,999)	0,017	0,999 (0,998-0,999)	0,021
IL-2	0,961 (0,862-1,070)	0,467		
IL-4	0,991 (0,825-1,191)	0,927		
IL-5	0,996 (0,976-1,017)	0,703		
IL-6	1,094 (1,026-1,166)	0,006	1,062 (1,017-1,110)	0,007
IL-7	0,582 (0,311-1,087)	0,089	0,653 (0,433-0,986)	0,042
IL-8	0,983 (0,952-1,015)	0,302		
IL-9	0,797 (0,512-1,240)	0,314		
IL-12p70	0,856 (0,480-1,528)	0,600		
IL-15	1,018 (0,931-1,112)	0,702		
IL-17 α	1,200 (0,998-1,442)	0,052	1,098 (1,010-1,193)	0,028
IL-18	1,010 (0,996-1,023)	0,164		
IL-23	1,449 (0,951-2,208)	0,084		
IL-31	0,735 (0,535-1,009)	0,057		
IP-10	0,995 (0,987-1,003)	0,225		

Se consideran significativas aquellas diferencias con una $p < 0,05$. **Abreviaciones:** IC: intervalo de confianza; IL: interleucina; IP10: proteína 10 inducida por interferón γ ; OR: odds ratio

7.2.3 Comportamiento del perfil lipídico

Se realizó un seguimiento entre aquellos pacientes con la COVID-19 que sobrevivieron para valorar el comportamiento del perfil lipídico (ver **Figura 15**). Durante el primer seguimiento, con una mediana de 79 [68-93] días, se observó una recuperación de los niveles de colesterol total, HDL-c y LDL-c respecto a los niveles presentes en el momento del ingreso. Dicha mejoría se mantuvo durante el seguimiento a largo plazo (514 [427-617] días), aunque no se observó un aumento significativo respecto a los niveles observados durante el primer seguimiento. También observamos una normalización de los niveles de ferritina, linfocitos y proteína C-reactiva. En comparación a los controles, solo los niveles de triglicéridos fueron mayores en los pacientes post-COVID durante el primer (91 vs. 115 mg/dL; $p=0,02$) y segundo seguimiento (84 vs. 112 mg/dL; $p = 0,003$).

Figura 15. Cambios temporales en los niveles del perfil lipídico en pacientes con COVID-19 según el curso clínico de la enfermedad: **A)** Colesterol total; **B)** LDL-c; **C)** HDL-c.



También se evaluó entre aquellos pacientes que sobrevivieron el perfil lipídico e inflamatorio en función de los niveles de LPO al momento del ingreso (ver **Tabla 16**). En el primer seguimiento no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos. Sin embargo, durante el segundo seguimiento aquellos pacientes con una LPO >1948 presentaron niveles significativamente más elevados de colesterol total (207 vs. 192 mg/dL), LDL-c (131 vs. 114 mg/dL) y triglicéridos (127 vs. 109 mg/dL), pero con niveles de HDL-c (48 vs. 57 mg/dl; $p=0.026$) más bajos y una tendencia a una proteína C-reactiva más elevada.

Tabla 16. Cambios de los niveles de colesterol total, lipoproteínas y proteína C-reactiva durante el seguimiento en función de los niveles de peroxidación lipídica al ingreso.

	LPO ≤ 1948 μM ^a	LPO > 1948 μM ^a	ANCOVA Adjusted p valor ^d
Primer seguimiento^b			
CT, mg/dL	186 [163-210]	195 [157-215]	0,763
LDL-c, mg/dL	123 [102-139]	107 [102-135]	0,475
HDL-c, mg/dL	58 [47-66]	49 [36-67]	0,392
TG, mg/dL	107 [83-139]	115 [101-168]	0,372
CT/HDL-c	3,4 [2,9-4,5]	3,5 [2,8-5,2]	0,306
PCR, mg/L	1,6 [1-4,3]	1,7 [1-4,3]	0,703
Segundo seguimiento^c			
CT, mg/dL	192 [174-211]	207 [197-230]	0,026
LDL-c, mg/dL	114 [99-128]	131 [120-147]	0,025
HDL-c, mg/dL	57 [45-65]	48 [38-62]	0,031
TG, mg/dL	109 [86-127]	127 [107-150]	0,002
CT/HDL-c	3,4 [2,9-3,6]	3,9 [3,4-4,8]	0,003
PCR, mg/L	2,5 [1-5,25]	5,8 [2-15]	0,072

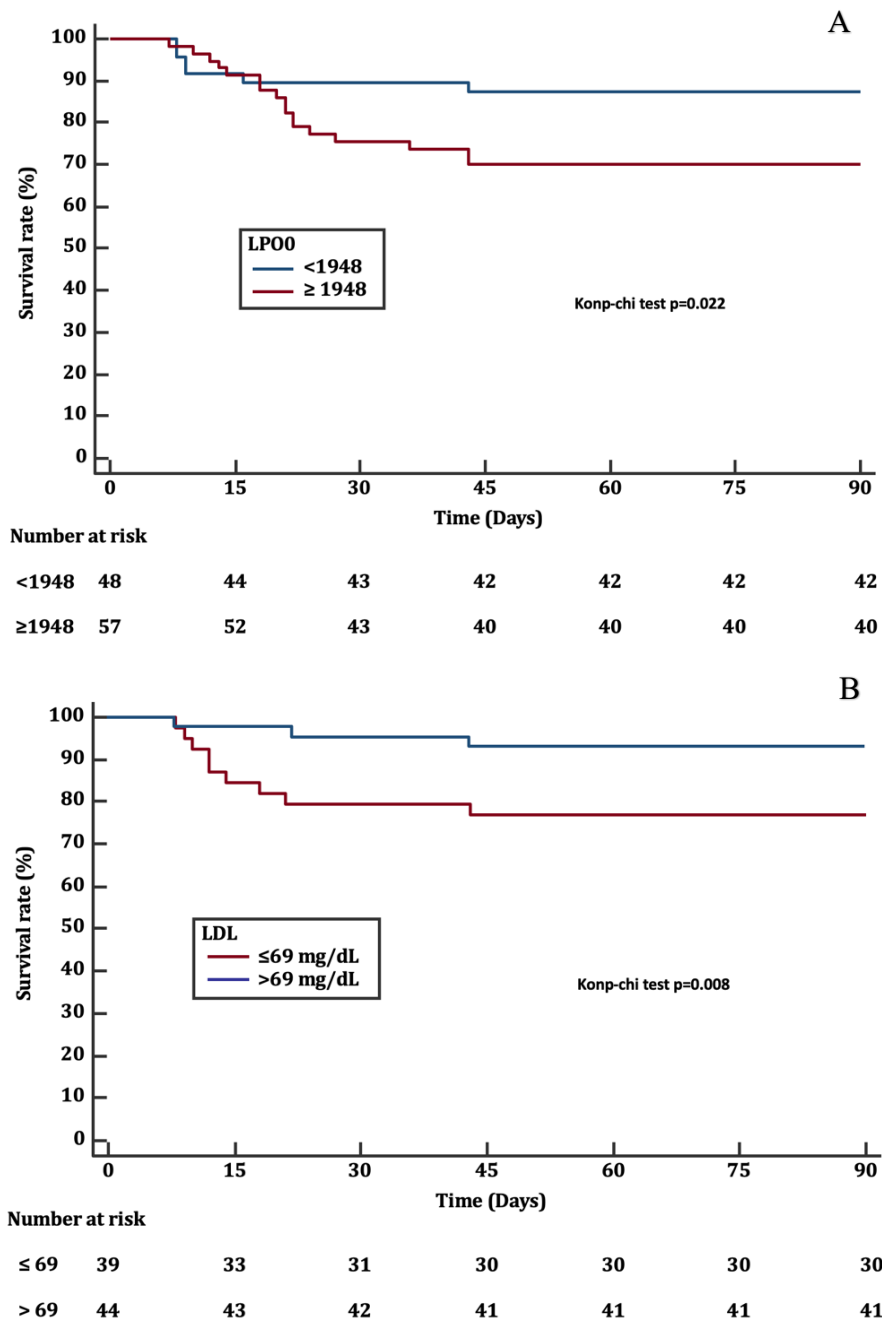
Los datos se han expresado como mediana (RIC). Se consideran significativas aquellas diferencias con una $p < 0.05$. **Abreviaciones:** CT: colesterol total; HDL-c: lipoproteína de alta densidad; LDL-c: lipoproteína de baja densidad; LPO: peroxidación lipídica; CT/HDL-c: ratio de colesterol total/lipoproteína de alta densidad; TG: triglicéridos. ^a Valor estimado previamente según se reporta en la ref. ⁴⁵. ^b La mediana de seguimiento de la cohorte global de los supervivientes de la COVID-19 fue de 79 [68-93] días, no hubo diferencias entre los grupos ($p > 0.05$). ^c La mediana de seguimiento de la cohorte global de los supervivientes de la COVID-19 fue de 514 [427-617] días, no hubo diferencias entre los grupos ($p > 0.05$). ^d Ajustado a sexo y tiempo de seguimiento. Cuando el test de Levene fue significativo, se utilizó la transformación \log_{10} . La normalidad de los residuos fue comprobada.

7.2.4 Eventos durante el seguimiento

La tasa de mortalidad por todas las causas a los 90 días fue del 22,2 % en la cohorte global de COVID-19. La **Figura 16** muestra las curvas separadas de Kaplan-Meier que se construyeron para la mortalidad a los 90 días entre los grupos de acuerdo con los valores de corte estimados previamente

para LPO⁴⁵ y LDL (ver **Artículo 1**). Ambos, LPO >1948 μ M y LDL <69 mg/dL se asociaron significativamente mortalidad. No se reportaron fallecimientos durante el seguimiento.

Figura 16. Riesgo de mortalidad en pacientes con la COVID-19 según niveles de LPO (A) y LDL(B).



Abreviaciones: LDL-c: colesterol de baja densidad; LPO: peroxidación lipídica. Se indica el número en riesgo a lo largo del tiempo en cada grupo

7.3 Artículo 3 (Anexo IV)

Título: *Exercise Ventilatory Inefficiency in Post-COVID-19 Syndrome: Insights from a Prospective Evaluation*

Revista: Journal of Clinical Medicine

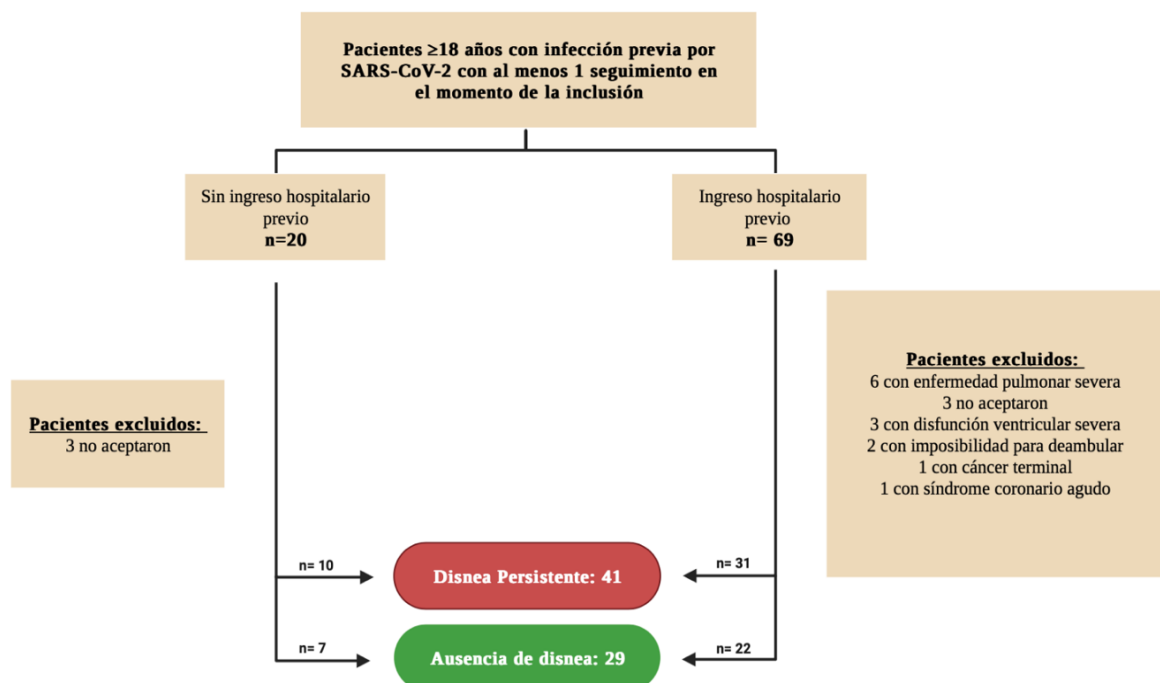
Fecha publicación: 11 Junio del 2021

Doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10122591>

Resumen del artículo

El **Artículo 3** pretende describir el perfil clínico-epidemiológico y las alteraciones funcionales de los pacientes con diagnóstico de la COVID-19 o infección por SARS-COV-2 tras >3 meses del evento índice.¹⁴ Para ello, se diseñó un estudio prospectivo que se registró en la base de datos internacional de estudios clínicos “ClinicalTrials.gov” (NCT04689490). La **Figura 17** muestra el diagrama de flujos de los pacientes incluidos.

Figura 17. Diagrama de flujos de los pacientes incluidos y excluidos en el estudio.



7.3.1 Análisis descriptivo

El tiempo medio de seguimiento de la segunda visita fue de 181 ± 42 días. En la población global destaca una mayor proporción de mujeres (64,3%) con una edad media de $54,8 \pm 11,9$ años, sin observarse diferencia entre los grupos analizados. Entre las comorbilidades más frecuentes podemos encontrar la hipertensión arterial (26,5%) y la dislipemia (19,1%), aunque no se observan diferencias estadísticamente significativas. El perfil de paciente con disnea persistente se caracterizó por una peor puntuación en el KCCQ score ($60,1 \pm 18,6$ vs. $82,8 \pm 11,3$; $p < 0,001$) y por presentar una mayor incidencia de fatiga (41,5 vs. 10,3%; $p = 0,005$). La **Tabla 17** recoge las variables demográficas, características basales y clínicas durante el seguimiento.

Los resultados de las pruebas complementarias realizadas para identificar potenciales causas de la disnea persistente se recogen en las **Tablas 18 y 19**. A nivel analítico no se observaron diferencias significativas durante el seguimiento, donde destaca ausencia de anemia, disminución de la hormona estimulante de la tiroides e hipoalbuminemia. Tampoco se observaron diferencias significativas en los marcadores cardiacos, con niveles de NT-ProBNP (37 vs. 65 pg/mL; $p = 0,051$) y troponina T ultrasensible (5.5 vs. 5.3 pg/mL; $p = 0,504$) comparables y en consonancia con la ausencia de alteraciones ecocardiográficas entre grupos. Desde el punto de vista respiratorio tampoco se observaron diferencias significativas, aunque si una tendencia a una menor DLco (86 vs. 90%; $p = 0,098$) entre los pacientes con disnea persistente. Aquellos pacientes sin disnea presentaron una mejor capacidad funcional en el test de los 6 minutos (611 vs. 535 metros; $p < 0,001$).

Tabla 17. Comparación de las características basales y síntomas entre los pacientes con disnea persistente con el resto de la muestra.

	Población Global	Disnea persistente^a	Sin disnea	p valor
	n =70	n= 41 (58,6)	n= 29 (41,4)	
Características basales				
Edad, años	54,8±11,9	54,9±10,5	54,6±13,9	0,914
Sexo (mujeres)	45 (64,3)	30 (73,2)	15 (51,7)	0,065
SC (kg/m²)	1,82±0,18	1,81±0,18	1,84±0,18	0,423
ACV	1 (1,5)	1 (2,4)	0	0,999
Cardiopatía isquémica	1 (1,5)	0	1 (3,7)	0,397
Diabetes mellitus	3 (5,9)	3 (10,3)	0	0,249
Dislipemia	13 (19,1)	7 (17,1)	6 (22,2)	0,519
ERC^b	3 (4,4)	3 (7,3)	0	0,271
Enfermedad pulmonar	5 (7,4)	3 (7,3)	2 (7,4)	0,999
Enfermedad reumática	4 (7,5)	4 (9,8)	0	0,146
Hipertensión arterial	18 (26,5)	12 (29,3)	6 (22,2)	0,597
Hipotiroidismo	11 (16,2)	7 (17,1)	4 (14,8)	0,999
Síntomas durante el seguimiento				
Puntuación KCCQ	70±19,4	60,1±18,6	82,8±11,3	<0,001
Cefalea	10 (14,3)	6 (14,6)	4 (13,8)	0,999
Dolor torácico	8 (11,4)	7 (17,1)	1 (3,4)	0,128
Fatiga	20 (28,6)	17 (41,5)	3 (10,3)	0,005
Mialgia	6 (9,8)	4 (9,8)	2 (6,9)	0,999
Palpitaciones	10 (4,3)	6 (14,6)	4 (13,8)	0,999
Síntomas neurológicos^c	14 (20)	5 (12,2)	9 (31)	0,052

Los datos se han expresado como n (%) o media ± desviación estándar. Se consideran significativas aquellas diferencias con una $p < 0,05$. **Abreviaciones:** ACV: Accidente cerebrovascular; ERC: Enfermedad renal crónica; KCCQ: Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire; SC: superficie corporal. ^aSe define como NYHA ≥ 2 . ^bSe define como un índice de filtrado glomerular menor a 60 ml/min o necesidad de diálisis. ^cIncluye las parestesias, alteraciones del gusto y del olfato.

Tabla 18. Comparación de las variables analíticas entre los pacientes con disnea persistente con el resto de la muestra.

	Población Global n =70	Disnea residual ^a n= 41 (58,6)	Sin disnea n= 29 (41,4)	p valor
Albúmina (g/L)	4,5 [4,4-4,7]	4,5 [4,4-4,7]	4,5 [4,4-4,6]	0,177
AST (U/L)	19 [16-25]	21 [17-25]	17 [13-22]	0,054
Creatinina (mg/dL)	0,84 [0,75-0,98]	0,82 [0,76-0,98]	0,85 [0,75-0,97]	0,995
Dímero-D (ng/mL)	265 [188-377]	268 [221-352]	246 [180-384]	0,581
Ferritina (ng/mL)	113,1 [50,1-159,1]	94,3 [46,1-142,1]	145,3 [51,6-181,2]	0,063
Interleucina-6 (pg/mL)	3,42 [2,6-4,4]	3,6 [2,6-4,7]	3,2 [2,5-3,7]	0,174
Hemoglobina (g/dL)	14 [13,5-15,3]	14 [13,1-15,2]	14,2 [13,7-16]	0,107
Linfocitos (células/mm ³)	2185 [1800-2790]	2200 [1660-2790]	2170 [1850-2510]	0,638
NT-ProBNP (pg/mL)	41 [23-68]	37 [19,5-55,4]	65 [29-127]	0,051
Proteína C-reactiva (mg/L)	1,3 [1-2,8]	1,75 [1-4,25]	1,2 [1-2,15]	0,173
Troponina T (pg/mL)	5,4 [3,1-7,54]	5,5 [3,2-7]	5,3 [3,2-9,6]	0,504
TSH (mU/L)	2,05 [1,68-3,24]	2,11 [1,66-3,4]	1,97 [1,7-2,69]	0,722

Los datos se han expresado como RIC. Se consideran significativas aquellas diferencias con una $p < 0,05$. **Abreviaciones:** AST: aspartato aminotransferasa; TSH: hormona estimulante del tiroides ^a Se define como NYHA ≥ 2

Se valoró de forma objetiva mediante la realización de una ergoespirometría la capacidad funcional de los pacientes incluidos en el estudio (**Tabla 19**). Los pacientes con disnea persistente presentaron una clase funcional ligeramente deprimida (clase ventilatoria B; **ver Tabla 7**) caracterizada por un consumo pico (17,8 vs. 22,8 ml/kg/min; $p < 0,001$) y teórico (77,8 vs. 106%; $p < 0,001$) de V_{O_2} significativamente menor, también se observó un V_{O_2} menor en el primer umbral anaerobio (13,6 vs. 18,3 ml/kg/min; $p = 0,003$). Destaca entre los pacientes con disnea persistente una clase ventilatoria B reflejada por un aumento de la VE/V_{CO_2} slope (32 vs. 29,4; $p = 0,022$) con una menor PET_{CO_2} (34,5 vs. 38 mmHg; $p = 0,025$) pero con una reserva respiratoria conservada. La respuesta cronotropa fue adecuada en ambos grupos (disnea residual vs. sin disnea), aunque se observaron diferencias estadísticamente significativas en la FC máxima (148 vs. 161 lpm; $p = 0,018$), la FCMT (87 vs. 95%; $p = 0,03$) y FC en el primer minuto de la recuperación (49 vs. 39 lpm; $p = 0,046$). Ningún paciente presentó desaturación o

respuesta presora patológica con el esfuerzo. El RER promedio fue 1.11 en la población global sin diferencias entre grupos (1.08 vs. 1.13; $p=0.172$)

Tabla 19. Comparación de las variables ecocardiográficas y de función respiratoria entre los pacientes con disnea persistente con el resto de la muestra

	Población Global n =70	Disnea residual^a n= 41 (58,6)	Sin disnea n= 29 (41,4)	p valor
Ecocardiograma				
Volumen auricular (mL/m²)	22,1 [17,7-27,8]	21,2 [18,3-30]	22,5 [17,7-26,1]	0,740
FEVI (%)	64 [59-68]	65 [59-68]	63 [60-69]	0,962
VTDVli (mL/m²)	75 [66-100]	41,2 [36,2-50,6]	45,3 [40,5-54,2]	0,123
VTSVli (mL/m²)	16,2 [12,3-20,1]	14,1 [12,4-21]	16,7 [14-21]	0,194
Ratio E/A mitral	0,9 [0,76-1,22]	0,89 [0,79-1,19]	0,93 [0,75-1,27]	0,697
Velocidad onda E' (cm/seg)	0,11 [0,09-0,14]	0,8 [0,09-0,13]	0,11 [0,09-0,11]	0,822
Ratio E/e'	6,5 [4,9-7,9]	6,6 [4,9-8,9]	6,2 [5-7,3]	0,284
TAPSE (mm)	23 [20-26]	23 [20-27]	23 [22-25]	0,472
Velocidad onda S' (cm/seg)	13 [12-15]	13 [12-14,5]	13 [12-15]	0,392
Presión VD (mmHg)	19 [15-24]	22 [18-26]	18 [12-19]	0,020
Strain longitudinal global (%)	20 [22-19]	20 [22-19]	20 [22-19]	0,806
Pruebas función respiratoria				
DL_{CO} % del predicho	88,8 [80-97]	86 [74,5-95,3]	90 [83,5-100]	0,098
K_{CO} % del predicho	95,3 [88,7-109]	94,6 [86,5-107]	96 [89-110,5]	0,493
FEV1 % del predicho	112 [103,5-121,5]	113 [102-122]	115 [105-124]	0,690
FVC % del predicho	116 [105-131]	115 [104-132,5]	116 [108,5-120]	0,989
FEV1/FVC (%)	100 [91,6-105]	98,5 [86,5-106]	102 [97-104]	0,466
RV % del predicho	101 [89,8-118,5]	106,5 [94,3-119]	95 [85-109]	0,138
TLC (%) del predicho	100 [96,5-111]	100 [96-112,7]	101 [97-109]	0,801
Distancia (m) Test 6 minutos	558 [500-615]	535 [467-600]	611 [550-650]	0,001

Los datos se han expresado como mediana (RIC). Se consideran significativas aquellas diferencias con una $p < 0.05$. **Abreviaciones:** DL_{CO}: capacidad de difusión del monóxido de carbono; FEVI: función ventricular izquierda; VD: ventrículo derecho; FEV1: volumen de aire espirado en el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; K_{CO}: relación de la capacidad de difusión del monóxido de carbono y la superficie alveolar (DL_{CO}/VA); RV: volumen residual; VTDVli: volumen telediastólico de ventrículo izquierdo indexado; VTSVli: volumen telesistólico de ventrículo izquierdo indexado; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo; TLC: capacidad pulmonar total.^a Se define como NYHA ≥ 2

Tabla 20. Comparación de variables de la ergoespirometría entre los pacientes con disnea persistente con el resto de la muestra

	Población Global n =70	Disnea residual^a n= 41 (58,6)	Sin disnea n= 29 (41,4)	p valor
Reserva respiratoria	41 [32-51]	46 [30-54]	40 [36-46]	0,319
RER	1,11 [1,05-1,21]	1,08 [1,05-1,16]	1,13 [1,05-1,28]	0,172
V_{O2} pico (ml/kg/min)	19,4 [17,2-24,8]	17,8 [15,8-21,2]	22,8 [18,8-27,7]	<0,001
V_{O2} teórico (%)	88 [76-100]	77,8 [65-92,5]	106 [96-110]	<0,001
V_{O2} en AT (ml/min/kg)	15,4 [12-19,2]	13,6 [9,2-17]	18,3 [15,2-19,5]	0,003
Pulso O2	101 [83-110]	98 [73-110]	106 [96-110]	0,054
VE/V_{CO2} slope	30,3 [27,5-34,9]	32 [28,1-37,4]	29,4 [26,9-31,4]	0,022
VE/V_{CO2} en AT	34,7 [32,3-39,5]	37,2 [31,5-42,3]	33,7 [32,5-36,4]	0,194
PET_{CO2} (mmHg) en AT	38 [33,5-39,5]	34,5 [32-39]	38 [36-40]	0,025
FC en reposo (lpm)	79 [71-85]	78 [70-80]	80 [74-86]	0,357
FC pico (lpm)	155 [140-163]	148 [140-159]	161 [147-169]	0,018
FCMT (%)	90,3 [83,9-97,4]	87 [79,3-94,5]	95 [88-100]	0,003
SpO₂ basal (%)	97 [96-98]	97 [96-98]	97 [96-98]	0,620
SpO₂ esfuerzo máximo (%)	97 [96-98]	97 [96-98]	97 [96-98]	0,388
TAS en reposo (mmHg)	139 [124-146]	140 [125-150]	123 [134-142]	0,205
TAS en máx. esfuerzo	143 [160-177]	155 [139-175]	160 [151-177]	0,319
(mmHg)				
TAD en reposo (mmHg)	86 [77-95]	90 [80-97]	82 [75-89]	0,034
TAD en máx. esfuerzo	90 [81-100]	90 [82-106]	91 [80-95]	0,443
(mmHg)				

Los datos se han expresado como mediana (RIC). Se consideran significativas aquellas diferencias con una $p < 0.05$. **Abreviaciones:** FC: frecuencia cardiaca; FCMT: frecuencia cardiaca máxima teórica; PET_{CO2}: presión parcial del CO₂ medido al final de la espiración; SpO₂: saturación de oxígeno periférico; TAD: tensión arterial diastólica; TAS: tensión arterial sistólica; VE/V_{CO2}: equivalente ventilatorio de CO₂; V_{O2}: consumo de oxígeno.

^a Se define como NYHA ≥ 2

8.DISCUSIÓN

La sepsis es un proceso complejo y dinámico que incluye alteraciones en los principales órganos diana.^{4,16} En la literatura se le da gran protagonismo a las investigaciones que se centran en la fase aguda de la enfermedad, con una menor presencia de aquellos estudios que evalúan las secuelas a largo plazo.¹⁸⁸ La sepsis se caracteriza por alteraciones metabólicas no sólo a corto¹⁶⁴ sino también a largo plazo.¹⁴¹ El inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, conocida como la COVID-19, dificultó la posibilidad de aumentar nuestro conocimiento de las alteraciones asociadas a la sepsis y de otras patologías. Todo ello vino motivado por la necesidad de focalizar gran parte del esfuerzo en atender a los pacientes, dado el grado de colapso de los sistemas sanitarios a nivel mundial, y una menor presencia de patologías agudas probablemente desplazadas por una alta incidencia de la COVID-19.¹⁸⁹

La COVID-19 es una enfermedad cuyo eje central en los casos más severos es una respuesta inflamatoria excesiva,³ por lo que podríamos definirla como el paradigma de la sepsis viral.² Por ello, nuestro grupo consideró que la COVID-19 era una excelente oportunidad para ampliar nuestro conocimiento de las alteraciones metabólicas agudas y crónicas asociadas a los procesos infecciosos. De igual manera, y dada la escasa información existente respecto a las secuelas crónicas de los procesos infecciosos,⁷ también realizamos un estudio con el objetivo de profundizar en el conocimiento de las mismas con una valoración integral de los pacientes.³²⁷

De este modo, nuestra línea de trabajo incluye 3 artículos (ver **Anexos II, III y IV**) que se centran en pacientes con diagnóstico de la COVID-19 evaluando escenarios menos representados en la literatura científica y aportando un seguimiento a medio-largo.

8.1 Anomalías del perfil lipídico en pacientes con la COVID-19

Las infecciones de cualquier tipo se han asociado a una alteración del perfil lipídico con una disminución de los niveles de colesterol total, HDL-c y LDL-c.¹⁹⁰ Algunos estudios observaron que la hipolipoproteinemia mantenía una correlación inversa con la severidad de la infección.^{164,191} La sepsis, que es considerada como una respuesta inmunitaria fulminante frente a una infección,⁴ también presenta alteraciones de los niveles de colesterol total y lipoproteínas, lo que se ha relacionado fundamentalmente con una mayor mortalidad por todas las causas.¹⁶⁵ Si tenemos en cuenta que la COVID-19 es una forma de sepsis viral, es de esperar hallazgos similares en este grupo de pacientes. En este sentido, el primer

objetivo de nuestra tesis doctoral fue evaluar el comportamiento del perfil lipídico y sus implicaciones pronósticas en la COVID-19.

Nuestra cohorte retrospectiva (**Artículo 1**; ver **Anexo II**) que analizó el comportamiento del perfil lipídico en función de la supervivencia ⁶⁰observó, al igual que en otros estudios,⁷³ que aquellos pacientes que fallecieron presentaron una mayor mediana de edad y prevalencia de los factores clásicos de riesgo cardiovascular. En el momento de analizar el comportamiento observamos una disminución significativa de los niveles de colesterol total y lipoproteínas en ambos grupos respecto a sus niveles basales. Sin embargo, a diferencia de aquellos pacientes que fallecieron, los supervivientes presentaron una mejoría progresiva del perfil lipídico que se confirmó durante el seguimiento a corto plazo. Además, en nuestra cohorte prospectiva (**Artículo 2**; ver **Anexo III**) observamos que los niveles de colesterol total y lipoproteínas fueron significativamente menores en comparación a los controles sanos en el momento del ingreso.

Varios estudios han analizado la relación entre la caída de los niveles de colesterol total y lipoproteínas y la severidad de la enfermedad. Un primer meta-análisis que analizó una población de 3,159 pacientes con infección por SARS-CoV-2 observó niveles significativamente menores de colesterol total y lipoproteínas entre aquellos con formas severas de la enfermedad.⁷⁴ De igual manera, un meta-análisis más reciente que evaluó una población de más de 4.500 pacientes con la COVID-19 observó una asociación similar del perfil lipídico con la severidad de la enfermedad.⁷³ Sin embargo, ambos meta-análisis se caracterizaron por una alta heterogeneidad de las cohortes analizadas, aunque sus hallazgos sugieren una relación causa-efecto, lo que podría justificar nuestros hallazgos.

Varias son las hipótesis planteadas por la comunidad científica para intentar dar respuesta a las alteraciones del perfil lipídico en los pacientes con la COVID-19, pero no existe ningún estudio que evalúe de forma directa y sistemática la causa de los cambios que suceden durante la fase aguda de la enfermedad. Existen trabajos que sugieren que la hipolipoproteinemia observada en la sepsis representa una disminución de la capacidad antioxidante y antiinflamatoria de este grupo de pacientes.¹⁶⁵ Dicho hallazgo no es sorprendente si tenemos en cuenta que la sepsis es un proceso inflamatorio en el que existe un estrés oxidativo aumentado, capaz de agotar la capacidad antioxidante de nuestro organismo.⁴ También podemos obtener cierta información con el perfil epidemiológico de los pacientes con la

COVID-19,¹⁹² al comprobar que en nuestras series destaca una alta prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular. Dichos factores se asocian a un mayor estrés oxidativo,⁴² y tanto la inflamación³ como el estrés oxidativo son característicos de la COVID-19.^{44,46,193,194} Esto contrasta con la mayor mortalidad observada en los pacientes con factores de riesgo cardiovascular^{10,27-31} y mayor estrés oxidativo durante la COVID-19.⁴⁵

En una extensión de nuestro estudio decidimos explorar la posible asociación del estrés oxidativo con la dislipemia e inflamación de los pacientes con la COVID-19 (**Artículo 2**; ver **Anexo III**) mediante un análisis multivariante. Es interesante destacar la asociación observada entre la LPO con el colesterol total, la IL-1Ra e IL-6 dado que esto podría estar justificado por la acción del inflamosoma.¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ Lage et al. observaron una correlación entre la LPO y la IL-1 β , lo que sugiere que el SARS-CoV-2 juega un papel en la activación del inflamosoma NOD-like receptor family pyrin domain-3 (NLRP3 por sus siglas en inglés) mediada por el estrés oxidativo.¹⁹⁸ Sin embargo, nosotros observamos una asociación inversa entre la LPO e IL-1Ra, pero hay que recordar que esta interleucina es un inhibidor endógeno de la IL-1 α e IL-1 β , por lo que un déficit de la misma o imposibilidad para aumentar sus niveles respecto a los de la IL-1 podría justificar nuestros hallazgos.¹⁹⁹⁻²⁰² Esto se ve reforzado por la asociación positiva entre la LPO y la IL-6; esta última es una interleucina pro-inflamatoria cuya síntesis está promovida por la IL-1 β .³ Además, sabemos que el inflamosoma-NLRP3 juega un papel en la defensa frente a infecciones^{196,203} y su activación se asocia a daño tisular,²⁰⁴ al igual que sucedería con el SARS-CoV-2 u otras especies de coronavirus.^{202,205,206}

El inflamosoma-NLRP3 se activa por una amplia gama de señales que derivan no solo de microorganismos, sino también de una desregulación metabólica.¹⁹⁵ Por tanto, es razonable suponer que el SARS-CoV-2 actuaría inicialmente como un patrón molecular aumentando la producción de radicales libres, lo que activaría el inflamosoma-NLRP3 y la síntesis de citocinas pro-inflamatorias. Además, el perfil lipídico de la COVID-19 sería el reflejo de un mayor estrés oxidativo por un incremento de las formas oxidadas de las principales lipoproteínas, las cuales a su vez serían capaces de activar el inflamosoma-NLRP3²⁰⁷ generando un círculo vicioso. De esta manera, la discordancia observada en los estudios entre el HDL-c y LDL-c^{73,74} dependería de la respuesta inflamatoria, donde inicialmente el HDL-c disminuiría hasta saturar su capacidad antioxidante, momento en el cual empezaría la oxidación

del LDL-c y la disminución de sus niveles.^{208,209} Esto supondría un punto de inflexión en la patogénesis de la COVID-19 y justificaría el comportamiento del HDL-c que observamos en nuestros estudios con una tendencia descendente hasta alcanzar un plateau (**Artículos 2 y 3**; ver **Anexos II y III**). Nuestros datos concuerdan con aquellos estudios que observaron que los niveles bajos de HDL-c se asociaban a un mayor riesgo de infección,^{210,211} pero sin una clara asociación con los eventos en los pacientes con formas severas de la enfermedad.^{212,213}

En nuestro análisis de mortalidad encontramos una asociación entre niveles bajos de LDL-c con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria que se mantuvo en el tiempo. Además, las curvas de supervivencia del LDL-c y LPO demostraron que las tendencias en mortalidad entre ambas eran de similar magnitud (**Artículo 2**; ver **Anexo III**). En pacientes con formas severas de la COVID-19 se ha reportado formas oxidadas del LDL-c y un perfil pro-inflamatorio de oxilipinas,²¹²⁻²¹⁴ y curiosamente un mayor grado de oxidación del LDL-c se asocia a una mayor concentración de oxilipinas.²¹⁵ A este respecto, un estudio observó que aquellos pacientes con la COVID-19 y diabetes mellitus o enfermedades cardiovasculares presentaron niveles mayores de las formas oxidadas de LDL-c en comparación a los que carecían de comorbilidades.²¹⁶ En consistencia con este hallazgo, también observamos que la edad y mayor grado de inflamación se asociaron a una mayor mortalidad en nuestra cohorte retrospectiva (**Artículo 1**; ver **Anexo II**). Estos datos refuerzan los hallazgos descritos en este proyecto de tesis doctoral, más aún si tenemos en cuenta que las formas oxidadas de LDL-c parecen jugar un rol en la patogénesis de la aterosclerosis, inflamación, muerte celular y disfunción endotelial.^{217,218}

Las alteraciones metabólicas objetivadas en la fase aguda podrían prolongarse en el tiempo. Estudios previos en pacientes con sepsis demostraron que aquellos con un perfil pro-inflamatorio presentaron una mayor mortalidad cardiovascular (HR 5,07; IC 95% 1,18-21,84) y por todas las causas (OR 8,26; IC 95% 3,45-21,69) durante el primer año de seguimiento.²¹⁹ Además, en comparación con pacientes sin historia previa de sepsis, la sepsis se asoció a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (HR 1,30; IC 95% 1,27-1,32) tras 5 años del evento índice.²²⁰ Se han reportado hallazgos similares en la COVID-19 durante el primer año de seguimiento, con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares

en comparación a un grupo de control contemporáneo (HR 1,42; IC 95% CI 1,38–1,47) e histórico (HR 1,47; IC 95% 1,43–1,52).¹²⁹

En la actualidad se desconoce cuál es el mecanismo subyacente detrás de este mayor riesgo de eventos cardiovasculares, pero hasta donde sabemos este es el primer estudio que evalúa el comportamiento del perfil lipídico a corto y largo plazo entre los supervivientes de la COVID-19. Nuestros hallazgos muestran una mejoría de los niveles de colesterol total y lipoproteínas durante el seguimiento hasta niveles basales previos a diferencia de lo reportado en otras patologías infecciosas^{139,140} o sepsis.¹⁴¹ Dicho perfil se caracterizaba por un fenotipo lipídico con bajos niveles de HDL-c,^{139,140} el cual se ha asociado previamente a una mayor LPO^{221–223} y por ende a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares.²²⁴ Además, recientemente se ha reportado entre los supervivientes de la COVID-19 un estrés oxidativo y activación del inflammasoma-NLRP3 persistente.¹⁹⁸

El conocimiento de estos hallazgos nos llevó reevaluar el perfil lipídico durante el seguimiento en función de los niveles de oxidación en el momento del ingreso, y observamos entre aquellos con niveles más elevados de LPO un perfil aterogénico e inflamación subclínica durante el seguimiento (**Artículo 2**; ver **Anexo III**). Estos hallazgos cobran más sentido si tenemos en cuenta que la activación del inflammasoma-NLRP3 de forma crónica se asocia al desarrollo de trastornos metabólicos²²⁵ y cardiovasculares²⁰⁷, donde el HDL-c vería alterada su capacidad antioxidante favoreciendo la oxidación del LDL-c y viceversa.^{208,209} En resumen, el mayor riesgo cardiovascular objetivado en pacientes con infecciones previas podría venir justificado por la persistencia de un desequilibrio entre el sistema inmunitario y metabólico al igual que sucede durante la fase aguda de la enfermedad.

8.2 Anomalías funcionales durante el seguimiento

Es bien conocida la persistencia de síntomas en un subconjunto de pacientes después de infecciones generalmente no graves, fenómeno conocido como PAIS.⁷ La prevalencia de estos síndromes disminuye con el tiempo, es del 10% tras 12 años de seguimiento,¹⁰⁵ y se caracterizan por empeorar la calidad de vida de los pacientes.¹¹⁹ Esto tiene especial relevancia en una patología como la COVID-19 si tenemos en cuenta el número de pacientes infectados a nivel mundial y que ni los ambulatorios^{226,227} ni los vacunados¹²⁰ están exentos de desarrollarlos. Se estima que la prevalencia de

este síndrome post-COVID es mayor del 10%,^{110,226} La fatiga,^{106,109,111,112,128} las secuelas pulmonares y las neuro-psiquiátricas son los hallazgos más comunes.²²⁸

En las fases iniciales de la pandemia llamaba la atención que algunos supervivientes de la COVID-19 referían la persistencia de una disnea durante el seguimiento, aunque en algunos casos sin una causa objetivable. Además, estos síntomas no eran exclusivos de los pacientes hospitalizados, pues se veían también en los ambulatorios. En la actualidad, la Sociedad Americana de Cardiología define al síndrome post-COVID como PASC diferenciando entre dos entidades (enfermedad cardiovascular vs. síndrome cardiovascular) en función de la existencia o no de patología cardio-pulmonar objetivable que justifique los síntomas.¹⁴ En este sentido, la ergoespirometría es una herramienta indispensable para una correcta evaluación, y más aún en aquellos pacientes sin una causa orgánica detrás de los síntomas.^{14,178,179} Una de las fortalezas de nuestro estudio prospectivo fue la valoración integral de los pacientes en la que se incluyó la ergoespirometría.

En nuestra cohorte, observamos entre los pacientes con disnea persistente un predominio del sexo femenino, con una distribución por edades muy similar, que referían una peor calidad de vida y cuyo síntoma más frecuente fue la fatiga. Por tanto, no es sorprendente que la clase funcional de estos pacientes estuviera deprimida en comparación a los supervivientes sin persistencia de los síntomas durante el seguimiento. Recientemente, un meta-análisis de Durstenfeld et al. observó una diferencia media en el V_{O_2} máximo de -4.9 (IC 95 % -6.4 a -3.4) ml/kg/min al evaluar aquellos estudios que compararon a pacientes con y sin síntomas tras la COVID-19.²²⁹ Estos hallazgos también han sido descritos en otros estudios retrospectivos²³⁰⁻²³⁶ y prospectivos²³⁷⁻²⁴⁵ que evaluaron la capacidad del ejercicio tras la infección por SARS-CoV-2. En relación con la evolución temporal de estos síntomas, algunos estudios sugieren que existe una mejoría progresiva que viene acompañada de una resolución de los síntomas,²⁴⁶ aunque es menor en comparación a los controles sanos²⁴⁷ y podría no estar presente en todos los pacientes,^{231 248,249} Sin embargo, una de las principales limitaciones de todos los estudios es la ausencia de una ergoespirometría basal, aunque estudios con deportistas de élite objetivaron también una disminución de la capacidad funcional en aquellos con síntomas persistentes²⁴⁸⁻²⁵⁰ que mejoró en el seguimiento.^{249,250}

En lo que respecta al resto de pruebas complementarias, no objetivamos alteraciones y diferencias entre grupos con excepción de la distancia recorrida en el test de los 6 minutos. Nuestros hallazgos sugieren que los pacientes con disnea persistente padecían del síndrome cardiovascular dada la ausencia de una causa respiratoria o cardiológica objetivable. En este contexto, la ergoespirometría nos ayudó a identificar un patrón de ineficiencia ventilatoria, que justifica los síntomas, y es similar al encontrado en otros estudios.^{233,245,251-254} Tres grandes causas pueden justificar la persistencia de síntomas: cardiovascular, respiratoria y periférica.^{181,182}

La intolerancia al ejercicio de causa cardiovascular puede explicarse por varios factores, aunque destaca la ausencia de disfunción ventricular durante el reposo^{232,244,247,251} y/o esfuerzo^{243,255} en los estudios reportados hasta el momento. Una de las potenciales causas podría ser un bajo volumen latido, estimado de forma indirecta en la ergoespirometría con el pulso de oxígeno que fue normal en nuestras serie y en otras.^{254,256,257} Sin embargo, es necesario recordar que el pulso de oxígeno es el V_{O_2}/HR por lo que los resultados podrían verse alterados por una incompetencia cronotrópica^{255,258-260} o recuperación inadecuada de la FC^{247,252,260} también observada en algunos supervivientes de la COVID-19 con persistencia de los síntomas.

La causa respiratoria también se presenta como un factor que pueda justificar la persistencia de los síntomas, hipótesis que se vería reforzada si tenemos en cuenta la afinidad del SARS-CoV-2 por el parénquima pulmonar. No se ha observado una asociación evidente entre la alteración pulmonar y el bajo V_{O_2} durante el esfuerzo^{229,261} con excepción de la DL_{CO} .^{239,242-244,251} Esto podría sugerir la existencia de patología pulmonar intersticial o vascular que podría justificar el patrón de ineficiencia ventilatoria que presentaron nuestros pacientes.^{262,263} Sin embargo, esta no parece la causa fundamental dada la ausencia de hipertensión pulmonar con el esfuerzo,^{241,245} aumento de la relación entre el espacio muerto/ V_t ^{232,235,241,243,245,252} y desaturación con el esfuerzo.²²⁹ Por tanto, parece que la limitación respiratoria sería más consecuencia de una respiración disfuncional la cual agrupa diferentes patrones respiratorios patológicos.²⁶⁴ En este sentido, el síndrome de hiperventilación y una respiración caótica han sido reportados en pacientes con persistencia de los síntomas.^{253,265}

Respecto a la causa periférica, se ha postulado al desacondicionamiento físico como una de las potenciales causas.^{244,247,254,256} Sin embargo, aquellos estudios que hicieron uso de la ergometría

invasiva^{241,245} o de esfuerzo^{255,266} no apoyan dicha hipótesis. Se ha sugerido también que el problema sería un déficit en la extracción de oxígeno,^{241,245} que se vería alterada por un daño endotelial,^{267,268} y no tanto por un problema de aporte de oxígeno dada la ausencia de anemia o patología cardíaca en la mayoría de los estudios.²²⁹ Además, la hiperventilación también podría justificar una menor difusión de oxígeno dado que esta se traduce en una mayor afinidad de la hemoglobina por el oxígeno.^{181,182} Todo lo descrito con anterioridad puede estar relacionado con una disautonomía,^{269,270} al igual que sucede en el síndrome de la fatiga crónica.²⁷¹

En resumen, aquellos pacientes con persistencia de los síntomas (disnea y/o fatiga) durante el seguimiento sin evidencia de patología cardio-pulmonar representan un grupo muy heterogéneo. Entre las posibles causas objetivadas que pueden justificar los síntomas destacan la disautonomía cardíaca, la ineficiencia ventilatoria y la disminución de la extracción periférica de oxígeno.

8.3 Implicaciones prácticas del estudio en el ámbito asistencial

Nuestros trabajos evidenciaron que la dislipemia observada durante la COVID-19 (**Artículos 1 y 2**; ver **Anexos II y III**), caracterizada por una disminución de los niveles de colesterol total y principales lipoproteínas, es probablemente el resultado de los procesos biológicos que se producen durante la fase aguda de la enfermedad. En este sentido, una identificación precoz de la misma podría tener implicaciones pronósticas dada su asociación con una mayor mortalidad. Además, no debemos de olvidar el perfil aterogénico observado durante el seguimiento a largo plazo entre los supervivientes de la COVID-19 con formas más severas de la enfermedad.

Nuestros hallazgos plantean el cuestionamiento del tratamiento hipolipemiente en cada una de las fases de la enfermedad, aunque no fue objeto de estudio del presente proyecto de Tesis doctoral. Varios meta-análisis han evaluado la utilidad de las estatinas durante la COVID-19 con hallazgos discordantes,²⁷²⁻²⁷⁵ y a pesar de que la dislipemia se asoció con formas severas de la COVID-19 (RR 1,39; IC 95% 1,03-1,87).²⁷⁶ Existen trabajos que han descrito un mayor riesgo de sepsis entre aquellos pacientes con niveles basales de HDL-c bajos,²⁷⁷ con hallazgos similares descritos en la COVID-19,²¹¹ el cual a su vez se asocia a una mayor estrés oxidativo y menor capacidad anti-oxidante.²²¹⁻²²³ Esto dejaría al LDL-c más susceptible de ser oxidado,^{208,209} lo que incrementaría la cascada inflamatoria y el riesgo de eventos adversos, justificando así el mayor riesgo observado entre los pacientes con niveles

basales de LDL-c elevados.²⁷⁸ De hecho, un meta-análisis sugirió un efecto neutro de las estatinas (OR 1,08; IC 95% 0,86–1,35), estando este influenciado por la edad y enfermedades cardiovasculares²⁷⁹ las cuales también se asocian a un mayor estrés oxidativo.

Al mismo tiempo, algunos estudios han puesto en duda la utilidad de las estatinas en la COVID-19 durante el ingreso, reportando un mayor riesgo de desarrollar formas severas de la enfermedad (RR 1,18; IC 95% 1,11–1,27).²⁸⁰ Estos hallazgos son concordantes con dos estudios aleatorizados en los que la simvastatina²⁸¹ y la rosuvastatina²⁸² no mejoraron el pronóstico de los pacientes con SDRA. Sin embargo, un posterior subanálisis sugirió que las estatinas lipofílicas podrían mejorar el pronóstico de estos pacientes al disminuir la activación del inflamasoma-NLRP3.²⁸³ Las estatinas hidrofílicas activarían dicho inflamasoma-NLRP3 al aumentar la producción de radicales libres.²⁸⁴ En base a nuestros resultados parece necesario reevaluar este escenario dada la asociación que observamos entre la LPO, la dislipemia e interleucinas pro-inflamatorias durante la fase aguda de la enfermedad. En la actualidad no existe un protocolo estandarizado para el uso de estatinas en la COVID-19, pero parece lógico mantenerlas al menos durante la fase previa y seguimiento dado el beneficio ya demostrado en otras patologías.

Finalmente, nuestro **Artículo 3** (ver **Anexo IV**) avala la utilidad de la ergoespirometría en el diagnóstico y evaluación de la disnea o fatiga persistente tras la COVID-19 en ausencia de una patología cardio-pulmonar evidente. La importancia de esto radica en que se demuestra con datos objetivos la disminución de la capacidad funcional de este grupo de pacientes, hallazgos también descritos en la bibliografía.²²⁹ Además, algunos estudios han focalizado parte de sus esfuerzos en identificar factores que se asocien a una menor capacidad funcional^{239,242,244,285} sin prestar atención a su capacidad pronóstica. Actualmente no sabemos si los hallazgos descritos condicionan un peor pronóstico, pero tanto $V_{O_2} < 14$ ml/kg/min¹⁸¹ y como una VE/V_{CO_2} slope > 30 ²⁸⁶ se han asociado a una mayor mortalidad en patología cardio-pulmonar. Además, si tenemos en cuenta que la disautonomía es una de las potenciales causas,²⁸⁷ podemos especular sobre la utilidad pronóstica del comportamiento de la FC durante el esfuerzo y la recuperación pues se ha visto que una recuperación tardía de la FC²⁸⁸ e insuficiencia cronotropa^{180,289} se asocian a un peor pronóstico. Por tanto, sugerimos que las unidades clínicas incluyan en sus protocolos de actuación el uso de la ergoespirometría con la opción de realizar

estudios seriados dada la potencial utilidad diagnóstica y pronóstica que pueden tener en este nuevo escenario.

8.4 Limitaciones

El presente proyecto de Tesis doctoral fue concebido como un trabajo que se dividió en tres trabajos, con un diseño observacional, un estudio retrospectivo (**Artículo 1**; ver **Anexo II**) y dos prospectivos (**Artículos 2 y 3**; Ver **Anexos III y IV**). Por ello, y a pesar del seguimiento riguroso realizado a los pacientes incluidos en cada una de las fases, consideramos que la principal limitación es la imposibilidad de inferir causalidad. Además, en nuestro caso concreto, el estudio se ha realizado en un único centro lo que podría implicar un sesgo de selección, aunque las características clínicas y epidemiológicas de nuestras cohortes son similares a las reportadas en la literatura. Sin embargo, consideramos que también existen limitaciones específicas a cada trabajo incluido a pesar de que el eje central ha sido el análisis de las alteraciones metabólicas y funcionales de la COVID-19. A continuación, se exponen cada una ellas:

La principal limitación del **Artículo 1** (ver **Anexo II**) que analizó el perfil lipídico de los pacientes con la COVID-19 fue la imposibilidad de analizar las apolipoproteínas y formas oxidadas de las lipoproteínas. No obstante, nuestro estudio es uno de los que mayor tamaño muestral analizó en el momento de su publicación.

El **Artículo 2** (ver **Anexo III**) que analizó asociación del estrés oxidativo con el perfil lipídico e inflamatorio tiene como principal limitación que tampoco se cuantificaron las formas oxidadas de las principales lipoproteínas. Sin embargo, para intentar disminuir este sesgo, se midieron los niveles de MDA y 4-HNE como marcadores indirectos de LPO en el momento del ingreso.

Por último, el **Artículo 3** (ver **Anexo IV**) que evaluó la persistencia de la disnea durante el seguimiento a medio plazo de los pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 incluye una muestra heterogénea. Además, en el momento del desarrollo del estudio no existía una definición estándar de síndrome post-infeccioso por SARS-CoV-2. Por otra parte, no se puede descartar que las afecciones crónicas previas no diagnosticadas pudieran interferir en los hallazgos a pesar de los estrictos criterios de inclusión establecidos. Finalmente, a pesar de que se realizó una valoración integral de los

pacientes, estos no se sometieron a una ergoespirometría invasiva o ecocardiograma de estrés que podría haber valorado de forma más completa la disnea de esfuerzo referida por los pacientes.

8.5 Líneas de investigación futuras

Consideramos que las observaciones derivadas de este proyecto de Tesis doctoral y sus propias limitaciones brindan la oportunidad de crear dos nuevas líneas de investigación, las cuales podrían extrapolarse a otras patologías infecciosas.

En primer lugar, es necesario desarrollar estudios prospectivos que evalúen el perfil lipídico de los pacientes con patologías infecciosas que incluyan todos los hallazgos descritos en el presente proyecto de Tesis doctoral. Habría que incluir un grupo control que ayude a evaluar la asociación entre la enfermedad y las alteraciones metabólicas descritas. Es fundamental un seguimiento a largo plazo, dado que el perfil aterogénico y eventos cardiovasculares descritos en la literatura científica podrían presentar una posible asociación que justificará adoptar medidas de prevención más agresivas en este grupo de pacientes. De hecho, es vital reevaluar la utilidad del perfil lipídico en las herramientas pronósticas (e.g. SOFA score) y el rol de las estatinas en cada una de las fases de la enfermedad.

En segundo lugar, se necesitan también grandes estudios prospectivos longitudinales que evalúen de forma más pormenorizada la disnea y fatiga de los PAIS. De igual manera, consideramos adecuado la necesidad de explorar la evolución y utilidad pronóstica a largo plazo de cada una de las variables evaluadas con la ergoespirometría durante el seguimiento de los pacientes con infecciones recientes, independientemente de la necesidad de ingreso hospitalario.

9. CONCLUSIONES

Las conclusiones que se extraen del presente proyecto de Tesis doctoral y de cada uno de los Artículos que incluye son las siguientes:

- 1- La mortalidad por todas las causas a los 30 días en los pacientes con la COVID-19 de nuestra cohorte fue de un 22,8% con unas características clínicas y epidemiológicas similares a las reportadas en la literatura. Los factores que se asociaron a la mortalidad en nuestra cohorte retrospectiva fueron la edad, la PCR, la linfopenia y, en especial, el LDL-c, que presentó la mejor capacidad para identificar aquellos pacientes en riesgo de fallecer a los 30 días.
- 2- En la cohorte prospectiva, los pacientes con COVID-19 mostraron un perfil lipídico, inflamatorio y oxidativo alterado en comparación con los controles. Se observó una disminución en el colesterol total y un aumento en las interleucinas inflamatorias, los cuales se asociaron de manera independiente con niveles elevados de peroxidación lipídica. El perfil lipídico durante la COVID-19 mostró un patrón en forma de U al analizar los niveles en diferentes momentos: basal, al ingreso, durante la hospitalización y en el seguimiento. Durante el seguimiento a largo plazo, se observó una recuperación en los niveles de colesterol y lipoproteínas. Sin embargo, aquellos pacientes que experimentaron un mayor estrés oxidativo durante la hospitalización mostraron un perfil aterogénico.
- 3- El PAIS causado por el SARS-CoV-2 tiene un impacto en la calidad de vida de los pacientes. A pesar de que no se observaron alteraciones en el ecocardiograma y las pruebas de función respiratoria, se evidencia la persistencia de síntomas como disnea y fatiga, los cuales pueden ser objetivamente evaluados mediante el test de los 6 minutos y la ergoespirometría. En nuestra cohorte, los pacientes que informaron disnea durante el seguimiento mostraron un patrón de ineficiencia ventilatoria e hiperventilación en los resultados de la ergoespirometría. Esto confirma la realidad y objetividad de los síntomas referidos por los pacientes.

10.BIBLIOGRAFÍA

1. Nalbandian, A. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 27, 601–615 (2021).
2. Karakike, E. *et al.* Coronavirus Disease 2019 as Cause of Viral Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis*. *Crit Care Med* 49, 2042–2057 (2021).
3. Fajgenbaum, D. C. & June, C. H. Cytokine Storm. *New Engl J Medicine* 383, 2255–2273 (2020).
4. Hotchkiss, R. S. *et al.* Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers* 2, 16045 (2016).
5. Lelubre, C. & Vincent, J.-L. Mechanisms and treatment of organ failure in sepsis. *Nat Rev Nephrol* 14, 417–427 (2018).
6. Laudanski, K. Persistence of Lipoproteins and Cholesterol Alterations after Sepsis: Implication for Atherosclerosis Progression. *Int J Mol Sci* 22, 10517 (2021).
7. Choutka, J., Jansari, V., Hornig, M. & Iwasaki, A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med* 28, 911–923 (2022).
8. Valle, D. M. D. *et al.* An inflammatory cytokine signature predicts COVID-19 severity and survival. *Nat Med* 26, 1636–1643 (2020).
9. Zhang, Q. *et al.* Human genetic and immunological determinants of critical COVID-19 pneumonia. *Nature* 603, 587–598 (2022).
10. Rahman, A. & Sathi, N. J. Risk factors of the severity of COVID-19: A meta-analysis. *Int J Clin Pract* 75, e13916 (2021).
11. Group, R. C. *et al.* Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New Engl J Med* 384, 693–704 (2020).
12. Silva, S. J. R. da *et al.* Two Years into the COVID-19 Pandemic: Lessons Learned. *Acs Infect Dis* acsinfecdis.2c00204 (2022) doi:10.1021/acsinfecdis.2c00204.

13. Johansson, M. A. *et al.* SARS-CoV-2 Transmission From People Without COVID-19 Symptoms. *Jama Netw Open* 4, e2035057 (2021).
14. Committee, W. *et al.* 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 79, 1717–1756 (2022).
15. Hu, B., Guo, H., Zhou, P. & Shi, Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol* 19, 141–154 (2021).
16. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022;23(2):194-202.
17. Singer, M. *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* 315, 801–810 (2016).
18. Augustin, M. *et al.* Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Regional Heal - Europe* 6, 100122 (2021).
19. Peghin, M. *et al.* Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infec* 27, 1507–1513 (2021).
20. Organization, G. W. H. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. (2020).
21. Rudd, K. E. *et al.* Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet* 395, 200–211 (2020).
22. World Health Organization (WHO). Coronavirus Disease (COVID-19). Available online: <https://covid19.who.int> (accessed on 1st of January 2023).

23. Wu, C. *et al.* Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *Jama Intern Med* 180, 934–943 (2020).
24. Yang, X. *et al.* Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Medicine* 8, 475–481 (2020).
25. Williamson, E. J. *et al.* Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430–436 (2020).
26. Grasselli, G. *et al.* Risk Factors Associated With Mortality Among Patients With COVID-19 in Intensive Care Units in Lombardy, Italy. *Jama Intern Med* 180, 1345–1355 (2020).
27. Silverio, A. *et al.* Cardiovascular risk factors and mortality in hospitalized patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of 45 studies and 18,300 patients. *Bmc Cardiovasc Disor* 21, 23 (2021).
28. Cheng, S. *et al.* Comorbidities’ potential impacts on severe and non-severe patients with COVID-19. *Medicine* 100, e24971 (2021).
29. Li, J. *et al.* Epidemiology of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical characteristics, risk factors, and outcomes. *J Med Virol* 93, 1449–1458 (2021).
30. Hu, J. & Wang, Y. The Clinical Characteristics and Risk Factors of Severe COVID-19. *Gerontology* 67, 255–266 (2021).
31. Zhang, L. *et al.* The common risk factors for progression and mortality in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Arch Virol* 166, 2071–2087 (2021).

32. Khinda, J. *et al.* Association between markers of immune response at hospital admission and COVID-19 disease severity and mortality: A meta-analysis and meta-regression. *J Med Virol* 93, 1078–1098 (2021).
33. An, W., Kang, J.-S., Wang, Q. & Kim, T.-E. Cardiac biomarkers and COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Heal* 14, 1191–1197 (2021).
34. Chaudhuri, D. *et al.* Corticosteroids in COVID-19 and non-COVID-19 ARDS: a systematic review and meta-analysis. *Intens Care Med* 47, 521–537 (2021).
35. Group, T. W. R. E. A. for C.-19 T. (REACT) W. *et al.* Association Between Administration of IL-6 Antagonists and Mortality Among Patients Hospitalized for COVID-19. *Jama* 326, 499–518 (2021).
36. Gebhard, C., Regitz-Zagrosek, V., Neuhauser, H. K., Morgan, R. & Klein, S. L. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* 11, 29 (2020).
37. Klein, S. L. & Flanagan, K. L. Sex differences in immune responses. *Nat Rev Immunol* 16, 626–638 (2016).
38. Takahashi, T. *et al.* Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature* 588, 315–320 (2020).
39. Choi, J. H., Choi, S.-H. & Yun, K. W. Risk Factors for Severe COVID-19 in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Korean Med Sci* 37, 0 (2022).
40. Ge, E., Li, Y., Wu, S., Candido, E. & Wei, X. Association of pre-existing comorbidities with mortality and disease severity among 167,500 individuals with COVID-19 in Canada: A population-based cohort study. *Plos One* 16, e0258154 (2021).
41. Binder, C. J., Papac-Milicevic, N. & Witztum, J. L. Innate sensing of oxidation-specific epitopes in health and disease. *Nat Rev Immunol* 16, 485–497 (2016).

42. Forman, H. J. & Zhang, H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov* 20, 689–709 (2021).
43. Kalem, A. K. *et al.* A useful and sensitive marker in the prediction of COVID-19 and disease severity: Thiol. *Free Radical Bio Med* 166, 11–17 (2021).
44. Sharif-Askari, N. S. *et al.* Upregulation of oxidative stress gene markers during SARS-COV-2 viral infection. *Free Radical Bio Med* 172, 688–698 (2021).
45. Martín-Fernández, M. *et al.* Lipid peroxidation as a hallmark of severity in COVID-19 patients. *Redox Biol* 48, 102181 (2021).
46. Veenith, T. *et al.* High generation of reactive oxygen species from neutrophils in patients with severe COVID-19. *Sci Rep-uk* 12, 10484 (2022).
47. Buchan, S. A. *et al.* Estimated Effectiveness of COVID-19 Vaccines Against Omicron or Delta Symptomatic Infection and Severe Outcomes. *Jama Netw Open* 5, e2232760 (2022).
48. Osuchowski, M. F. *et al.* The COVID-19 puzzle: deciphering pathophysiology and phenotypes of a new disease entity. *Lancet Respir Medicine* 9, 622–642 (2021).
49. Gupta, A. *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* 26, 1017–1032 (2020).
50. Ning, Q. *et al.* The mechanism underlying extrapulmonary complications of the coronavirus disease 2019 and its therapeutic implication. *Signal Transduct Target Ther* 7, 57 (2022).
51. Shi, S. *et al.* Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *Jama Cardiol* 5, 802–810 (2020).
52. Calvo-Fernández, A. *et al.* Cardiac biomarkers in patients with COVID-19: pragmatic tools in hard times. *Revista Española De Cardiol Engl Ed* 74, 566–568 (2021).

53. Siripanthong, B. *et al.* The Pathogenesis and Long-Term Consequences of COVID-19 Cardiac Injury State-of-the-Art Review. *Jacc Basic Transl Sci* 7, 294–308 (2022).
54. Wibowo, A., Pranata, R., Akbar, M. R., Purnomowati, A. & Martha, J. W. Prognostic performance of troponin in COVID-19: A diagnostic meta-analysis and meta-regression. *Int J Infect Dis* 105, 312–318 (2021).
55. Madjid, M., Safavi-Naeini, P., Solomon, S. D. & Vardeny, O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System. *Jama Cardiol* 5, 831–840 (2020).
56. Corrales-Medina, V. F., Madjid, M. & Musher, D. M. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. *Lancet Infect Dis* 10, 83–92 (2010).
57. Sato, R. & Nasu, M. A review of sepsis-induced cardiomyopathy. *J Intensive Care* 3, 48 (2015).
58. Pascutti, M. F., Erkelens, M. N. & Nolte, M. A. Impact of Viral Infections on Hematopoiesis: From Beneficial to Detrimental Effects on Bone Marrow Output. *Front Immunol* 7, 364 (2016).
59. Aird, W. C. The Hematologic System as a Marker of Organ Dysfunction in Sepsis. *Mayo Clin Proc* 78, 869–881 (2003).
60. Zinellu, A. & Mangoni, A. A. A systematic review and meta-analysis of the association between the neutrophil, lymphocyte, and platelet count, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio and COVID-19 progression and mortality. *Expert Rev Clin Immunol* 1–16 (2022) doi:10.1080/1744666x.2022.2120472.
61. Jafarzadeh, A., Jafarzadeh, S., Nozari, P., Mokhtari, P. & Nemati, M. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scand J Immunol* 93, e12967 (2021).
62. Adelborg, K., Larsen, J. B. & Hvas, A. Disseminated intravascular coagulation: epidemiology, biomarkers, and management. *Brit J Haematol* 192, 803–818 (2021).

63. Asakura, H. & Ogawa, H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int J Hematol* 113, 45–57 (2021).
64. Horvatits, T., Drolz, A., Trauner, M. & Fuhrmann, V. Liver Injury and Failure in Critical Illness. *Hepatology* 70, 2204–2215 (2019).
65. Harapan, H. *et al.* The prevalence, predictors and outcomes of acute liver injury among patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 32, e2304 (2022).
66. Nardo, A. D. *et al.* Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver Int* 41, 20–32 (2021).
67. Sodeifian, F. *et al.* Drug-Induced Liver Injury in COVID-19 Patients: A Systematic Review. *Frontiers Medicine* 8, 731436 (2021).
68. Träger, K., DeBacker, D. & Radermacher, P. Metabolic alterations in sepsis and vasoactive drug-related metabolic effects. *Curr Opin Crit Care* 9, 271–278 (2003).
69. Hofmaenner, D. A., Kleyman, A., Press, A., Bauer, M. & Singer, M. The Many Roles of Cholesterol in Sepsis: A Review. *Am J Resp Crit Care* 205, 388–396 (2022).
70. Li, Z. *et al.* The Levels of Oxidized Phospholipids in High-Density Lipoprotein During the Course of Sepsis and Their Prognostic Value. *Front Immunol* 13, 893929 (2022).
71. Leeuwen, H. J. van *et al.* Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis. *Crit Care Med* 31, 1359–1366 (2003).
72. Chien, Y.-F., Chen, C.-Y., Hsu, C.-L., Chen, K.-Y. & Yu, C.-J. Decreased serum level of lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for patients with severe community-acquired pneumonia that required intensive care unit admission. *J Crit Care* 30, 506–510 (2015).

73. Zinellu, A. *et al.* Cholesterol and Triglyceride Concentrations, COVID-19 Severity, and Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis With Meta-Regression. *Frontiers Public Heal* 9, 705916 (2021).
74. Mahat, R. K. *et al.* Lipid profile as an indicator of COVID-19 severity: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutrition Espen* 45, 91–101 (2021).
75. Saggini, A. *et al.* Cholesterol, Cytokines and Diseases. *Int J Immunopath Ph* 24, 567–581 (2011).
76. Hosokawa, K. *et al.* Clinical neurophysiological assessment of sepsis-associated brain dysfunction: a systematic review. *Crit Care* 18, 674 (2014).
77. Tauber, S. C. *et al.* Sepsis-associated encephalopathy and septic encephalitis: an update. *Expert Rev Anti-infe* 19, 1–17 (2020).
78. Johansson, A., Mohamed, M. S., Moulin, T. C. & Schiöth, H. B. Neurological manifestations of COVID-19: A comprehensive literature review and discussion of mechanisms. *J Neuroimmunol* 358, 577658 (2021).
79. D, V., Sharma, A., Kumar, A. & Flora, S. J. S. Neurological Manifestations in COVID-19 Patients: A Meta-Analysis. *Acs Chem Neurosci* 12, 2776–2797 (2021).
80. Nannoni, S., Groot, R. de, Bell, S. & Markus, H. S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Int J Stroke* 16, 137–149 (2020).
81. Ravindra, V. M. *et al.* Impact of COVID-19 on the hospitalization, treatment, and outcomes of intracerebral and subarachnoid hemorrhage in the United States. *Plos One* 16, e0248728 (2021).
82. Taquet, M., Geddes, J. R., Husain, M., Luciano, S. & Harrison, P. J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 8, 416–427 (2021).

83. Aghagoli, G. *et al.* Neurological Involvement in COVID-19 and Potential Mechanisms: A Review. *Neurocrit Care* 34, 1062–1071 (2021).
84. Bellani, G. *et al.* Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. *Jama* 315, 788–800 (2016).
85. Thompson, B. T., Chambers, R. C. & Liu, K. D. Acute Respiratory Distress Syndrome. *New Engl J Medicine* 377, 562–572 (2017).
86. Tan, E., Song, J., Deane, A. M. & Plummer, M. P. Global Impact of Coronavirus Disease 2019 Infection Requiring Admission to the ICU A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest* 159, 524–536 (2021).
87. Chang, R., Elhousseiny, K. M., Yeh, Y.-C. & Sun, W.-Z. COVID-19 ICU and mechanical ventilation patient characteristics and outcomes—A systematic review and meta-analysis. *Plos One* 16, e0246318 (2021).
88. Dmytriw, A. A. *et al.* Outcomes of acute respiratory distress syndrome in COVID-19 patients compared to the general population: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Resp Med* 15, 1347–1354 (2021).
89. Suh, Y. J. *et al.* Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Radiology* 298, 203557 (2020).
90. Gómez, C. A. *et al.* Mortality and risk factors associated with pulmonary embolism in coronavirus disease 2019 patients: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep-uk* 11, 16025 (2021).
91. Gallastegui, N. *et al.* Pulmonary Embolism Does Not Have an Unusually High Incidence Among Hospitalized COVID19 Patients. *Clin Appl Thrombosis Hemostasis* 27, 1076029621996471 (2021).
92. Mai, V. *et al.* Venous thromboembolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohorts: A systematic review with meta-analysis. *Vasc Pharmacol* 139, 106882 (2021).

93. Alobaidi, R., Basu, R. K., Goldstein, S. L. & Bagshaw, S. M. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol* 35, 2–11 (2015).
94. Oppert, M. *et al.* Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transpl* 23, 904–909 (2008).
95. Cau, A. *et al.* Acute Kidney Injury and Renal Replacement Therapy in COVID-19 Versus Other Respiratory Viruses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Kidney Heal Dis* 8, 20543581211052184 (2021).
96. Wang, B. *et al.* The Involvement of Chronic Kidney Disease and Acute Kidney Injury in Disease Severity and Mortality in Patients with COVID-19: A Meta-Analysis. *Kidney Blood Press Res* 46, 17–30 (2021).
97. Ahmadian, E. *et al.* Covid-19 and kidney injury: Pathophysiology and molecular mechanisms. *Rev Med Virol* 31, e2176 (2021).
98. Inoue, S. *et al.* Prevalence and Long-Term Prognosis of Post-Intensive Care Syndrome after Sepsis: A Single-Center Prospective Observational Study. *J Clin Medicine* 11, 5257 (2022).
99. Yende, S. *et al.* Long-Term Quality of Life Among Survivors of Severe Sepsis. *Crit Care Med* 44, 1461–1467 (2016).
100. Gardner, A. K. *et al.* The Development of Chronic Critical Illness Determines Physical Function, Quality of Life, and Long-Term Survival Among Early Survivors of Sepsis in Surgical ICUs. *Crit Care Med* Publish Ahead of Print, NA; (2019).
101. Prescott, H. C. & Angus, D. C. Enhancing Recovery From Sepsis: A Review. *Jama* 319, 62–75 (2018).

102. Voiriot, G. *et al.* Chronic critical illness and post-intensive care syndrome: from pathophysiology to clinical challenges. *Ann Intensive Care* 12, 58 (2022).
103. Inoue, S. *et al.* Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Medicine Surg* 6, 233–246 (2019).
104. Soriano, J. B. *et al.* A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 22, e102–e107 (2021).
105. Rogers, J. P. *et al.* Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 7, 611–627 (2020).
106. Yang, T., Yan, M. Z., Li, X. & Lau, E. H. Y. Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis. *Infection* 50, 1067–1109 (2022).
107. Perlis, R. H. *et al.* Prevalence and Correlates of Long COVID Symptoms Among US Adults. *Jama Netw Open* 5, e2238804 (2022).
108. Chen, C. *et al.* Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis* 226, jiac136- (2022).
109. European Centre for Disease Prevention and Control. Prevalence of post COVID-19 condition symptoms: A systematic review and meta-analysis of cohort study data stratified by recruitment setting. 27 October 2022. ECDC: Stockholm; 2022.
110. Ballering, A. V., Zon, S. K. R. van, Hartman, T. C. olde, Rosmalen, J. G. M. & Initiative, L. C. R. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet* 400, 452–461 (2022).

111. Lopez-Leon, S. *et al.* More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep-uk* 11, 16144 (2021).
112. Healey, Q., Sheikh, A., Daines, L. & Vasileiou, E. Symptoms and signs of long COVID: A rapid review and meta-analysis. *J Glob Health* 12, 05014 (2022).
113. Martillo, M. A. *et al.* Postintensive Care Syndrome in Survivors of Critical Illness Related to Coronavirus Disease 2019: Cohort Study From a New York City Critical Care Recovery Clinic*. *Crit Care Med* 49, 1427–1438 (2021).
114. Lee, M., Kang, J. & Jeong, Y. J. Risk factors for post-intensive care syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Aust Crit Care* 33, 287–294 (2019).
115. Iqbal, F. M. *et al.* Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Eclinicalmedicine* 36, 100899 (2021).
116. Tleyjeh, I. M. *et al.* Long term predictors of breathlessness, exercise intolerance, chronic fatigue and well-being in hospitalized patients with COVID-19: A cohort study with 4 months median follow-up. *J Infect Public Heal* 15, 21–28 (2022).
117. Bai, F. *et al.* Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study. *Clin Microbiol Infec* 28, 611.e9-611.e16 (2022).
118. Maglietta, G. *et al.* Prognostic Factors for Post-COVID-19 Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Medicine* 11, 1541 (2022).
119. Malik, P. *et al.* Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* 94, 253–262 (2022).
120. Al-Aly, Z., Bowe, B. & Xie, Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* 28, 1461–1467 (2022).

121. Sudre, C. H. *et al.* Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 27, 626–631 (2021).
122. Seitz, A. & Ong, P. Endothelial dysfunction in COVID-19: A potential predictor of long-COVID? *Int J Cardiol* 349, 155–156 (2021).
123. García-Abellán, J. *et al.* Antibody Response to SARS-CoV-2 is Associated with Long-term Clinical Outcome in Patients with COVID-19: a Longitudinal Study. *J Clin Immunol* 41, 1490–1501 (2021).
124. Su, Y. *et al.* Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell* 185, 881-895.e20 (2022).
125. Ou, S.-M. *et al.* Long-Term Mortality and Major Adverse Cardiovascular Events in Sepsis Survivors. A Nationwide Population-based Study. *Am J Resp Crit Care* 194, 209–217 (2016).
126. Kosyakovsky, L. B. *et al.* Association between sepsis survivorship and long-term cardiovascular outcomes in adults: a systematic review and meta-analysis. *Intens Care Med* 47, 931–942 (2021).
127. Groff, D. *et al.* Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Jama Netw Open* 4, e2128568 (2021).
128. Al-Aly, Z., Xie, Y. & Bowe, B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 594, 259–264 (2021).
129. Xie, Y., Xu, E., Bowe, B. & Al-Aly, Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med* 28, 583–590 (2022).
130. Alahyari, S., Moradi, M., Rajaeinejad, M. & Jalaiekhoo, H. Post-COVID-19 hematologic complications: a systematic review. *Expert Rev Hematol* 15, 539–546 (2022).
131. Korompoki, E. *et al.* Late-onset hematological complications post COVID-19: An emerging medical problem for the hematologist. *Am. J. Hematol.* 97, 119–128 (2022).

132. Raisi-Estabragh, Z. *et al.* Cardiovascular disease and mortality sequelae of COVID-19 in the UK Biobank. *Heart* heartjnl-2022-321492 (2022) doi:10.1136/heartjnl-2022-321492.
133. Nayagam, J. S. *et al.* Persistent cholestasis in survivors of SARS-CoV-2. *J Infection* 82, e11–e13 (2021).
134. Faruqui, S. *et al.* Cholangiopathy After Severe COVID-19: Clinical Features and Prognostic Implications. *Am J Gastroenterol* 116, 1414–1425 (2021).
135. Caballero-Alvarado, J., Corvera, C. Z., Bacilio, B. M., Caballero, C. R. & Lozano-Peralta, K. COLANGIPATÍA POST COVID: REVISIÓN NARRATIVA. *Gastroenterología Y Hepatología* (2022) doi:10.1016/j.gastrohep.2022.09.004.
136. Kulkarni, A. V. *et al.* Post-COVID-19 Cholestasis: A Case Series and Review of Literature. *J Clin Exp Hepatology* 12, 1580–1590.
137. Da, B. L. *et al.* Cholestatic liver injury in COVID-19 is a rare and distinct entity and is associated with increased mortality. *J Intern Med* 290, 470–472 (2021).
138. Montefusco, L. *et al.* Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metabolism* 3, 774–785 (2021).
139. Apostolou, F. *et al.* Acute infection with Epstein–Barr virus is associated with atherogenic lipid changes. *Atherosclerosis* 212, 607–613 (2010).
140. Gazi, I. F. *et al.* Leptospirosis is Associated with Markedly Increased Triglycerides and Small Dense Low-Density Lipoprotein and Decreased High-Density Lipoprotein. *Lipids* 46, 953–960 (2011).
141. Felici, N. *et al.* Long-Term Abnormalities of Lipid Profile After a Single Episode of Sepsis. *Frontiers Cardiovasc Medicine* 8, 674248 (2021).

142. Tanaka, S. *et al.* Relationship between lipoprotein concentrations and short-term and 1-year mortality in intensive care unit septic patients: results from the HIGHSEPS study. *Ann Intensive Care* 11, 11 (2021).
143. Widmann, C. N. & Heneka, M. T. Long-term cerebral consequences of sepsis. *Lancet Neurology* 13, 630–636 (2014).
144. Xu, E., Xie, Y. & Al-Aly, Z. Long-term neurologic outcomes of COVID-19. *Nat Med* 1–10 (2022) doi:10.1038/s41591-022-02001-z.
145. Herridge, M. S. *et al.* Functional Disability 5 Years after Acute Respiratory Distress Syndrome. *New Engl J Med* 364, 1293–1304 (2011).
146. Cummings, M. J. *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 395, 1763–1770 (2020).
147. Blanco, J.-R. *et al.* Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infec* 27, 892–896 (2021).
148. González, J. *et al.* Pulmonary Function and Radiologic Features in Survivors of Critical COVID-19 A 3-Month Prospective Cohort. *Chest* 160, 187–198 (2021).
149. Brugge, S. van der S.- van der *et al.* Pulmonary function and health-related quality of life after COVID-19 pneumonia. *Resp Med* 176, 106272 (2020).
150. So, M., Kabata, H., Fukunaga, K., Takagi, H. & Kuno, T. Radiological and functional lung sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Bmc Pulm Med* 21, 97 (2021).
151. Lee, J. H., Yim, J.-J. & Park, J. Pulmonary function and chest computed tomography abnormalities 6–12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res* 23, 233 (2022).

152. Huntley, C. C. *et al.* Pulmonary function test and computed tomography features during follow-up after SARS, MERS and COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Erj Open Res* 8, 00056–02022 (2022).
153. Fabbri, L. *et al.* Parenchymal lung abnormalities following hospitalisation for COVID-19 and viral pneumonitis: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* thoraxjnl-2021-218275 (2022) doi:10.1136/thoraxjnl-2021-218275.
154. Watanabe, A. *et al.* One-year follow-up CT findings in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 27, 605–616 (2022).
155. Zhi, H. *et al.* Risk factors for impaired pulmonary diffusion function in convalescent COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Eclinicalmedicine* 49, 101473 (2022).
156. Myall, K. J. *et al.* Persistent Post-COVID-19 Interstitial Lung Disease. An Observational Study of Corticosteroid Treatment. *Ann Am Thorac Soc* 18, 799–806 (2021).
157. Harris, P. L. & Umberger, R. A. Long-term Renal Outcomes in Adults With Sepsis-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review. *Dimensions Critical Care Nurs* 39, 259–268 (2020).
158. Flannery, A. H. *et al.* Sepsis-Associated Acute Kidney Disease and Long-term Kidney Outcomes. *Kidney Medicine* 3, 507-514.e1 (2021).
159. Strohbehn, I. A. *et al.* Acute Kidney Injury Incidence, Recovery, and Long-term Kidney Outcomes Among Hospitalized Patients With COVID-19 and Influenza. *Kidney Int Reports* 6, 2565–2574 (2021).
160. Karadag, S. *et al.* Post-COVID-19 outcomes of non-dialysis dependent chronic kidney disease patients: a national, multicenter, controlled study. *Int Urol Nephrol* 1–10 (2022) doi:10.1007/s11255-022-03329-8.
161. Lumlertgul, N. *et al.* Acute kidney injury prevalence, progression and long-term outcomes in critically ill patients with COVID-19: a cohort study. *Ann Intensive Care* 11, 123 (2021).

162. Bowe, B., Xie, Y., Xu, E. & Al-Aly, Z. Kidney Outcomes in Long COVID. *J Am Soc Nephrol* 32, ASN.2021060734 (2021).
163. Chien, J.-Y., Jerng, J.-S., Yu, C.-J. & Yang, P.-C. Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis; *Crit Care Med* 33, 1688–1693 (2005).
164. Golucci, A. P. B. S., Marson, F. A. L., Ribeiro, A. F. & Nogueira, R. J. N. Lipid profile associated with the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in critically ill patients. *Nutrition* 55–56, 7–14 (2018).
165. Guirgis, F. W. *et al.* A hypolipoprotein sepsis phenotype indicates reduced lipoprotein antioxidant capacity, increased endothelial dysfunction and organ failure, and worse clinical outcomes. *Crit Care* 25, 341 (2021).
166. Barker, G. *et al.* Lipid and Lipoprotein Dysregulation in Sepsis: Clinical and Mechanistic Insights into Chronic Critical Illness. *J Clin Medicine* 10, 1693 (2021).
167. Trinder, M., Boyd, J. H. & Brunham, L. R. Molecular regulation of plasma lipid levels during systemic inflammation and sepsis. *Curr Opin Lipidol* 30, 108–116 (2019).
168. Venetsanopoulou, A. I., Pelechas, E., Voulgari, P. V. & Drosos, A. A. The lipid paradox in rheumatoid arthritis: the dark horse of the augmented cardiovascular risk. *Rheumatol Int* 40, 1181–1191 (2020).
169. Smeeth, L. *et al.* Risk of Myocardial Infarction and Stroke after Acute Infection or Vaccination. *New Engl J Medicine* 351, 2611–2618 (2004).
170. Holmes, M. V. & Ala-Korpela, M. What is ‘LDL cholesterol’? *Nat Rev Cardiol* 16, 197–198 (2019).
171. Pownall, H. J., Rosales, C., Gillard, B. K. & Gotto, A. M. High-density lipoproteins, reverse cholesterol transport and atherogenesis. *Nat Rev Cardiol* 18, 712–723 (2021).

172. Tulenko, T. N. & Sumner, A. E. The physiology of lipoproteins. *J. Nucl. Cardiol.* 9, 638–649 (2002).
173. Liu, C. *et al.* Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. *Adv Sci* 8, 2004433 (2021).
174. Afonso, C. B. & Spickett, C. M. Lipoproteins as targets and markers of lipoxidation. *Redox Biol* 23, 101066 (2019).
175. Dalleau, S., Baradat, M., Guéraud, F. & Huc, L. Cell death and diseases related to oxidative stress: 4-hydroxynonenal (HNE) in the balance. *Cell Death Differ* 20, 1615–1630 (2013).
176. McDonagh, T. A. *et al.* Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure Grupo de Trabajo de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica Desarrollada con la colaboración especial de la Heart Failure Association (HFA) de la ESC. *Revista Española De Cardiol* 75, 523.e1-523.e114 (2022).
177. Spertus, J. A., Jones, P. G., Sandhu, A. T. & Arnold, S. V. Interpreting the Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire in Clinical Trials and Clinical Care JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 76, 2379–2390 (2020).
178. Society, A. T. & Physicians, A. C. of C. ATS/ACCP Statement on Cardiopulmonary Exercise Testing. *Am J Resp Crit Care* 167, 211–277 (2012).
179. Balady, G. J. *et al.* Clinician’s Guide to Cardiopulmonary Exercise Testing in Adults. *Circulation* 122, 191–225 (2010).
180. Brubaker, P. H. & Kitzman, D. W. Chronotropic Incompetence. *Circulation* 123, 1010–1020 (2011).
181. Guazzi, M., Bandera, F., Ozemek, C., Systrom, D. & Arena, R. Cardiopulmonary Exercise Testing What Is its Value? *J Am Coll Cardiol* 70, 1618–1636 (2017).

182. Graham, B. L. *et al.* Standardization of Spirometry 2019 Update. An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Resp Crit Care* 200, e70–e88 (2019).
183. Lang, R. M. *et al.* Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Hear J - Cardiovasc Imaging* 16, 233–271 (2015).
184. Graham, B. L. *et al.* 2017 ERS/ATS standards for single-breath carbon monoxide uptake in the lung. *Eur Respir J* 49, 1600016 (2017).
185. Holland, A. E. *et al.* An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J* 44, 1428–1446 (2014).
186. Murch, O., Collin, M., Hinds, C. J. & Thiemermann, C. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science. *Intensive Care Med* 33, 13–24 (2007).
187. Wendel, M., Paul, R. & Heller, A. R. Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects. *Intensive Care Med* 33, 25–35 (2007).
188. Prescott, H. C. & Costa, D. K. Improving Long-Term Outcomes After Sepsis. *Crit Care Clin* 34, 175–188 (2018).
189. Solomon, M. D. *et al.* The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction. *New Engl J Med* 383, 691–693 (2020).
190. Khovidhunkit, W. *et al.* Thematic review series: The Pathogenesis of Atherosclerosis. Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism mechanisms and consequences to the host 1. *J Lipid Res* 45, 1169–1196 (2004).

191. Lekkou, A., Mouzaki, A., Siagris, D., Ravani, I. & Gogos, C. A. Serum lipid profile, cytokine production, and clinical outcome in patients with severe sepsis. *J Crit Care* 29, 723–727 (2014).
192. Singh, A. K. *et al.* Prevalence of co-morbidities and their association with mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metabolism* 22, 1915–1924 (2020).
193. Žarković, N. *et al.* Preliminary Findings on the Association of the Lipid Peroxidation Product 4-Hydroxynonenal with the Lethal Outcome of Aggressive COVID-19. *Antioxidants* 10, 1341 (2021).
194. Golabi, S. *et al.* Oxidative Stress and Inflammatory Status in COVID-19 Outpatients: A Health Center-Based Analytical Cross-Sectional Study. *Antioxidants* 11, 606 (2022).
195. Tschopp, J. & Schroder, K. NLRP3 inflammasome activation: the convergence of multiple signalling pathways on ROS production? *Nat Rev Immunol* 10, 210–215 (2010).
196. Veerdonk, F. L. van de, Netea, M. G., Dinarello, C. A. & Joosten, L. A. B. Inflammasome activation and IL-1 β and IL-18 processing during infection. *Trends Immunol* 32, 110–116 (2011).
197. Danielski, L. G., Giustina, A. D., Bonfante, S., Barichello, T. & Petronilho, F. The NLRP3 Inflammasome and Its Role in Sepsis Development. *Inflammation* 43, 24–31 (2020).
198. Lage, S. L. *et al.* Persistent Oxidative Stress and Inflammasome Activation in CD14^{high}CD16⁺ Monocytes From COVID-19 Patients. *Front Immunol* 12, 799558 (2022).
199. Tahtinen, S. *et al.* IL-1 and IL-1ra are key regulators of the inflammatory response to RNA vaccines. *Nat Immunol* 23, 532–542 (2022).
200. Mantovani, A., Dinarello, C. A., Molgora, M. & Garlanda, C. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity* 50, 778–795 (2019).

201. Herder, C. & Donath, M. Y. Interleukin-1 receptor antagonist: friend or foe to the heart? *Lancet Diabetes Endocrinol* 3, 228–229 (2015).
202. Potere, N. *et al.* Interleukin-1 and the NLRP3 inflammasome in COVID-19: Pathogenetic and therapeutic implications. *Ebiomedicine* 85, 104299 (2022).
203. Zhao, C. & Zhao, W. NLRP3 Inflammasome—A Key Player in Antiviral Responses. *Front Immunol* 11, 211 (2020).
204. Grailer, J. J. *et al.* Critical Role for the NLRP3 Inflammasome during Acute Lung Injury. *J Immunol* 192, 5974–5983 (2014).
205. Pan, P. *et al.* SARS-CoV-2 N protein promotes NLRP3 inflammasome activation to induce hyperinflammation. *Nat Commun* 12, 4664 (2021).
206. Sefik, E. *et al.* Inflammasome activation in infected macrophages drives COVID-19 pathology. *Nature* 606, 585–593 (2022).
207. Li, W. L. *et al.* NLRP3 inflammasome: a novel link between lipoproteins and atherosclerosis. *Archives Medical Sci Ams* 12, 950–958 (2016).
208. Navab, M. *et al.* HDL and the Inflammatory Response Induced by LDL-Derived Oxidized Phospholipids. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasc Biology* 21, 481–488 (2001).
209. Deakin, S., Moren, X. & James, R. W. HDL Oxidation Compromises its Influence on Paraoxonase-1 Secretion and its Capacity to Modulate Enzyme Activity. *Arteriosclerosis Thrombosis Vasc Biology* 27, 1146–1152 (2007).
210. Papotti, B. *et al.* HDL in COVID-19 Patients: Evidence from an Italian Cross-Sectional Study. *J Clin Medicine* 10, 5955 (2021).

211. Chidambaram, V. *et al.* HDL cholesterol levels and susceptibility to COVID-19. *Ebiomedicine* 82, 104166 (2022).
212. Nguyen, M. *et al.* High plasma concentration of non-esterified polyunsaturated fatty acids is a specific feature of severe COVID-19 pneumonia. *Sci Rep-uk* 11, 10824 (2021).
213. Lalosevic, M. *et al.* Alteration in Redox Status and Lipoprotein Profile in COVID-19 Patients with Mild, Moderate, and Severe Pneumonia. *Oxid Med Cell Longev* 2022, 8067857 (2022).
214. Pincemail, J. *et al.* Oxidative Stress Status in COVID-19 Patients Hospitalized in Intensive Care Unit for Severe Pneumonia. A Pilot Study. *Antioxidants* 10, 257 (2021).
215. Surendran, A. *et al.* Oxylipin profile of human low-density lipoprotein is dependent on its extent of oxidation. *Atherosclerosis* 288, 101–111 (2019).
216. Pushkarev, V. V. *et al.* Plasma Apolipoproteins A1/B and OxLDL Levels in Patients with Covid-19 As Possible Markers of the Disease. *Cytol Genet* 55, 519–523 (2021).
217. Matsuura, E., Hughes, G. R. V. & Khamashta, M. A. Oxidation of LDL and its clinical implication. *Autoimmun Rev* 7, 558–566 (2008).
218. Levitan, I., Volkov, S. & Subbaiah, P. V. Oxidized LDL: Diversity, Patterns of Recognition, and Pathophysiology. *Antioxid Redox Sign* 13, 39–75 (2010).
219. Yende, S. *et al.* Long-term Host Immune Response Trajectories Among Hospitalized Patients With Sepsis. *Jama Netw Open* 2, e198686 (2019).
220. Singer, M. *et al.* Sepsis hospitalization and risk of subsequent cardiovascular events in adults: a population-based matched cohort study. *Intensive Care Med* 48, 448–457 (2022).
221. Shao, B. & Heinecke, J. W. HDL, lipid peroxidation, and atherosclerosis 1. *J Lipid Res* 50, 599–601 (2009).

222. Kontush, A., Faria, E. C. de, Chantepie, S. & Chapman, M. J. A normotriglyceridemic, low HDL-cholesterol phenotype is characterised by elevated oxidative stress and HDL particles with attenuated antioxidative activity. *Atherosclerosis* 182, 277–285 (2005).
223. Vazzana, N. *et al.* Enhanced Lipid Peroxidation and Platelet Activation as Potential Contributors to Increased Cardiovascular Risk in the Low-HDL Phenotype. *J Am Heart Assoc* 2, e000063 (2013).
224. Gianazza, E., Brioschi, M., Fernandez, A. M. & Banfi, C. Lipoxidation in cardiovascular diseases. *Redox Biol* 23, 101119 (2019).
225. Sharma, B. R. & Kanneganti, T.-D. NLRP3 inflammasome in cancer and metabolic diseases. *Nat Immunol* 22, 550–559 (2021).
226. Xie, Y., Bowe, B. & Al-Aly, Z. Burdens of post-acute sequelae of COVID-19 by severity of acute infection, demographics and health status. *Nat Commun* 12, 6571 (2021).
227. Albitoosh, A. S. *et al.* New symptoms and prevalence of postacute COVID-19 syndrome among nonhospitalized COVID-19 survivors. *Sci Rep-uk* 12, 16921 (2022).
228. Groff, D. *et al.* Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Jama Netw Open* 4, e2128568 (2021).
229. Durstenfeld, M. S. *et al.* Use of Cardiopulmonary Exercise Testing to Evaluate Long COVID-19 Symptoms in Adults. *Jama Netw Open* 5, e2236057 (2022).
230. Barbagelata, L. *et al.* Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Post-COVID-19 Syndrome. *Medicina Clínica* 159, 6–11 (2022).
231. Evers, G. *et al.* Sustained Impairment in Cardiopulmonary Exercise Capacity Testing in Patients after COVID-19: A Single Center Experience. *Can Respir J* 2022, 2466789 (2022).

232. Baratto, C. *et al.* Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and echocardiographic exercise study. *J Appl Physiol* 130, 1470–1478 (2021).
233. Gruenewaldt, A., Nylander, E. & Hedman, K. Classification and occurrence of an abnormal breathing pattern during cardiopulmonary exercise testing in subjects with persistent symptoms following COVID-19 disease. *Physiological Reports* 10, e15197 (2022).
234. Alba, G. A. *et al.* Exercise performance in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection compared to patients with unexplained dyspnea. *Eclinicalmedicine* 39, 101066 (2021).
235. Debeaumont, D. *et al.* Cardiopulmonary Exercise Testing to Assess Persistent Symptoms at 6 Months in People With COVID-19 Who Survived Hospitalization – A Pilot Study. *Phys Ther* 101, pzab099- (2021).
236. Boer, E. de *et al.* Decreased Fatty Acid Oxidation and Altered Lactate Production during Exercise in Patients with Post-acute COVID-19 Syndrome. *Am J Resp Crit Care* 205, 126–129 (2021).
237. Rinaldo, R. F. *et al.* Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J* 58, 2100870 (2021).
238. Steinbeis, F. *et al.* Functional limitations 12 months after SARS-CoV-2 infection correlate with initial disease severity: An observational study of cardiopulmonary exercise capacity testing in COVID-19 convalescents. *Resp Med* 202, 106968 (2022).
239. Vonbank, K. *et al.* Predictors of Prolonged Cardiopulmonary Exercise Impairment After COVID-19 Infection: A Prospective Observational Study. *Frontiers Medicine* 8, 773788 (2021).
240. Ramírez-Vélez, R. *et al.* Ventilatory efficiency in response to maximal exercise in persistent COVID-19 syndrome patients: a cross-sectional study. *Revista Española De Cardiol Engl Ed* (2022) doi:10.1016/j.rec.2022.08.017.

241. Singh, I. *et al.* Persistent Exertional Intolerance After COVID-19 Insights From Invasive Cardiopulmonary Exercise Testing. *Chest* 161, 54–63 (2022).
242. Clavario, P. *et al.* Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. *Int J Cardiol* 340, 113–118 (2021).
243. Vannini, L., Quijada-Fumero, A., Martín, M. P. R., Pina, N. C. & Afonso, J. S. H. “Cardiopulmonary exercise test with stress echocardiography in COVID-19 survivors at 6 months follow-up.” *Eur J Intern Med* 94, 101–104 (2021).
244. Baptista, B. R. *et al.* Identification of factors impairing exercise capacity after severe COVID-19 pulmonary infection: a 3-month follow-up of prospective COVulnerability cohort. *Respir Res* 23, 68 (2022).
245. Mancini, D. M. *et al.* Use of Cardiopulmonary Stress Testing for Patients With Unexplained Dyspnea Post–Coronavirus Disease. *Jacc Hear Fail* 9, 927–937 (2021).
246. Moulson, N. *et al.* Diagnostic evaluation and cardiopulmonary exercise test findings in young athletes with persistent symptoms following COVID-19. *Brit J Sport Med* 56, 927–932 (2022).
247. Cassar, M. P. *et al.* Symptom Persistence Despite Improvement in Cardiopulmonary Health – Insights from longitudinal CMR, CPET and lung function testing post-COVID-19. *Eclinicalmedicine* 41, 101159 (2021).
248. Lässig, J. *et al.* Repeated cardiopulmonary performance measurements in young competitive handball players with and without SARS-CoV-2 infection. *Bmc Sports Sci Medicine Rehabilitation* 14, 197 (2022).
249. Moulson, N. *et al.* Diagnostic evaluation and cardiopulmonary exercise test findings in young athletes with persistent symptoms following COVID-19. *Brit J Sport Med* 56, 927–932 (2022).

250. Vollrath, S. *et al.* Recovery of performance and persistent symptoms in athletes after COVID-19. *Plos One* 17, e0277984 (2022).
251. Motiejunaite, J. *et al.* Hyperventilation as one of the mechanisms of persistent dyspnoea in SARS-CoV-2 survivors. *Eur Respir J* 58, 2101578 (2021).
252. Dorelli, G. *et al.* Importance of Cardiopulmonary Exercise Testing amongst Subjects Recovering from COVID-19. *Diagnostics* 11, 507 (2021).
253. Frésard, I. *et al.* Dysfunctional breathing diagnosed by cardiopulmonary exercise testing in ‘long COVID’ patients with persistent dyspnoea. *Bmj Open Respir Res* 9, e001126 (2022).
254. Skjørten, I. *et al.* Cardiopulmonary exercise capacity and limitations 3 months after COVID-19 hospitalisation. *Eur Respir J* 58, 2100996 (2021).
255. Szekely, Y. *et al.* Cardiorespiratory Abnormalities in Patients Recovering from Coronavirus Disease 2019. *J Am Soc Echocardiog* 34, 1273-1284.e9 (2021).
256. Jahn, K. *et al.* Exercise capacity impairment after COVID-19 pneumonia is mainly caused by deconditioning. *European Respir J* 59, 2101136 (2022).
257. Joris, M. *et al.* Cardiopulmonary Exercise Testing in Critically Ill Coronavirus Disease 2019 Survivors: Evidence of a Sustained Exercise Intolerance and Hypermetabolism. *Critical Care Explor* 3, e0491 (2021).
258. Margalit, I. *et al.* Risk Factors and Multidimensional Assessment of Long-COVID Fatigue: A Nested Case-Control Study. *Clin Infect Dis Official Publ Infect Dis Soc Am* 75, ciac283 (2022).
259. Abdallah, S. J. *et al.* Symptoms, Pulmonary Function, and Functional Capacity Four Months after COVID-19. *Ann Am Thorac Soc* 18, 1912–1917 (2021).

260. Ladlow, P. *et al.* Dysautonomia following COVID-19 is not associated with subjective limitations or symptoms but is associated with objective functional limitations. *Heart Rhythm* 19, 613–620 (2022).
261. Liu, M., Lv, F., Huang, Y. & Xiao, K. Follow-Up Study of the Chest CT Characteristics of COVID-19 Survivors Seven Months After Recovery. *Frontiers Medicine* 8, 636298 (2021).
262. Weatherald, J., Farina, S., Bruno, N. & Laveneziana, P. Cardiopulmonary Exercise Testing in Pulmonary Hypertension. *Ann Am Thorac Soc* 14, S84–S92 (2017).
263. Phillips, D. B., Collins, S. É. & Stickland, M. K. Measurement and Interpretation of Exercise Ventilatory Efficiency. *Front Physiol* 11, 659 (2020).
264. Boulding, R., Stacey, R., Niven, R. & Fowler, S. J. Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *European Respir Rev* 25, 287–294 (2016).
265. Gruenewaldt, A., Nylander, E. & Hedman, K. Classification and occurrence of an abnormal breathing pattern during cardiopulmonary exercise testing in subjects with persistent symptoms following COVID-19 disease. *Physiological Reports* 10, e15197 (2022).
266. Brown, J. T. *et al.* Ongoing Exercise Intolerance Following COVID-19: A Magnetic Resonance–Augmented Cardiopulmonary Exercise Test Study. *J Am Hear Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis* 11, e024207 (2021).
267. Haffke, M. *et al.* Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med* 20, 138 (2022).
268. Coupé, M. *et al.* Cardiovascular deconditioning: From autonomic nervous system to microvascular dysfunctions. *Resp Physiol Neurobi* 169, S10–S12 (2009).
269. Crisafulli, E. *et al.* Heart rate recovery is associated with ventilatory constraints and excess ventilation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Prev Cardiol* 25, 1667–1674 (2018).

270. Amiya, E., Watanabe, M. & Komuro, I. The Relationship between Vascular Function and the Autonomic Nervous System. *Ann Vasc Dis* 7, 109–119 (2014).
271. Natelson, B. H., Brunjes, D. L. & Mancini, D. Chronic Fatigue Syndrome and Cardiovascular Disease JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 78, 1056–1067 (2021).
272. Vahedian-Azimi, A. *et al.* Improved COVID-19 ICU admission and mortality outcomes following treatment with statins: a systematic review and meta-analysis. *Archives Medical Sci Ams* 17, 579–595 (2021).
273. Yetmar, Z. A. *et al.* Prior Statins Use and Risk of Mortality and Severe Disease from COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis* 8, ofab284- (2021).
274. Chow, R. *et al.* The protective association between statins use and adverse outcomes among COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Plos One* 16, e0253576 (2021).
275. Kow, C. S. & Hasan, S. S. The Association Between the Use of Statins and Clinical Outcomes in Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Cardiovasc Drug* 22, 167–181 (2022).
276. Atmosudigdo, I. S. *et al.* Dyslipidemia Increases the Risk of Severe COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Meta-regression. *Clin Medicine Insights Endocrinol Diabetes* 14, 1179551421990675 (2021).
277. Madsen, C. M., Varbo, A., Tybjaerg-Hansen, A., Frikke-Schmidt, R. & Nordestgaard, B. G. U-shaped relationship of HDL and risk of infectious disease: two prospective population-based cohort studies. *Eur Heart J* 39, 1181–1190 (2017).
278. Gong, J. *et al.* U-Shaped Relationship of Low-Density Lipoprotein Cholesterol With Risk of Severe COVID-19 From a Multicenter Pooled Analysis. *Frontiers Cardiovasc Medicine* 8, 604736 (2021).

279. Hariyanto, T. I. & Kurniawan, A. Statin and outcomes of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Nutrition Metabolism Cardiovasc Dis* 31, 1662–1670 (2021).
280. Ayeh, S. K. *et al.* Statins use and COVID-19 outcomes in hospitalized patients. *Plos One* 16, e0256899 (2021).
281. McAuley, D. F. *et al.* Simvastatin in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *New Engl J Med* 371, 1695–1703 (2014).
282. Network, N. H., Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials *et al.* Rosuvastatin for Sepsis-Associated Acute Respiratory Distress Syndrome. *New Engl J Med* 370, 2191–2200 (2014).
283. Boyle, A. J. *et al.* Baseline plasma IL-18 may predict simvastatin treatment response in patients with ARDS: a secondary analysis of the HARP-2 randomised clinical trial. *Crit Care* 26, 164 (2022).
284. Urbano, F. *et al.* Atorvastatin but Not Pravastatin Impairs Mitochondrial Function in Human Pancreatic Islets and Rat β -Cells. Direct Effect of Oxidative Stress. *Sci Rep-uk* 7, 11863 (2017).
285. Romero-Ortuno, R. *et al.* Predictors of Submaximal Exercise Test Attainment in Adults Reporting Long COVID Symptoms. *J Clin Medicine* 11, 2376 (2022).
286. SHEN, Y. *et al.* VE/VCO₂ slope and its prognostic value in patients with chronic heart failure. *Exp Ther Med* 9, 1407–1412 (2015).
287. Jamal, S. M. *et al.* Prospective Evaluation of Autonomic Dysfunction in Post-Acute Sequela of COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 79, 2325–2330 (2022).
288. Cole, C. R., Blackstone, E. H., Pashkow, F. J., Snader, C. E. & Lauer, M. S. Heart-Rate Recovery Immediately after Exercise as a Predictor of Mortality. *New Engl J Medicine* 341, 1351–1357 (1999).

289. Zweerink, A., Lingen, A.-L. C. J. van der, Handoko, M. L., Rossum, A. C. van & Allaart, C. P. Chronotropic Incompetence in Chronic Heart Failure. *Circulation Hear Fail* 11, e004969 (2018).

11.RENDIMIENTO CIENTÍFICO

11.1 Pósters nacionales

1- 2ª Congreso Nacional Multidisciplinar COVID-19 de las Sociedades Científicas de España 2021. “Los Niveles De C-LDL Se Asocian A Mal Pronóstico En La COVID-19”.

2- LXXIII Reunión Annual de la Sociedad Española de Neurología 2021. “Disfunción Cardiopulmonar como causa de cefalea persistente post-COVID-19”. Libro de Abstracts, pág 189.

11.2 Comunicación nacional

1- 2ª Congreso Nacional Multidisciplinar COVID-19 de las Sociedades Científicas de España 2021. “Síndrome Post-COVID-19: Secuelas Clínicas Y Funcionales En Una Cohorte Hospitalaria”. Open Respir Arch. 2021;3:SC1:141-142

11.3 Comunicación internacional

1- European Society of Cardiology Congress (ESC 2021). “Post-COVID-19 syndrome: prospective evaluation of clinical and functional outcomes”, European Heart Journal, Volume 42, Issue Supplement_1, October 2021, ehab724.2767, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.2767>

11.4 Artículos científicos

1- Low-density lipoprotein cholesterol levels are associated with poor clinical outcomes in COVID-19

Autores

Aparisi, Á., Iglesias-Echeverría, C., Ybarra-Falcón, C., Cusácovich, I., Uribarri, A., García-Gómez, M., Ladrón, R., Fuertes, R., Candela, J., Tobar, J., Hinojosa, W., Dueñas, C., González, R., Nogales, L., Calvo, D., Carrasco-Moraleja, M., San Román, J. A., Amat-Santos, I. J., & Andaluz-Ojeda, D.

Revista, doi

Nutrition, metabolism, and cardiovascular diseases: NMCD, 31(9), 2619–2627.
<https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.06.016>

Índices de calidad

Índice de impacto Journal Citation Report (JCR) año 2021: 4.666

Área: «Endocrinology, metabolism, nutrition, dietetics, cardiac and cardiovascular systems »

Cuartil: 2

Año publicación: 2021

Número de citas recibidas: 16

2- Dyslipidemia and Inflammation as Hallmarks of Oxidative Stress in COVID-19: A Follow-Up Study

Autores

Aparisi, Á., Martín-Fernández, M., Ybarra-Falcón, C., Gil, J. F., Carrasco-Moraleja, M., Martínez-Paz, P., Cusáovich, I., Gonzalo-Benito, H., Fuertes, R., Marcos-Mangas, M., Iglesias-Echeverría, C., San Román, J. A., Tamayo, E., Andaluz-Ojeda, D., & Tamayo-Velasco, Á.

Revista, doi

Int J Mol Sci. 2022;23(23):15350. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232315350>

Índices de calidad

Índice de impacto JCR año 2021: 6.208

Área: «Biochemistry & Molecular Biology»

Cuartil: 1

Año publicación: 2022

Número de citas recibidas: 1

3- Exercise Ventilatory Inefficiency in Post-COVID-19 Syndrome: Insights from a Prospective Evaluation

Autores

Aparisi, Á., Ybarra-Falcón, C., García-Gómez, M., Tobar, J., Iglesias-Echeverría, C., Jaurrieta-Largo, S., Ladrón, R., Uribarri, A., Catalá, P., Hinojosa, W., Marcos-Mangas, M., Fernández-Prieto, L., Sedano-Gutiérrez, R., Cusacovich, I., Andaluz-Ojeda, D., de Vega-Sánchez, B., Recio-Platero, A., Sanz-Patiño, E., Calvo, D., Baladrón, C., Carrasco-Moraleja, M., Disdier Vicente, C., Amat-Santos, I. J., & San Román, J. A.

Revista, doi

J Clin Med. 2021;10(12):2591. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm10122591>

Índices de calidad

Índice de impacto JRC año 2021: 4.964

Área: «Medicine, General & Internal»

Cuartil: 2

Año publicación: 2021

Número de citas recibidas: 40

4- Cardio-Pulmonary Dysfunction Evaluation in Patients with Persistent Post-COVID-19 Headache

Autores

Aparisi, Á., Ybarra-Falcón, C., Iglesias-Echeverría, C., García-Gómez, M., Marcos-Mangas, M., Valle-Peñacoba, G., Carrasco-Moraleja, M., Fernández-de-Las-Peñas, C., Guerrero, Á. L., & García-Azorín, D.

Revista, doi

Int J Environ Res Public Health. 2022;19(7):3961. doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19073961>

Índices de calidad

Índice de impacto JRC año 2021: 4.614

Área: « Public, Environmental & Occupational Health»

Cuartil: 1

Año publicación: 2022

Número de citas recibidas: 2

5- Exercise Intolerance in Post-Acute Sequelae of COVID-19 and the Value of Cardiopulmonary Exercise Testing- a Mini-Review

Autores

Aparisi, Á., Ladrón, R., Ybarra-Falcón, C., Tobar, J., & San Román, J. A.

Revista, doi

Front Med (Lausanne). 2022;9:924819. doi: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.924819>

Índices de calidad

Índice de impacto JRC año 2021: 5.058

Área: «Medicine, General & Internal»

Cuartil: 2

Año publicación: 2022

Número de citas recibidas: 1

11. ANEXOS

I. Documentos de aprobación del Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valladolid



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcuv@saludcastillayleon.es



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 11 de junio de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 11 de junio de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI-GR-COVID-20-1868	IMPACTO DEL USO DE ESTATINAS ANTES Y DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19	I.P.: ÁLVARO APARISI SANZ EQUIPO: MARTA MARCOS MANGAS, ALFREDO REDONDO DIÉGUEZ, J. ALBERTO SAN ROMÁN CALVAR, CARLOS BALADRÓN ZORITA, MARÍA JESÚS ROLLÁN GÓMEZ CARDIOLOGÍA
---------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación sólo para la recogida de datos de las historias clínicas.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es





Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcuv@saludcastillayleon.es



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 26 de marzo de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 26 de marzo de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1717	EVOLUCIÓN DEL PERFIL INFLAMATORIO Y ESTATUS REDOX EN PACIENTES COVID-19: ¿POSIBLES DIANAS TERAPÉUTICAS?	SOLICITUD EXTRAORDINARIA DEL ISCIII I.P.: EDUARDO TAMAYO EQUIPO: HUGO GONZALO BENITO, MARÍA JESÚS PEÑARRUBIA PONCE, CARLOS DUEÑAS, ÁLVARO TAMAYO VELASCO, IGNACIO DE LA FUENTE GRACIANÍ, PEDRO MARTÍNEZ DE PAZ, ESTHER GÓMEZ SÁNCHEZ, JAVIER ÁLVAREZ GONZÁLEZ ANESTESIOLOGÍA Y REANIMACIÓN RECIBIDO: 26-03-2020
------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es, jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077





Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid
Tel.: 983 42 00 00 - Fax 983 25 75 11
gerente.hcuv@saludcastillayleon.es



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 25 de junio de 2020

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 25 de junio de 2020, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 20-1894 COVID	ESTUDIO PROSPECTIVO DE LOS PACIENTES COVID-19 CON DIS-NEA RESIDUAL (DIS-COVID19)	I.P.: ÁLVARO APARISI SANZ EQUIPO: JAVIER TOBAR, CAROLINA IGLESIAS, CRISTINA DE YBARRA, J. ALBERTO SAN ROMÁN. CARDIOLOGÍA.
---------------------	----------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077



II. Artículo 1

Doi: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2021.06.016>

III. Artículo 2

Doi: <https://doi.org/10.3390/ijms232315350>

IV. Artículo 3

Doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph19073961>

V. Ejemplar del consentimiento informado



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA QUE NO IMPLIQUE MUESTRAS BIOLÓGICAS

HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID

SERVICIO: Cardiología

INVESTIGADOR RESPONSABLE: Dr. Álvaro Aparisi Sanz

TELÉFONO DE CONTACTO: 983 42 00 00 ext. 86571 **EMAIL:** icicor@icicor.es

NOMBRE DE LA LÍNEA DE TRABAJO: Estudio Prospectivo De Los Pacientes Covid-19 Con Disnea Residual

VERSIÓN DE DOCUMENTO: (Número de versión, fecha): v1.0, 22 de Junio de 2020

I) Finalidad de la línea de trabajo propuesta:

Explicar al paciente / control sano:

- 1. El objeto del estudio.*
- 2. La implicación del paciente en el mismo (realización de test, realización de radiografías, visitas que tendrá que realizar...) y riesgos y beneficios potenciales.*

Los primeros estudios en pacientes afectados con la COVID-19 muestran que algunos siguen presentando disnea (dificultad respiratoria) tiempo después de haber superado la enfermedad. Esta observación es compatible con el hecho de que la principal afectación cardíaca detectada se da a nivel del ventrículo derecho, probablemente debido al aumento de las resistencias vasculares pulmonares. La ciencia plantea varias posibles explicaciones a este aumento de resistencia vascular pulmonar, como una posible embolia pulmonar o la recientemente descrita trombosis de la microcirculación pulmonar. Sin embargo, además, recientemente se ha descrito la existencia de una microangiopatía obliterante a nivel cutáneo con hallazgos similares en autopsias. Estos factores por separado o más probablemente juntos pueden justificar la persistencia de la disnea durante el seguimiento.

Su médico se encuentra estudiando actualmente esta patología, tratando de identificar las causas por las cuales los pacientes que han superado la COVID-19 pueden presentar esta disnea a largo plazo. Como usted ha superado esta enfermedad, se le solicita su participación voluntaria en este estudio, bien por presentar este tipo de dificultad respiratoria tras la enfermedad, bien como sujeto de control si no la ha presentado,

para que los investigadores puedan comparar sus datos con los de los pacientes afectados en busca de diferencias.

Si usted consiente en participar en el estudio, lo único que tendrá que hacer será acudir al hospital para llevar a cabo una consulta en la que se le practicarán pruebas muy sencillas y mínimamente invasivas: un ecocardiograma, una ergoespirometría o prueba de esfuerzo, y una extracción de sangre para el estudio de varios parámetros sanguíneos.

Si bien usted no obtendrá beneficios directos de la participación en el estudio, su colaboración ayudará a la ciencia a resolver varias incógnitas relativas a la COVID-19, y facilitar que en el futuro el tratamiento de dicha enfermedad sea más efectivo. Los riesgos asociados a su participación en el estudio son mínimos, y son los asociados habitualmente a la realización de las pruebas mínimamente invasivas antes descritas,

Los resultados de estos estudios ayudarán probablemente a diagnosticar y/o tratar de manera más precisa a los enfermos con una enfermedad como la suya.

II) Algunas consideraciones sobre su participación:

Es importante que Vd., como participante en esta línea de trabajo, conozca varios aspectos importantes:

A) Su participación es totalmente voluntaria. Dentro del proceso de asistencia hospitalaria por su enfermedad, se realizará una encuesta clínica. Esta encuesta no interferirá con los procesos diagnósticos o terapéuticos que usted ha de recibir por causa de su enfermedad

B) Puede plantear todas las dudas que considere sobre su participación en este estudio.

C) No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por su participación en el estudio. No obstante, la información generada en el mismo podría ser fuente de beneficios comerciales. En tal caso, están previstos mecanismos para que estos beneficios reviertan en la salud de la población, aunque no de forma individual en el participante.

D) Los datos personales serán tratados según lo dispuesto en la normativa que resulte de aplicación, como es el Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril, General de Protección de Datos Personales, y su normativa de desarrollo tanto a nivel nacional como europeo.

E) La información obtenida se recogerá por el responsable del tratamiento en un registro de actividad, según la legislación vigente.

F) Los datos registrados serán tratados estadísticamente de forma codificada. En todo momento el participante tendrá derecho de acceso, modificación, oposición, rectificación o cancelación de los datos depositados en la base de datos siempre que expresamente lo solicite. Para ello deberá ponerse en contacto con el investigador principal. Los datos quedarán custodiados bajo la responsabilidad del Investigador

Principal del Estudio, el Dr. Álvaro Aparisi Sanz. Así mismo, tiene derecho a dirigirse a la Agencia de Protección de Datos si no queda satisfecho.

G) Los datos serán guardados de forma indefinida, lo que permitirá que puedan ser utilizados por el grupo del investigador principal en estudios futuros de investigación relacionados con la línea de trabajo arriba expuesta. Dichos datos podrán ser cedidos a otros investigadores designados por el Investigador Principal para trabajos relacionados con esta línea, siempre al servicio de proyectos que tengan alta calidad científica y respeto por los principios éticos. En estos dos últimos casos, se solicitará antes autorización al CEIm (Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos) Área de Salud Valladolid Éste.

H) La falta de consentimiento o la revocación de este consentimiento previamente otorgado no supondrá perjuicio alguno en la asistencia sanitaria que Vd. recibe/recibirá.

I) Es posible que los estudios realizados aporten información relevante para su salud o la de sus familiares. Vd. tiene derecho a conocerla y trasmitirla a sus familiares si así lo desea.

J) Sólo si Vd. lo desea, existe la posibilidad de que pueda ser contactado en el futuro para completar o actualizar la información asociada al estudio.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

Estudio Prospectivo De Los Pacientes Covid-19 Con Disnea Residual

Yo, _____

(Nombre y apellidos de paciente ó representante legal)

He leído la información que me ha sido entregada.

He recibido la hoja de información que me ha sido entregada.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado del estudio con _____

(Nombre y apellidos 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.

Por la presente, otorgo mi consentimiento informado y libre para participar en esta investigación.

Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en el futuro en caso de que se necesite obtener nuevos datos. ...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)

Accedo a que los médicos del HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID contacten conmigo en caso de que los estudios realizados sobre mis datos aporten información relevante para mi salud o la de mis familiares **...SI..... NO (marcar con una X lo que proceda)**

Una vez firmada, me será entregada una copia del documento de consentimiento.

FIRMA DEL PACIENTE / REPRESENTANTE LEGAL	NOMBRE Y APELLIDOS	FECHA
------------------------------------------	--------------------	-------

EN CALIDAD DE (Parentesco, tutor legal, etc.)

Yo he explicado por completo los detalles relevantes de este estudio al paciente nombrado anteriormente y/o la persona autorizada a dar el consentimiento en nombre del paciente.

FIRMA DEL INVESTIGADOR	NOMBRE Y APELLIDOS	FECHA
------------------------	--------------------	-------

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE POR ESCRITO.

APARTADO PARA LA REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO (CONTACTAR CON EL INVESTIGADOR PRINCIPAL)

Yo _____ revoco el consentimiento de participación en el estudio, arriba firmado con fecha _____

Firma:

VI. Variables incluidas comunes a todos los estudios

Datos demográficos	Número historia clínica, iniciales del paciente, fecha de nacimiento, género
Antecedentes médico-quirúrgicos	Accidente cerebrovascular (ictus o ataque isquémico transitorio), cardiopatía previa, diabetes mellitus, dislipemia, enfermedad pulmonar previa (síndrome de apnea-hipoventilación, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma), enfermedad reumática previa, neoplasia, enfermedad renal crónica, enfermedad vascular periférica, obesidad, tabaquismo.
Tratamiento médico	Antagonista de los receptores de angiotensina II, Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes orales, antidiabéticos orales, estatinas, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, levotiroxina
Variables analíticas	Aspartato aminotransferasa, Alanina aminotransferasa, creatinina, creatina quinasa, colesterol total, dímero-D, ferritina, hemoglobina, interleukina-6, lactato deshidrogenasa, leucocitos, linfocitos, lipoproteína de alta densidad, lipoproteína de baja densidad, neutrófilos, plaquetas, procalcitonina, proteína C reactiva, triglicéridos. troponina T ultrasensible
Tratamiento intrahospitalario	Antibióticos, anticoagulación, azitromicina, corticoides, estatinas, betaferón, hidroxiclороquina, lopinavir/ritonavir
Eventos	Mortalidad, intubación orotraqueal, ingreso unidad de cuidados intensivos, insuficiencia respiratoria

VII. Variables específicas a cada estudio

Artículo 2	
Variables del estrés oxidativo	Capacidad antioxidante (FRAP y ABTS), peroxidación lipídica (MDA y HNE-4), 8-OHdG, grupos carbonilo en la proteína
Variables inflamatorias	Interleucinas (IL-1Ra, IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-12 p70, IL-13, IL-15, IL-17A, IL-18, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-31) y otras citocinas (EGF, FGF-2, GM-CSF, IFN α , IFN γ , IP-10, MCP-1, TNF α , PDGF, VEGF-A, VEGF-D, etc).
Artículo 3	
Variables test de calidad de vida (Kansas City Cardiomyopathy Questionnaire)	23 preguntas
Variables ecocardiográficas	Función ventricular izquierda (estimada mediante método Simpson), función ventricular derecha (estimada mediante desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo y velocidad del anillo tricuspídeo), función diastólica (estimada mediante doppler y doppler tisular), presión de ventrículo derecho, volumen aurícula izquierda indexado, volúmenes ventriculares izquierdos indexados, strain longitudinal global del ventrículo izquierdo,
Variables del test de los seis minutos	BORG inicial y final de la prueba, distancia total recorrida (metros), saturación de oxígeno periférico (medido en cada minuto)
Variables ergoespirometría	Consumo V _{O2} pico y teórico, clase ventilatoria (VE/V _{CO2} slope), pulso de O ² , PET _{CO2} , RER, tiempo de ejercicio, tensión arterial pre y post (mmHg), saturación de oxígeno (basal y durante el esfuerzo), frecuencia cardíaca, parámetros de eficiencia ventilatoria (VE/V _{O2} , VE/V _{CO2}), umbral anaerobio
Variables pruebas de función respiratoria y difusión	Capacidad de difusión del monóxido de carbono (DL _{CO} y K _{CO}), capacidad vital forzada (FVC), capacidad pulmonar total (TLC), capacidad vital (VC), cociente FEV1/FVC, volumen corriente (VT), Volumen de aire espirado en el primer segundo (FEV1), volumen residual (RV), volumen máximo de aire exhalado en los 6 primeros segundos de la maniobra de FVC (FEV6)

VIII. Figuras

Las figuras adaptadas incluidas en el presente proyecto de Tesis Doctoral han sido creadas con “*BioRender.com*”.