



Definición operativa de COVID persistente y sus elementos clave en el marco del CIBERPOSTCOVID

● ● ● INFORME TÉCNICO

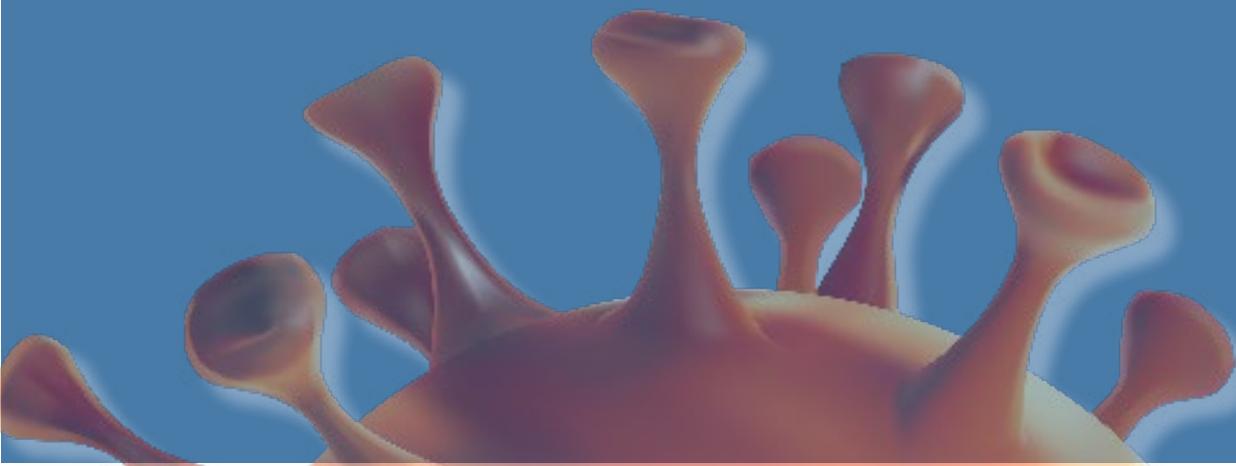
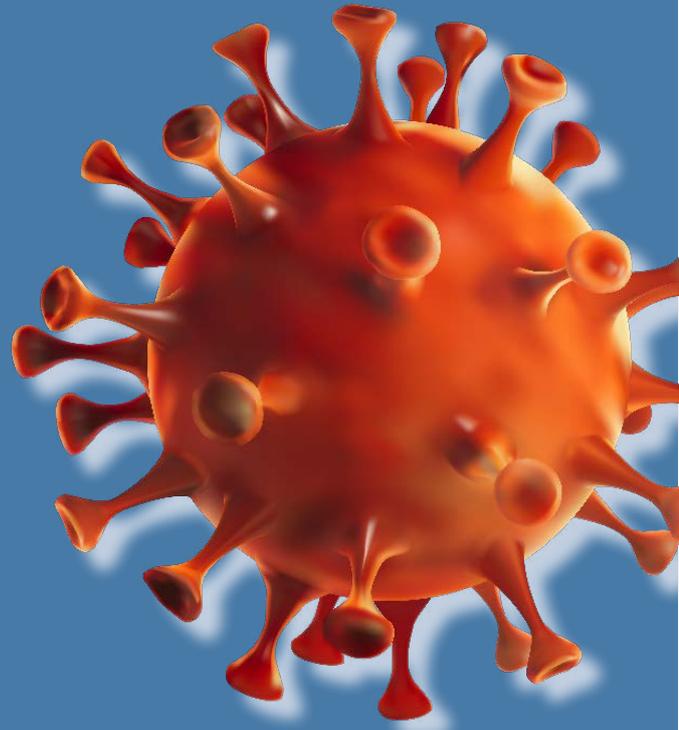
ciber

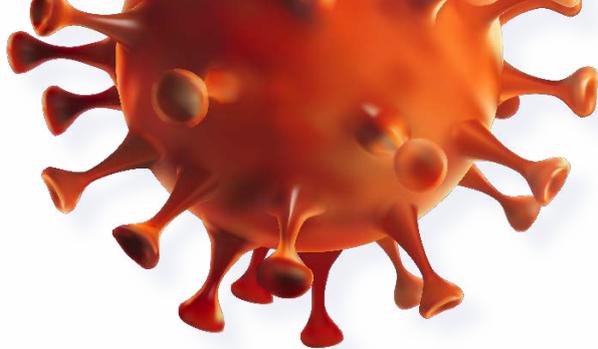


isc
Instituto
de Salud
Carlos III

Salut/  Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya

SJD Parc Sanitari
Sant Joan de Déu





Definición operativa de COVID persistente y sus elementos clave en el marco del CIBERPOSTCOVID

● ● ● INFORME TÉCNICO

ciber



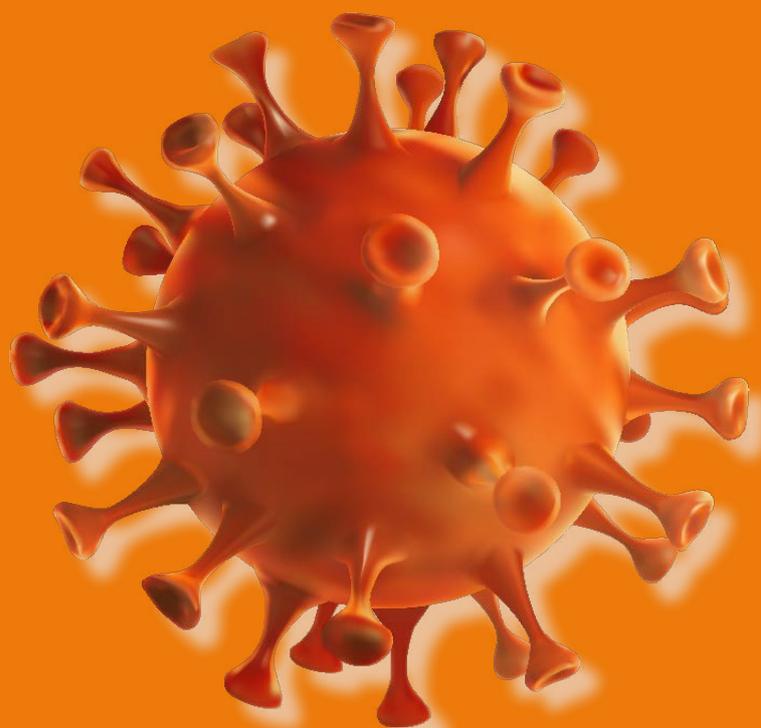
isc
Instituto
de Salud
Carlos III

Salut/



Agència de Qualitat i Avaluació
Sanitàries de Catalunya

SJD Parc Sanitari
Sant Joan de Déu



Definición operativa de COVID persistente y sus elementos clave en el marco del CIBERPOSTCOVID

Grupo elaborador del informe

Vicky Serra-Sutton (1,2), Antoni Serrano-Blanco (2,3), Marta Torres (1,2), Carla Montané (4,5), Ivan Solà (2,6), Alex Trejo (7,8), Mireia Espallargues (1,9)

En nombre del *Grupo motor del CIBERPOSTCOVID* (*). Informe técnico del Consorcio de Investigación Biomédica en Red (CIBER). Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Ciencia e Innovación, 2022.

(1) Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, (2) CIBER de Epidemiología y Salud Pública, (3) Parc Sanitari Sant Joan de Déu, (4) Consultora independiente, (5) Escuela Superior de Diseño Elisava, Universitat Pompeu Fabra, (6) Centro Cochrane Iberoamericano, (7) Onsanity Solutions SL, (8) Universitat Politècnica de Catalunya, (9) Red de Investigación en Cronicidad, Atención Primaria y Promoción de la Salud (RICAPPS).

(*) Grupo motor WP1 CIBERPOSTCOVID

Ferrán Barbé y Marina Pollán (responsables del proyecto CIBERPOSTCOVID), Jordi Alonso, Maria Arguimbau, Mireia Espallargues, Fernando García-Benavides, Montse Ferrer, Blanca Lumbreras, Javier Muñoz, Antoni Parada, Beatriz Pérez, José I. Pijoan, Vicky Serra-Sutton, Antoni Serrano-Blanco, Joan B. Soriano y Marta Torres.

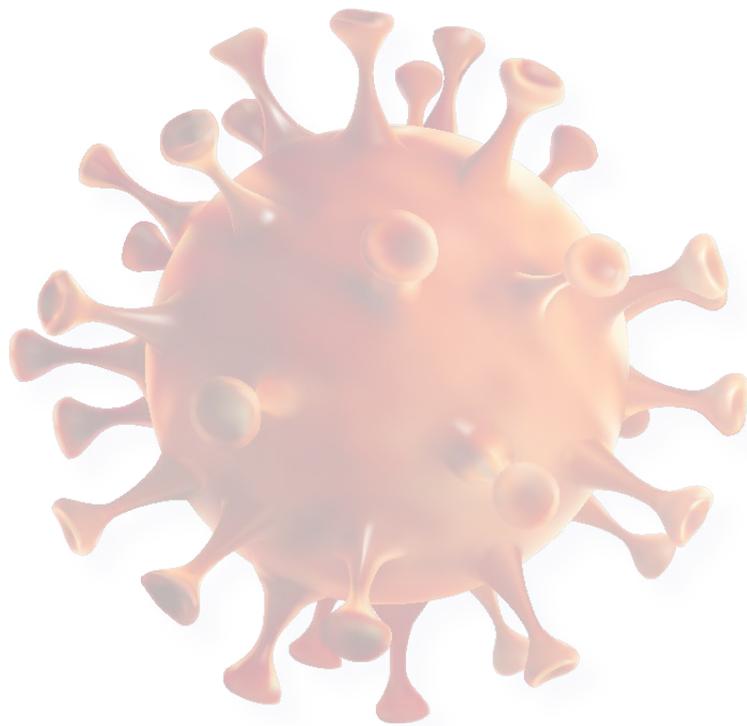
Vicky Serra-Sutton y Antoni Serrano-Blanco son los coinvestigadores principales del WP1 CIBERPOSTCOVID.

Colaboradores externos

Estudio cualitativo (Carla Montané), revisión de alcance de la literatura (Ivan Solà), Smart Delphi (Alex Trejo y Josep M^a Monguet), Comunicación (Cristina Juesas y Juan Carlos Durán).

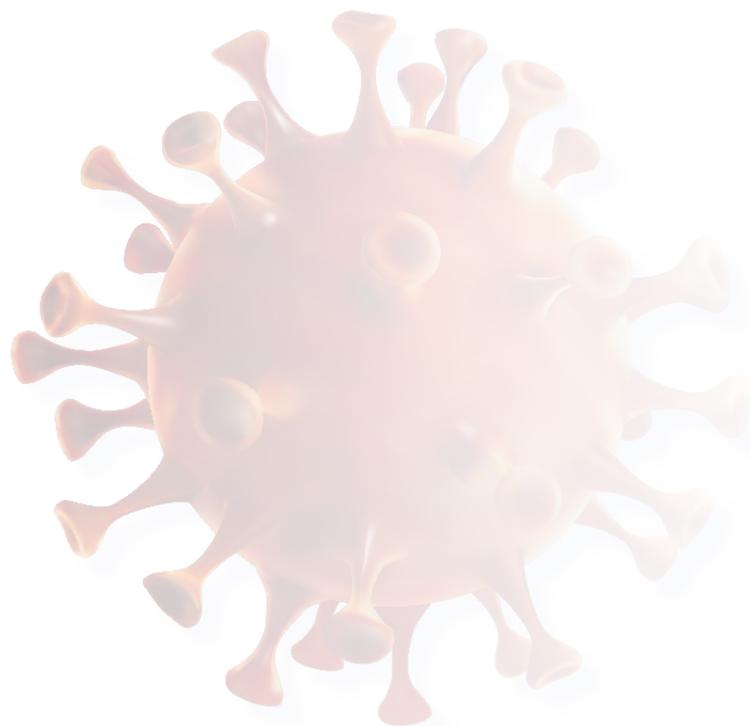
Agradecimientos

Proyecto parcialmente financiado por CIBER. El equipo de trabajo agradece la colaboración de las personas informantes clave en todo el proceso de transferencia de su conocimiento. Sin su colaboración no hubieran sido posible los resultados del CIBERPOSTCOVID.



Índice

1. Resumen	9
2. Introducción y objetivos	13
2.1. Objetivo principal	13
2.2. Objetivos específicos	13
3. Metodología	15
3.1. Subestudio cualitativo con informantes clave	15
3.2. Subestudio de revisión de alcance de la literatura	16
3.3. Subestudio de consenso cuantitativo: Smart Delphi	18
3.4. Propuesta de definición operativa de la COVID persistente	20
4. Resultados	21
4.1. Propuesta de definición operativa y qué elementos debe incluir	21
4.2. Nomenclaturas y definiciones	22
4.3. Manifestaciones y síntomas de COVID persistente	28
4.5. Impacto de la COVID persistente en la calidad de vida	33
4.6. Potenciales factores de riesgo y perfiles predisponentes	35
4.7. Definición de COVID persistente en la población pediátrica	39
4.8. Otros elementos del proceso diagnóstico	43
5. Reflexiones finales	45
6. Bibliografía	49
7. Anexos	51



1. Resumen ejecutivo

Antecedentes y contexto

En el Sistema Nacional de Salud (SNS) existe una falta de acuerdo generalizado sobre qué es COVID persistente y cómo se evalúa la gravedad de los pacientes, así como los factores que la predisponen. Este hecho dificulta el proceso diagnóstico y la identificación de perfiles de pacientes con más riesgo y que puedan tener más necesidades en materia de salud. También complica la definición de estrategias de seguimiento de estos pacientes, la codificación adecuada en los sistemas de información, así como la implementación de intervenciones desde un enfoque multidisciplinar e integral. En consecuencia, es necesario entender mejor qué es COVID persistente.

El proyecto CIBERPOSTCOVID, ha propuesto, en una primera etapa, una definición sobre qué es COVID persistente y sus elementos clave.

Metodología

Esta definición operativa se alcanzó a partir del acuerdo entre informantes que representan instituciones de referencia en el ámbito de la investigación a través de CIBERs temáticos, profesionales de la salud que realizan atención directa a pacientes a través de Sociedades Científicas, gestión clínica y/o planificación también a través de estas Sociedades Científicas y de las Direcciones Generales de Salud Pública, así como representantes de pacientes en el SNS a través de Asociaciones. Se aplicó una metodología mixta que incluyó:

1. un subestudio cualitativo (con cuestionarios semiestructurados y grupos de discusión),
2. un subestudio de revisión de alcance de la evidencia científica y,
3. un subestudio de consenso cuantitativo mediante la plataforma Smart Delphi.

Participaron más de 70 informantes a lo largo de este proceso y se incluyeron 71 documentos publicados (basados en revisiones sistemáticas de la evidencia, guías/protocolos clínicos de actuación y otros estudios de consenso). Se discutieron los resultados de forma continuada con el grupo motor del proyecto. El subestudio cualitativo y de revisión de alcance facilitaron la generación de contenidos para su votación en el subestudio de consenso cuantitativo en línea. Se propuso la definición y los elementos con un mayor grado de acuerdo por parte de los informantes, y que también se vieron reforzados por la literatura consultada.

Resultados

Los elementos que alcanzaron un mayor grado de acuerdo en este proceso y en los diferentes subestudios fueron los siguientes (ver Figura 1):

1. COVID persistente es un conjunto multiorgánico y variado de manifestaciones y síntomas no atribuibles a otras causas que perduran o fluctúan durante un período mínimo de 3 meses tras la fase de infección aguda de COVID-19.

2. Las manifestaciones y síntomas más frecuentes son los sistémicos (como la fatiga), los neurocognitivos (como la niebla mental o confusión) y los respiratorios o cardiovasculares además de otros como los neurológicos, neuromusculares o psicológicos y psiquiátricos.
3. La gravedad de estas manifestaciones y síntomas debería medirse a partir de escalas funcionales validadas para poder interpretar los perfiles de los pacientes y sus necesidades.
4. Medir el impacto de las manifestaciones y síntomas en la actividad diaria o vida social y laboral, es decir, el impacto de la COVID persistente en la calidad de vida fue un elemento relevante para los informantes, tanto en el subestudio cualitativo como el subestudio de consenso, alcanzando un nivel de acuerdo elevado.
5. Se consideraron necesarios los siguientes aspectos adicionales tanto en el proceso diagnóstico como para tener en cuenta en futuros estudios cuantitativos donde se describa la prevalencia o incidencia a partir de las historias clínicas, los registros o datos clínicos administrativos rutinarios:
 - descartar y conocer otros problemas de salud a los que se puedan deber las manifestaciones y la sintomatología;
 - tener en cuenta posibles daños orgánicos o secuelas producidas por la infección por SARS-CoV-2 y sus tratamientos en la valoración diagnóstica de COVID persistente;
 - disponer de un diagnóstico previo de infección de COVID-19 en la historia clínica del paciente y/o pruebas de laboratorio clínico (confirmación por PCR o test de antígenos).

A pesar de alcanzar un grado de acuerdo de elevado a moderado en muchos de los elementos valorados, los informantes no alcanzaron el consenso en cómo difiere esta definición de COVID persistente en la población pediátrica. Tampoco se observó consenso sobre cómo medir la gravedad de los pacientes, aunque se consideró necesario utilizar escalas funcionales validadas y medir el impacto en diferentes áreas de la vida diaria y calidad de vida. Tampoco hubo consenso sobre cuáles son los perfiles que podrían predisponer a manifestaciones y síntomas de COVID persistente después de una infección de COVID-19.

Conclusiones y reflexiones finales

El presente estudio ha sido elaborado desde diversas perspectivas, incluida la de los representantes de pacientes, profesionales de disciplinas multidisciplinares implicadas para poder avanzar en el conocimiento sobre qué es la COVID persistente y sus características.

El CIBERPOSTCOVID ha permitido seguir [generando conocimiento colectivo](#) en un área biomédica donde no existe suficiente evidencia científica robusta. La propuesta se basa en un proceso [participativo, multidisciplinar y de métodos mixtos](#), ampliamente utilizados en la evaluación de servicios y de políticas de salud y sobre todo en ámbitos donde no existe suficiente evidencia científica.

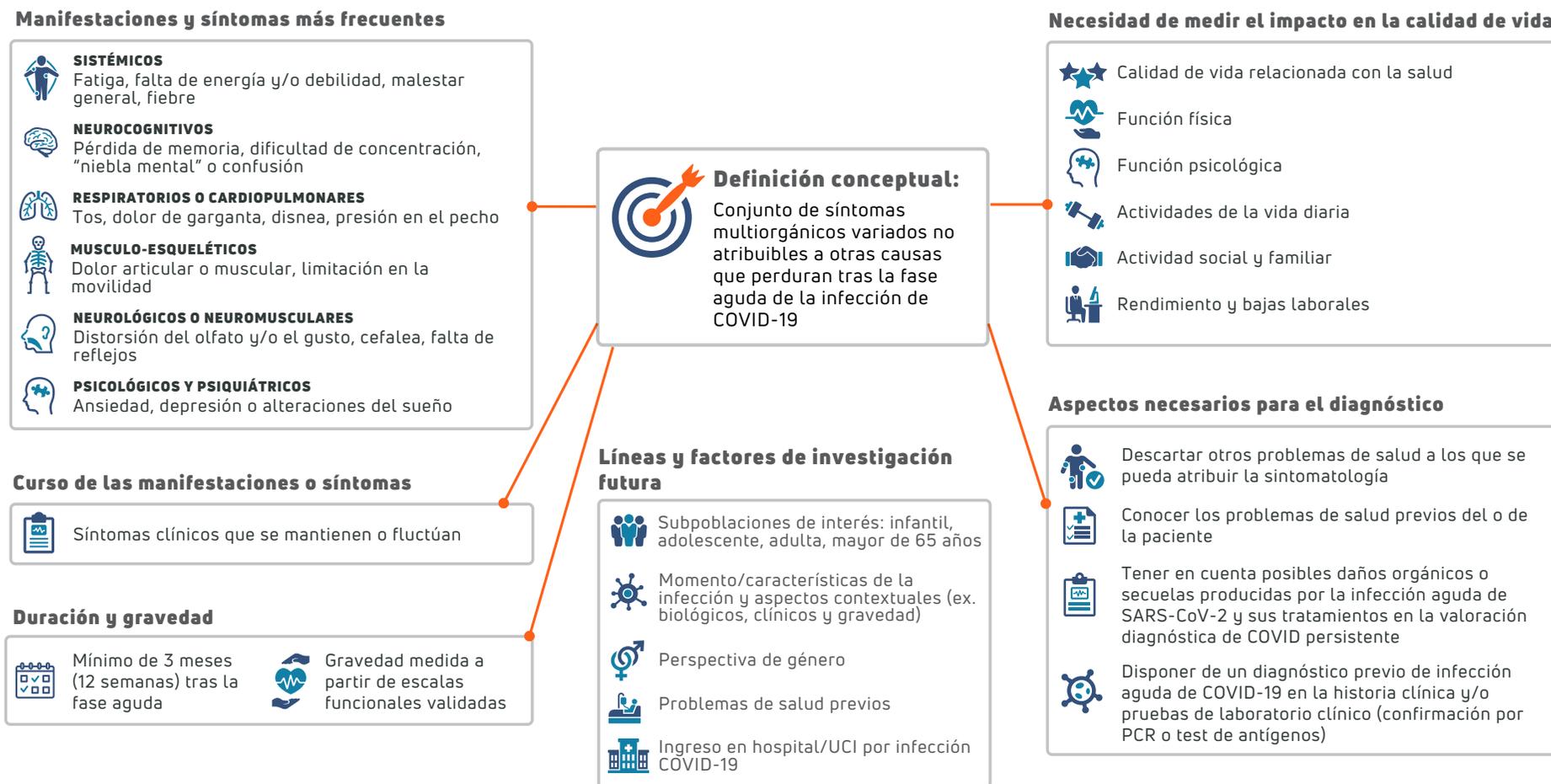
Destaca el acuerdo generalizado durante todas las etapas del estudio sobre el impacto que la COVID persistente tiene sobre los ámbitos de la vida de los pacientes, dado que puede afectar a

su funcionamiento en la vida diaria, la vida laboral y su participación social. Mencionar también el rol de los pacientes, los afectados directamente por la COVID persistente, ya que su papel está siendo clave en su visibilidad y reconocimiento, y que están formando parte activa de los avances en su conocimiento y definición.

Para seguir avanzado es necesario:

- seguir contando con la voz de los pacientes (y/o familiares) en el diagnóstico y evaluación de necesidades.
- profundizar en los factores predisponentes con datos de pacientes en la práctica clínica rutinaria.
- revisar y refinar la propuesta cuando se disponga de nueva evidencia. Será importante ir ajustando esta definición a partir de su implementación en datos de pacientes atendidos en la práctica clínica y a partir de estudios epidemiológicos.
- la definición de COVID persistente propuesta está alineada con otras publicadas a nivel nacional e internacional y puede ayudar en el avance de la investigación en el marco del SNS. En este sentido, será necesario seguir investigando las características de COVID persistente en poblaciones de interés (infantil, adolescente, adulta, población mayor de 65 años) y los perfiles de riesgo o predisponentes biológicos, clínicos o de contexto (por ejemplo, pacientes con ingreso previo en unidades de cuidados intensivos o variantes en el sistema inmunitario).

Figura 1. Definición operativa de COVID persistente y sus elementos clave en el proyecto CIBERPOSTCOVID.



2. Introducción y objetivos

En el Sistema Nacional de Salud (SNS), existe una falta de acuerdo generalizado sobre qué es la COVID persistente y cómo se evalúa su gravedad. Este hecho dificulta el proceso diagnóstico y la identificación de perfiles de pacientes con más riesgo que puedan tener más necesidades en materia de salud. También complica la definición de estrategias de seguimiento, la codificación adecuada en los sistemas de información, así como la planificación de servicios e implementación de intervenciones desde un enfoque multidisciplinar e integral. En consecuencia, es necesario entender el fenómeno de estudio, es decir, qué es la COVID persistente, e identificar los perfiles de riesgo y de gravedad de los pacientes.

El proyecto CIBERPOSTCOVID responde a un encargo del Ministerio de Sanidad al Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación), y de este, al Consorcio Biomédico en Red (CIBER) a través de las Direcciones Científicas del CIBER de Enfermedades Respiratorias (CIBERES) y CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). El proyecto tiene por objetivo general obtener las claves científicas para hacer frente al problema de salud ocasionado por la COVID persistente, e incluye diferentes fases, que van desde su definición y consenso, la descripción de las barreras y facilitadores en su proceso diagnóstico, sus predictores clínicos y biológicos, hasta la carga de manifestaciones y síntomas y opciones terapéuticas. Todo ello debe contemplarse desde la perspectiva del SNS, incluida la voz de representantes de pacientes y profesionales de la salud desde un enfoque multidisciplinar.

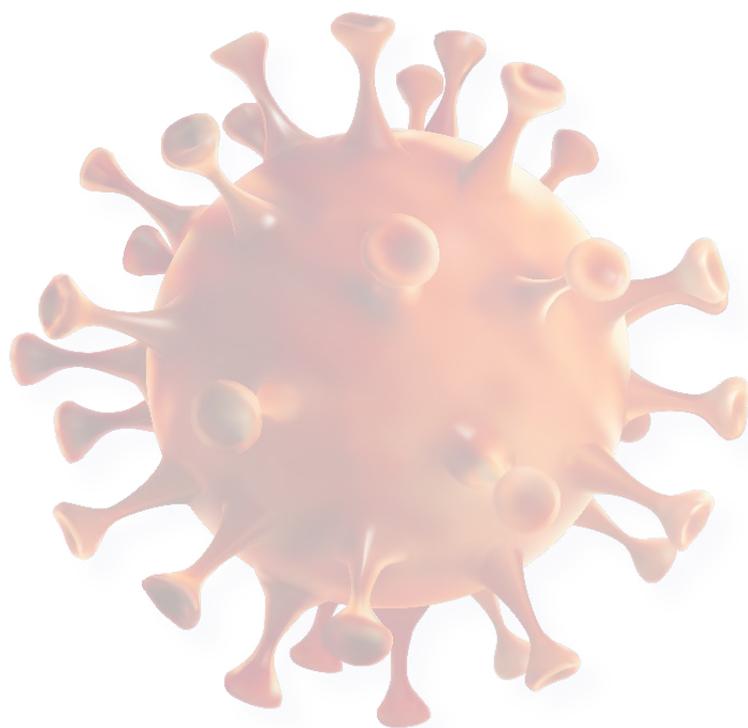
La primera fase del proyecto (WP1) CIBERPOSTCOVID ha consistido en obtener un posicionamiento y consenso sobre la COVID persistente para realizar una propuesta de definición operativa y generar conocimiento colectivo actualizado sobre sus elementos más relevantes por parte de informantes clave. Esta definición se aplicará posteriormente a los siguientes paquetes de trabajo (WP) centrados en describir la prevalencia y la incidencia, la utilización de los servicios, los costes y los factores predictores y pronósticos de la COVID persistente.

2.1. Objetivo principal

Proponer una definición operativa de COVID persistente a partir del acuerdo de informantes clave en el SNS que incluya elementos para su implementación.

2.2. Objetivos específicos

- Conocer la opinión y el posicionamiento de informantes sobre qué es la COVID persistente y su posible clasificación en el marco del SNS.
- Describir la definición sobre la COVID persistente y los estándares específicos a partir de estudios de consenso y protocolos de actuación/guías existentes y publicados.
- Describir el nivel de consenso en torno a la definición y clasificación de la COVID persistente en el SNS.



3. Metodología

Para llegar a una definición operativa de COVID persistente y sus elementos clave en el marco del proyecto CIBERPOSTCOVID, se planteó una metodología mixta que incluyó 3 subestudios:

1. subestudio cualitativo con informantes clave,
2. subestudio de revisión de alcance de la literatura, y
3. subestudio de consenso cuantitativo Smart Delphi.

Se siguieron los estándares de calidad científica con la aplicación de la guía de buena práctica interna de la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS) y el protocolo de investigación fue implementado una vez aprobado por el Comité de Ética IDIAP Jordi Gol (Código CEIm: 21/244-PCV;09/11/2021), promoviendo así la confidencialidad y la protección de datos. El proyecto contó con un grupo motor que se reunió en diversas ocasiones a lo largo del proyecto para discutir los resultados de los 3 subestudios y la propuesta de definición operativa de COVID persistente en el marco del CIBERPOSTCOVID.

3.1. Subestudio cualitativo con informantes clave

Diseño del estudio

Se realizó un estudio cualitativo de base fenomenológica para recoger la opinión de informantes clave en el Sistema Nacional de Salud (profesionales y representantes de pacientes) que, por su formación y/o experiencia, pudieran aportar información relevante sobre la COVID persistente, su definición y los elementos relevantes.

Contenidos y trabajo de campo

A cada informante se le preguntó sobre qué nomenclatura utilizaría para referirse a la COVID persistente, cuales consideraban que eran los elementos a tener en cuenta en la definición operativa, síntomas específicos, factores potenciales de riesgo y predisponentes, así como barreras y facilitadores en el proceso diagnóstico, perfiles de gravedad y formas de clasificar a los pacientes, el impacto limitante de la COVID persistente en la vida diaria y la calidad de vida, así como los retos futuros.

La recogida de información se realizó a través de un cuestionario semiestructurado elaborado a partir del Microsoft Forms, que se envió por correo electrónico con el consentimiento previo a participar en el estudio. A un subgrupo de estos informantes, se les invitó a participar en 1 de los 3 grupos de discusión de y se profundizó en los posicionamientos en función de los perfiles de los participantes. El trabajo de campo del estudio cualitativo se realizó entre diciembre y febrero de 2022. Los informantes fueron contactados a través de instituciones/organizaciones de referencia después de que AQuAs les mandara la información del estudio y les solicitara su consentimiento para participar en el estudio, así como la autorización para la grabación de las sesiones para su posterior análisis.

Muestreo y participantes

Para identificar iniciativas y organizaciones de referencia vinculadas al fenómeno en estudio (COVID persistente y sus variantes terminológicas y/o COVID-19), se trabajó con el grupo motor del proyecto, así como los referentes identificados a partir de la revisión de la literatura y el efecto bola de nieve. Se realizó un muestreo estratificado e intencionado contactando con las juntas directivas/direcciones científicas, a las cuales se solicitó que propusieran informantes para participar en las diferentes etapas del proyecto:

1. Representantes de pacientes y familiares (a través de Asociaciones: FENAER, APE-POC, *Long Covid ACTS-Long Covid Autonomous Communities Together Spain*, Long COVID Aragón).
2. Investigadores de áreas temáticas de CIBER (Enfermedades Respiratorias, Epidemiología y Salud Pública, Salud Mental, Enfermedades Cardiovasculares, Fragilidad y Envejecimiento, Enfermedades Hepáticas y Digestivas, Enfermedades Infecciosas) u otras redes de investigación estatales (REDISSEC, RICORS).
3. Profesionales de la salud que realizan práctica clínica de 23 sociedades científicas del ámbito estatal.
4. Profesionales del ámbito de la gestión clínica o sanitaria a través de las Direcciones generales de Salud Pública en cada Comunidad Autónoma.

Participaron 73 informantes contestando un cuestionario semiestructurado cualitativo (tasa de respuesta: 60,3 %). De estos, 35 participaron adicionalmente en 3 grupos de discusión (10-12 participantes por grupo) en formato virtual vía Zoom.

Análisis de la información

En el caso de los cuestionarios semiestructurados, se realizó un análisis del contenido y, en los grupos de discusión, se grabaron las sesiones para su volcado y análisis de contenido y discurso. Los análisis fueron realizados por una analista cualitativa *senior*, revisados por el equipo nuclear y posteriormente discutidos con el grupo motor del proyecto. Los resultados de los cuestionarios semiestructurados y grupos de discusión fueron triangulados con los resultados de la revisión de la literatura (descrita a continuación) para proponer los contenidos (enunciados y dimensiones) a incluir en la plataforma Smart Delphi (consenso cuantitativo, ver más abajo).

3.2. Subestudio de revisión de alcance de la literatura

Diseño del estudio

En paralelo al estudio cualitativo, se realizó una revisión de alcance de la literatura para identificar y describir definiciones disponibles de la COVID persistente publicadas en la literatura biomédica nacional e internacional. El objetivo principal era entender el fenómeno en estudio (“qué es la COVID persistente”) y complementar la información recogida del estudio cualitativo para generar contenidos del Smart Delphi (enunciados para ser votados).

Criterios relevantes para la inclusión de documentos

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios para la identificación e inclusión de documentos publicados:

- Concepto: los estudios y documentos de interés debían proporcionar cualquier aproximación que permitiera definir o delimitar la COVID persistente, tanto en el plano fenomenológico (para obtener definiciones del fenómeno de acuerdo con la aproximación de quien la ha formulado), como clínico y/o biológico (para definir la entidad teniendo en cuenta sus signos y síntomas característicos, factores de riesgo y perfiles de gravedad) o sociodemográfico.
- Población: los estudios y documentos de interés debían centrarse en personas que no se hubieran recuperado completamente o hubieran desarrollado síntomas y/u otras manifestaciones clínicas persistentes tras una infección aguda por el virus SARS-CoV-2.
- Contexto: se incluyeron documentos dirigidos a profesionales de la salud de cualquier especialidad que hubieran prestado servicios a las personas afectadas por este problema de salud, así como a aquellas personas responsables de la planificación de la atención sanitaria o miembros de la comunidad científica.

Bases de datos bibliométricas consultadas

Se consultaron diversas bases de datos bibliográficas y metabuscadores: MEDLINE (PubMed), EMBASE (embase.com), en *Science Citation Index (The Web of Science, Clarivate Analytics)* y la colección COVID-19 del repositorio L·OVE (Fundación Epistemonikos) hasta enero de 2022. Para garantizar una identificación exhaustiva de guías, documentos de recomendaciones y otros posicionamientos o declaraciones y estudios de consenso se realizaron búsquedas en la GIN *International Guidelines Library* (EBSCO), el catálogo *eCOVID-19RecMap* (covid19.rec-map.org) y en el sitio web de la *COVID-19 Evidence Network to support Decision-making* (COVID-END).

Se incluyeron documentos que describieran definiciones conceptuales y elementos clave sobre la COVID persistente. La parte específica del protocolo de esta revisión se registró en la plataforma Open Science Framework (DOI 10.17605/OSF.IO/JMB3D). Las búsquedas iniciales fueron diseñadas y encabezadas por la Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (Grupo 15 CIBERESP) en septiembre de 2021. Estas búsquedas fueron actualizadas e implementadas por el Centro Cochrane Iberoamericano hasta enero de 2022. Las estrategias de búsqueda se sometieron a una revisión externa aplicando la herramienta PRESS (Sampson 2008, McGowan 2016). No se aplicaron restricciones temporales o idiomáticas a las búsquedas. En la tercera etapa, se revisaron los listados de referencias de los documentos relevantes y se realizó un seguimiento de los estudios y documentos relevantes facilitados por el grupo motor del proyecto identificados ad hoc (desde septiembre de 2021 a abril de 2022), así como por los informantes en la fase cualitativa (diciembre de 2021 a febrero de 2022).

Contenidos y síntesis de la información

Se realizó una valoración de la calidad global de los documentos (robustez metodológica) y se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión definidos en un nuevo protocolo específico de revisión de alcance, registrado en la plataforma pública (doi:10.17605/OSF.IO/JMB3D). Dos

investigadores del Centro Cochrane Iberoamericano extrajeron de cada documento incluido la información relevante de forma independiente. De cada documento incluido, se extrajo información de la nomenclatura utilizada para referirse a la COVID persistente, la definición conceptual/operativa aplicada, la sintomatología, la duración, los factores de riesgo/predisponentes, así como el impacto de la COVID persistente en la funcionalidad y calidad de vida, la definición en la población pediátrica y las clasificaciones existentes de los pacientes en función de su gravedad.

Se realizó una síntesis narrativa descriptiva a partir de un análisis del contenido para entender el fenómeno en estudio. Los resultados de la fase cualitativa fueron de utilidad para profundizar en la presente revisión de alcance de la evidencia y viceversa. Por otra parte, se trianguló la información de cada área temática definida en el estudio cualitativo, similar a la de la revisión, para definir enunciados a incluir en el subestudio de consenso cuantitativo Smart Delphi.

Documentos incluidos en la revisión de alcance

Se obtuvieron 1024 referencias de las diferentes fuentes de información que, tras la eliminación de duplicados, resultaron en 632 documentos únicos que se sometieron a los criterios de inclusión. Se evaluaron a texto completo 102 documentos, de los cuales se excluyeron 31 por no cumplir con los criterios de inclusión (13 tenían un diseño inapropiado, 8 tenían un alcance u objetivos diferentes al de esta revisión, 8 documentos resultaron ser duplicados de otros incluidos, un estudio solamente estaba publicado como un resumen de una comunicación en un congreso y no ofrecía suficiente información y una referencia resultó ser finalmente un estudio primario). La presente revisión de alcance incluyó un total de 71 documentos (ver Anexo 2). Por la naturaleza del presente estudio que tuvo por objetivo principal describir las definiciones y características publicadas de la COVID persistente a escala estatal e internacional, no se evaluó el riesgo de sesgo o la calidad de los documentos incluidos. En definitiva, dada la novedad de la temática, el objetivo fue incluir toda la evidencia potencial disponible, siempre que cumpliera con los criterios de inclusión. La mayoría de los documentos incluidos se basaron en revisiones sistemáticas de la evidencia (28 documentos), revisiones de alcance, guías de práctica clínica o protocolos de actuación (18 documentos), estudios de consenso publicados (9 documentos) u otros tipos de documentos de revisión (16 documentos). Todas las revisiones sistemáticas incluidas tuvieron como objetivo cuantificar la sintomatología en diferentes momentos tras la infección aguda por el virus SARS-CoV-2.

3.3. Subestudio de consenso cuantitativo: Smart Delphi

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de consenso Delphi modificado para conocer los elementos sobre los que existe acuerdo y desacuerdo cuantitativo acerca de la COVID persistente en el SNS. Se aplicó este estudio de consenso cuantitativo mediante la plataforma Smart Delphi que permite la votación de participantes de forma virtual, asíncrona y en tiempo real. Además de conocer el grado de consenso en una temática, esta metodología fomenta la generación de conocimiento colectivo entre los participantes y, por tanto, también resulta ser un ejercicio formativo en áreas donde hay poco acuerdo o evidencia científica.

Contenido y trabajo de campo

Los resultados del estudio cualitativo y de la revisión de alcance se triangularon para proponer los contenidos del estudio de consenso cuantitativo Smart Delphi CIBERPOSTCOVID. Se propusieron inicialmente un total de 100 enunciados, clasificados en 9 dimensiones, por parte del equipo nuclear del proyecto. Se realizó una prueba piloto para refinar y reducir el número de enunciados, y se obtuvo una propuesta de 67 agrupados en las siguientes dimensiones:

1. Nomenclatura (4 enunciados),
2. ¿Qué caracteriza la COVID persistente? (12 enunciados)
3. Síntomas a tener en cuenta (9 enunciados),
4. Factores que podrían favorecer o predisponer a un mayor riesgo (12 enunciados),
5. Impacto en la calidad de vida y en la vida laboral (7 enunciados),
6. Perfiles de gravedad (4 enunciados),
7. Proceso de identificación y diagnóstico (6 enunciados),
8. ¿Definición diferente en la población pediátrica? (8 enunciados),
9. Retos actuales y avances (5 enunciados).

Se realizaron dos olas en dos rondas consecutivas de consenso. En la primera ola de consenso se invitó a informantes clave (profesionales y pacientes expertos), designados por instituciones/organizaciones de referencia (descritos en el subestudio cualitativo). Sus votaciones en la primera ola sirvieron para fijar estadísticos descriptivos de tendencia central de todo el grupo para una segunda ola de consenso dirigida a un grupo más amplio de profesionales/representantes de pacientes. Smart Delphi permite realizar dos rondas de votación consecutivas en cada ola. Esto implica que cada participante vota cada enunciado propuesto (primera ronda) en una escala del 1 al 6 (1, totalmente en desacuerdo y 6, totalmente de acuerdo), sin ver la opinión/posicionamiento del resto de participantes. Inmediatamente después de votar, se podía visualizar el nivel de acuerdo global de los participantes hasta ese momento a través de gráficas y estadísticos descriptivos de tendencia de todo el grupo, y se podía volver a votar (segunda ronda). En ambas olas se envió un enlace para participar de forma directa en la plataforma Smart Delphi CIBERPOSTCOVID. La prueba piloto se realizó a finales de marzo de 2022 y la primera y segunda olas, durante el mes de abril de 2022.

Muestreo y participantes

Se realizó una prueba piloto con 47 participantes seleccionados por conveniencia a través del grupo motor del CIBERPOSTCOVID, procedentes del ámbito de la investigación, la práctica clínica y la gestión clínica o sanitaria, así como con representantes de la voz de pacientes. En la primera ola se solicitó la colaboración de 114 informantes, en ella participaron 96 informantes que votaron algunos de los enunciados y 71 informantes que votaron los 67 enunciados (tabla 1). Se lanzó una llamada a la participación en una segunda ola de consenso más extensa a través de las páginas web de las instituciones/entidades descritas en el subestudio cualitativo. Esta segunda ola, además de un ejercicio de consenso cuantitativo virtual más amplio, se consideró una actividad formativa sobre este fenómeno de interés. Los resultados de esta segunda ola no se presentan en este informe (artículo científico en preparación). Cabe señalar que en total entre la primera y la segunda ola del Smart Delphi CIBERPOSTCOVID, participaron 333 personas que votaron alguno de los enunciados y 242 que votaron todos los enunciados propuestos (67).

Tabla 1. Participantes en la primera ola de consenso cuantitativo mediante Smart Delphi en el CIBERPOSTCOVID*

	Invitados 1ª ola	%	Votan algunos enunciados	%	Votan todos los enunciados	%
Total	114	100	96	84,6	71	62,3
Representantes de pacientes	26	22,8	17	14,9	14	12,3
Práctica clínica	36	31,6	39	34,2	33	28,9
Investigación en salud-docencia	28	24,6	30	26,3	18	15,8
Gestión-planificación sanitaria	24	21,0	10	8,8	6	5,3

() la primera ola de consenso Smart Delphi incluyó la participación de expertos designados (profesionales y representantes de pacientes). Los resultados de esta primera ola facilitaron la propuesta de elementos clave de la definición operativa de la COVID persistente.*

Análisis de la información

Se acordó que un enunciado incluido en el Smart Delphi alcanzaba el umbral de consenso cuando el 70 % de los participantes lo puntuaba entre 5 y 6, o bien 1 y 2, con un rango intercuartílico (IQR) entre 0 y 1. Además del análisis de contenido cualitativo de los resultados del estudio cualitativo y de los de la revisión de alcance para proponer los enunciados y la prueba piloto con el fin de eliminar contenidos repetidos o menos prioritarios, se han realizado análisis estadísticos descriptivos de tendencia central: media, mediana, desviación estándar y rango intercuartílico (IRQ). Cabe reiterar que, para facilitar la propuesta de definición operativa de la COVID persistente y sus elementos clave, se tuvieron en cuenta los resultados de la primera ola, dado que se consideró un grupo más experto de participantes.

3.4. Propuesta de definición operativa de la COVID persistente

Para construir la propuesta de definición operativa de la COVID persistente y sus elementos clave a tener en cuenta para su futura implementación en los siguientes grupos de trabajo (WPs) del CIBERPOSTCOVID, se tuvieron en cuenta los resultados de la primera ola de consenso cuantitativo Smart Delphi, junto con los resultados destacados del subestudio cualitativo y de la revisión de alcance (como se ha mencionado, los resultados de la segunda ola no presentados formarán parte de otro subproducto en proceso de elaboración). Los resultados de cada subestudio fueron discutidos a lo largo del proyecto CIBERPOSTCOVID con los miembros del grupo motor. La propuesta de definición operativa de la COVID persistente y sus elementos clave ha sido discutida por el grupo motor y se presenta en la Figura 1, al inicio del presente informe.

4. Resultados

A continuación, se presentan los resultados estructurados según los elementos clave incluidos en la definición operativa de la COVID persistente en la Figura 1 y que incluyen una síntesis de los 3 subestudios del CIBERPOSTCOVID. Por otra parte, se describen elementos que alcanzan un cierto nivel de acuerdo, así como elementos donde hay un menor grado de acuerdo por parte de los informantes en la fase cualitativa. Se incluyen los siguientes resultados por cada subestudio para los siguientes elementos:

- propuesta de definición operativa y qué elementos debe incluir
- nomenclaturas y definiciones
- manifestaciones y síntomas más frecuentes
- curso de las manifestaciones o síntomas
- duración
- perfiles de gravedad
- necesidad de medir el impacto en la calidad de vida
- otros elementos a tener en cuenta en el proceso diagnóstico
- definición en la población pediátrica
- líneas y áreas de investigación futuras.

4.1. Propuesta de definición operativa y qué elementos debe incluir

Los resultados integrados procedentes del estudio cualitativo, la revisión de alcance y de la primera ola del consenso Smart Delphi dieron lugar a una propuesta de definición operativa de la COVID persistente y de los elementos a tener en cuenta en el CIBERPOSTCOVID (Figura 1, ver apartado de resumen). Se han tenido en cuenta los aspectos (elementos) donde existe un mayor grado de acuerdo, tanto en el Smart Delphi (consenso cuantitativo) como en la fase cualitativa, además de la evidencia en la revisión de alcance literatura.

En la etapa cualitativa, los informantes estuvieron de acuerdo en que se debía incluir una definición conceptual, la duración y otros elementos clave en la propuesta de definición operativa de la COVID persistente. Los conceptos más presentes y destacados en los discursos de los informantes durante los grupos de discusión (n=35 informantes) en referencia a la COVID persistente y/o variantes terminológicas (a partir de aquí COVID persistente) son un conjunto de

síntomas variados, una permanencia de los síntomas más allá de la fase aguda, y una persistencia más allá de 3 meses. Se destacan los siguientes elementos:

La sintomatología general y síntomas específicos son los elementos principales de todas las definiciones propuestas según la opinión de los informantes en el estudio cualitativo:

- Con la sintomatología se dio una mayor tendencia a favor de no concretar síntomas específicos, sino a hablar de un conjunto de signos o síntomas variados y/o sistémicos y a expresar sus distintos tipos de manifestaciones en grandes grupos (p. ej., respiratorios, neurológicos, etc.) y su curso clínico (síntomas persistentes, fluctuantes o de nueva aparición).

La duración/marco temporal: -La mayoría de los informantes estuvo de acuerdo en que las manifestaciones y síntomas debían tener una duración mínima de 3 meses (12 semanas) posteriores a la infección aguda de COVID-19 para considerarse COVID persistente. En muchos casos esta elección se justificó por ser el marco temporal ya establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), pero también por considerarse el tiempo mínimo necesario para descartar otras patologías y respetar un periodo de convalecencia.

Funcionalidad e impacto en la actividad diaria: -Se destacó la inclusión de la alteración funcional en diversos ámbitos de la vida de los pacientes (actividad diaria, familiar, laboral, y social), así como la afectación en su calidad de vida y la necesidad de incluir estos elementos en la definición operativa de la COVID persistente. También se expresó la necesidad de hacer referencia que impide el retorno al estado de salud habitual previo a la infección, en especial en los casos de mayor afectación funcional.

Referencia a un diagnóstico de laboratorio: -Se dieron dos posicionamientos sobre el proceso diagnóstico: por un lado, la infección por SARS-Cov-2 debía estar confirmada por una prueba de laboratorio clínico, para garantizar y documentar el episodio agudo, y por otro lado, la historia clínica del paciente debía recoger que había habido una infección probable y/o confirmada de COVID-19 (siguiendo la definición de la OMS) para no dejar fuera a los pacientes que se infectaron en la primera ola y que no tuvieron opción de ser diagnosticados con una prueba de laboratorio por su inexistencia o falta de disponibilidad.

Descartar síntomas atribuidos a otras causas: -Entre las definiciones propuestas también estuvo muy presente la referencia a que la sintomatología no sea atribuible o explicable por otras causas, en especial para no confundir y diferenciarla bien de otras patologías con sintomatología similar o de comorbilidades previas.

4.2. Nomenclaturas y definiciones

Resultados del subestudio cualitativo con informantes clave

La nomenclatura de COVID persistente o LONG COVID fue la que más menciones recibió por parte de los informantes en el subestudio cualitativo (Figura 2), en especial entre los profesio-

Figura 2: Nube de conceptos de la nomenclatura en los cuestionarios semiestructurados cualitativos (n=72 informantes)



nales de la salud del ámbito de la atención primaria, los representantes del ámbito académico y de la investigación, así como de los representantes de asociaciones de pacientes (48 de 72 participantes). Por otra parte, el síndrome POST-COVID fue la nomenclatura mencionada por el resto de profesionales de la salud (n=10), que representan a una minoría de especialistas del ámbito hospitalario. Aunque se identificó un posicionamiento a favor del término COVID persistente, se describieron una variedad de terminologías. Una cuestión destacada que aporta el estudio cualitativo es la descripción de los argumentos a favor y en contra de las diferentes variantes terminológicas que ayudan a entender el fenómeno en estudio y sus corrientes. Los diferentes posicionamientos a favor o en contra de diferentes variantes terminológicas se sintetizan en las figuras 3a y 3b.

Los principales motivos a favor de la nomenclatura de COVID persistente residen en el refuerzo del concepto de *persistencia* y los argumentos de que: a) los síntomas perduran en el tiempo después de la infección aguda, b) los pacientes no se han recuperado, ya que los síntomas persisten, y c) que ya existen publicaciones que hablan de la persistencia del virus. Los argumentos en contra de esta terminología mencionados por los informantes en el estudio cualitativo son, entre otros, la falta de conocimiento o evidencia que permita hablar de la persistencia del virus. Los principales motivos a favor de la nomenclatura de LONG COVID residen en el significado de persistencia, pero también, y sobre todo, por haber sido un término que nace de los pacientes y de su reivindicación de visibilización y reconocimiento, además de su uso en el ámbito internacional.

En relación a los demás conceptos, los principales motivos a favor de la nomenclatura de síndrome POST-COVID (o síntomas post-COVID) son: a) la falta de conocimiento (no existe evidencia aún sobre la persistencia de los síntomas por el virus), b) que se trata de la nomenclatura

utilizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), c) que ya existen referencias a otros virus que también provocan síndromes postvíricos y d) que se ha mencionado en algún caso que el uso del término persistente puede tener consecuencias negativas en el paciente (iatrogenia). En contra de la nomenclatura de síndrome POST-COVID se posicionan principalmente los profesionales del ámbito de la medicina familiar y comunitaria, así como la representación de pacientes expertos participantes en el estudio cualitativo, dado que su uso niega la persistencia del virus porque el prefijo post- implica que ha desaparecido algo previo. Por otra parte, consideran que POST-COVID podría referirse a una secuela que sí implicaría haber superado la enfermedad y, por tanto, a otro perfil de pacientes que, en algunos casos de informantes, especifican como un paciente con una COVID-19 aguda grave que ha estado ingresado en la UCI y que posteriormente tiene secuelas.

Figura 3a: Posicionamiento a favor y en contra de la terminología más utilizada: COVID persistente y LONG COVID (n=71 informantes, cuestionarios semiestructurados)

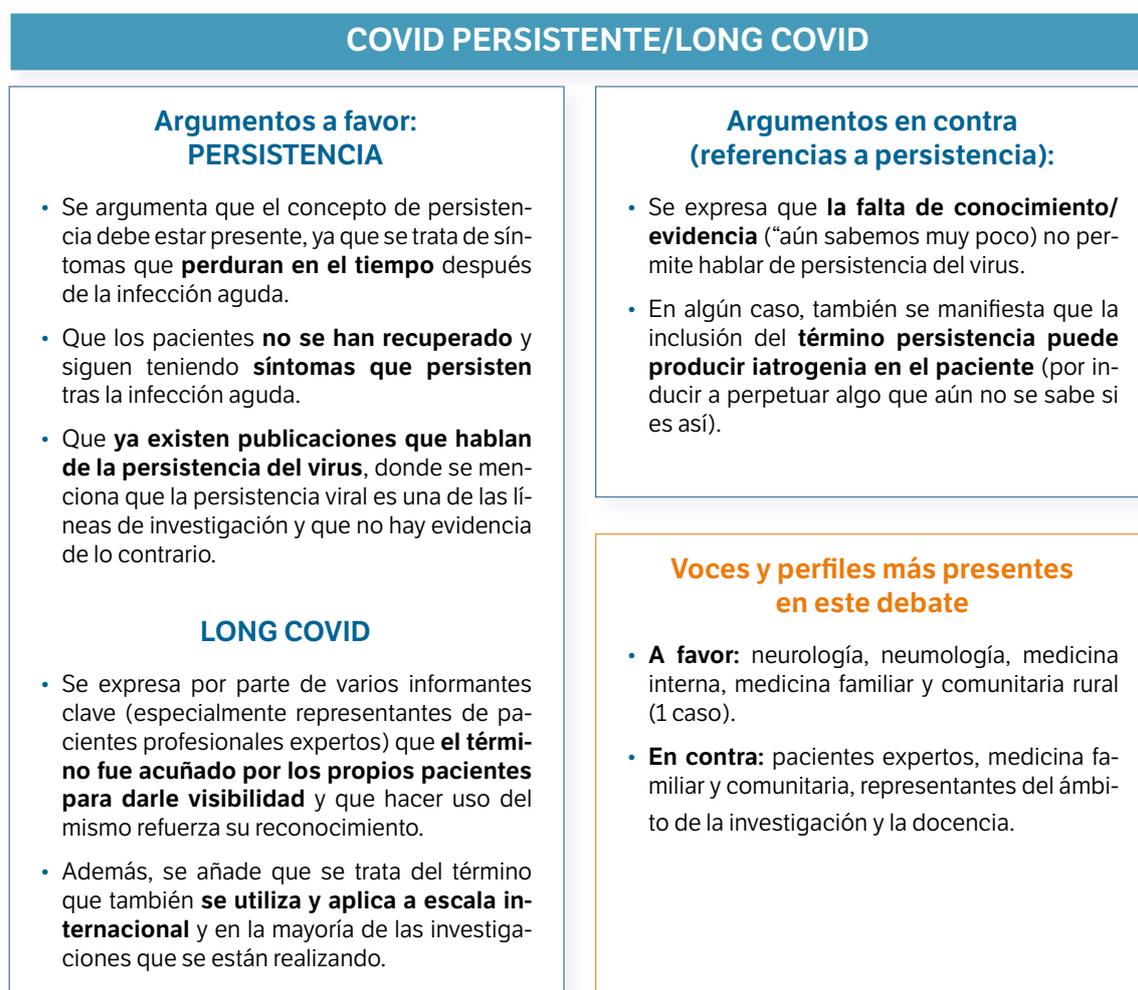
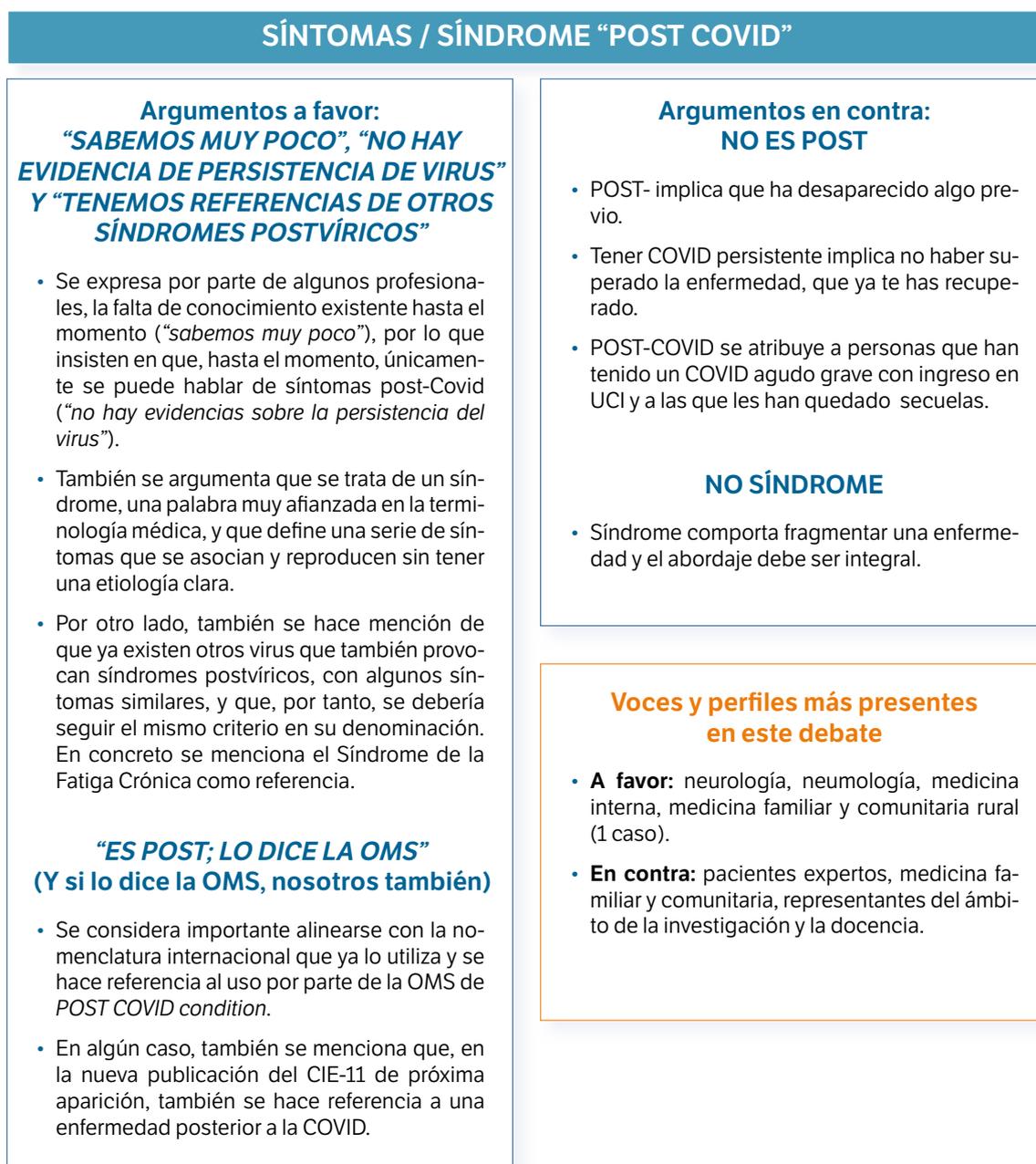


Figura 3b: Posicionamiento a favor y en contra de la terminología más utilizada: síntomas o síndrome POST-COVID (n=71 informantes, cuestionarios semiestructurados)



Resultados del subestudio de la revisión de alcance

En la revisión de alcance de la literatura, se incluyeron 71 documentos, de los cuales 43 eran revisiones de la literatura (Anexo 2). La mayor parte contenía información sobre la sintomatología de la COVID-19 en diferentes momentos tras la infección aguda por el virus SARS-CoV-2.

En la literatura publicada, la nomenclatura para referirse al concepto de COVID persistente es variable, aunque la mayoría de documentos la asocian a un fenómeno común (la sintomatología que persiste tras la infección aguda por el virus SARS-CoV-2). También se observó que muchos documentos toman como referencia definiciones ya aceptadas en la comunidad científica y académica en un número limitado de documentos (en muchos casos, y principalmente, de la

guía de actuación del organismo público del Departamento de Salud británico *National Institute for Health and Care Excellence*; Callard 2021, Datta 2020, Greenhalgh 2020, NICE, SIGN, RCGP 2021). Las publicaciones científicas recopiladas se han referido a este fenómeno con términos como COVID persistente (el más extendido en nuestro entorno) u otros relacionados con el momento inmediato posterior a la infección aguda (*postacute COVID*, *postacute sequelae of COVID-19* (PASC) o *post COVID-19*, en su voz inglesa) o con una etapa posterior (*Long COVID*). Si bien estas definiciones cumplen una función operativa porque permiten delimitar el fenómeno de interés, no se han formulado siguiendo un proceso de consenso sistemático y amplio como el propuesto por la OMS a finales de 2021, donde se propone el concepto de síntomas post-COVID-19 (Soriano 2021).

Los documentos referentes incluidos en la revisión de alcance proponen definiciones con diferentes marcos temporales (Figura 4). Una de las primeras definiciones de este concepto se formuló en un documento que ofrecía directrices para su abordaje en el contexto de la atención primaria (Greenhalgh 2020). En el momento en que se publicó, se reconocía que no existían definiciones acordadas para la COVID persistente y proponía diferenciar entre i) COVID-19 tras la fase aguda de la enfermedad (*postacute COVID-19*) para todas aquellas manifestaciones y síntomas que se extienden hasta las tres semanas del inicio de la sintomatología y ii) COVID-19 crónica (*chronic COVID-19*), en la que la sintomatología se extiende más allá de las 12 semanas.

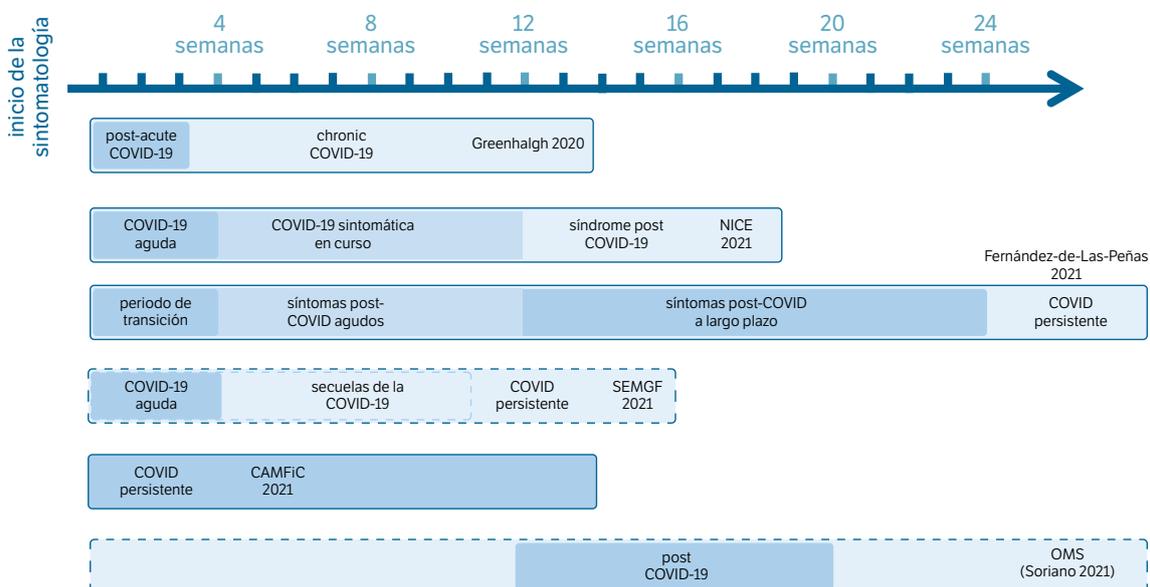
En la guía de la práctica clínica intercolegial de NICE, SIGN y el RCGP (NICE, SIGN, RCGP 2021, Shah 2021), se ofrece una definición operativa para el síndrome post-COVID-19: signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con la COVID-19, presentes durante más de 12 semanas y que no son atribuibles a un diagnóstico alternativo. Hasta el momento, la OMS ha ofrecido la definición del concepto que se ha desarrollado con un consenso mayor y más riguroso a partir de un estudio Delphi (Soriano 2021). Este documento define al paciente post-COVID como aquella persona con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 probable o confirmada, con una manifestación que se produce generalmente 3 meses después del inicio de la COVID-19 y cuya sintomatología dura al menos 2 meses, sin que pueda explicarse con un diagnóstico alternativo.

Otro grupo de investigación español elaboró una clasificación integrativa de la sintomatología post-COVID-19 (Fernández-de-Las-Peñas 2021), de acuerdo con una cronología según la cual: i) en un periodo de transición se manifiestan síntomas potencialmente asociados a la infección aguda tras 4 a 5 semanas del diagnóstico, ii) los síntomas post-COVID agudos aparecen entre 5 y 12 semanas tras el diagnóstico de la infección aguda, iii) los síntomas post-COVID a largo plazo aparecen entre 12 y 24 semanas tras el diagnóstico de la infección aguda y, finalmente, iv) los síntomas de la COVID persistente aparecen a partir de las 24 semanas tras el diagnóstico de la infección aguda.

Una guía clínica multisociedad liderada por la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG, 2021) ofrece una definición operativa para interpretar el fenómeno de acuerdo con la cronología en la que se manifiesta la sintomatología: i) el COVID-19 agudo se manifiesta

con síntomas que aparecen hasta las cuatro semanas posteriores al contagio, ii) las secuelas de la COVID-19 (o conocidas con frecuencia como post-COVID-19) aparecen cuando existe un antecedente de afectación grave de la enfermedad en la fase aguda, que ha requerido frecuentemente de un ingreso en el hospital, y se manifiesta en forma de síntomas derivados de las secuelas del daño estructural por las complicaciones sufridas y, finalmente, iii) la COVID-19 persistente (o *Long COVID*) se define como un complejo sintomático multiorgánico que afecta a las personas que sufrieron COVID-19 (con o sin confirmación diagnóstica de laboratorio) y en quienes persiste la sintomatología pasadas 4 e incluso 12 semanas. La sintomatología es fluctuante, puede manifestarse en forma de brotes, y no se atribuye a una enfermedad subyacente alternativa.

Figura 4. Duración de los síntomas y manifestaciones clínicas de la COVID persistente en algunos de los documentos referentes incluidos en la revisión de alcance de la literatura.



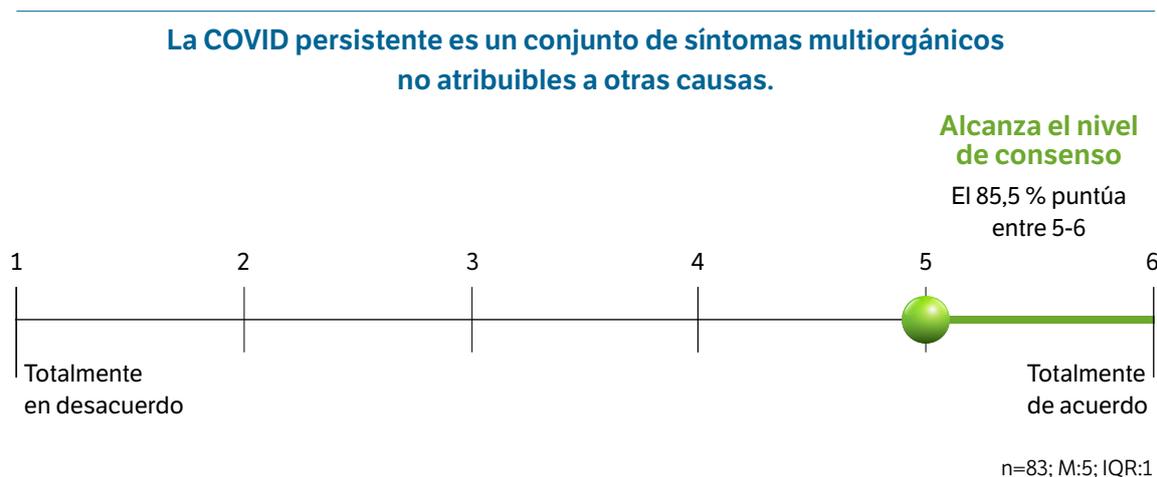
Resultados del subestudio de consenso cuantitativo: Smart Delphi

En la primera ola de consenso participaron entre 96 y 71 informantes que votaron algunos enunciados o los 67, respectivamente, en el Smart Delphi CIBERPOSTCOVID. Se propusieron 4 enunciados para valorar el nivel de acuerdo con las terminologías COVID persistente, “*Long COVID*”, “síndrome PostCOVID” o “síntomas PostCOVID”. No se llegó al nivel de consenso cuantitativo previamente definido en ninguna de estas nomenclaturas. La nomenclatura que presentó un mayor grado de acuerdo fue COVID persistente, puntuada entre 5 y 6 por un 53,1 % de los participantes (media: 4,38, DE: 1,5, IQR: 2).

En la primera ola de consenso del Smart Delphi CIBERPOSTCOVID, los participantes mostraron su acuerdo con los siguientes aspectos de la definición conceptual de COVID persistente:

- La COVID persistente es un conjunto de síntomas que persisten tras la infección aguda de COVID-19 [el 84,3 % de los participantes puntúa entre 5 y 6 (n=95), IQR: 1, media: 4,9 y DE: 1,1].
- Las manifestaciones y síntomas clínicos de COVID persistente fluctúan durante un período de tiempo tras la infección aguda de COVID-19 [el 84,5 % de los participantes puntúa entre 5 y 6 (n=84), IQR: 1, media: 5,1 y DE: 0,9].
- La COVID persistente es un conjunto de síntomas multiorgánicos no atribuibles a otras causas [el 85,5 % puntúa entre 5 y 6 (n=83), IQR: 1, media: 5,1 y DE: 1,05; Figura 5].
- Se considera COVID persistente cuando las manifestaciones y los síntomas clínicos están presentes como mínimo durante 3 meses (12 semanas) tras la infección aguda de COVID-19 [el 84,1 % puntúa entre 5 y 6 (n=83), IQR: 1, media: 5,1 y DE: 1,04].

Figura 5. Grado de acuerdo en torno a la definición de COVID persistente en la primera ola de consenso Smart Delphi CIBERPOSTCOVID

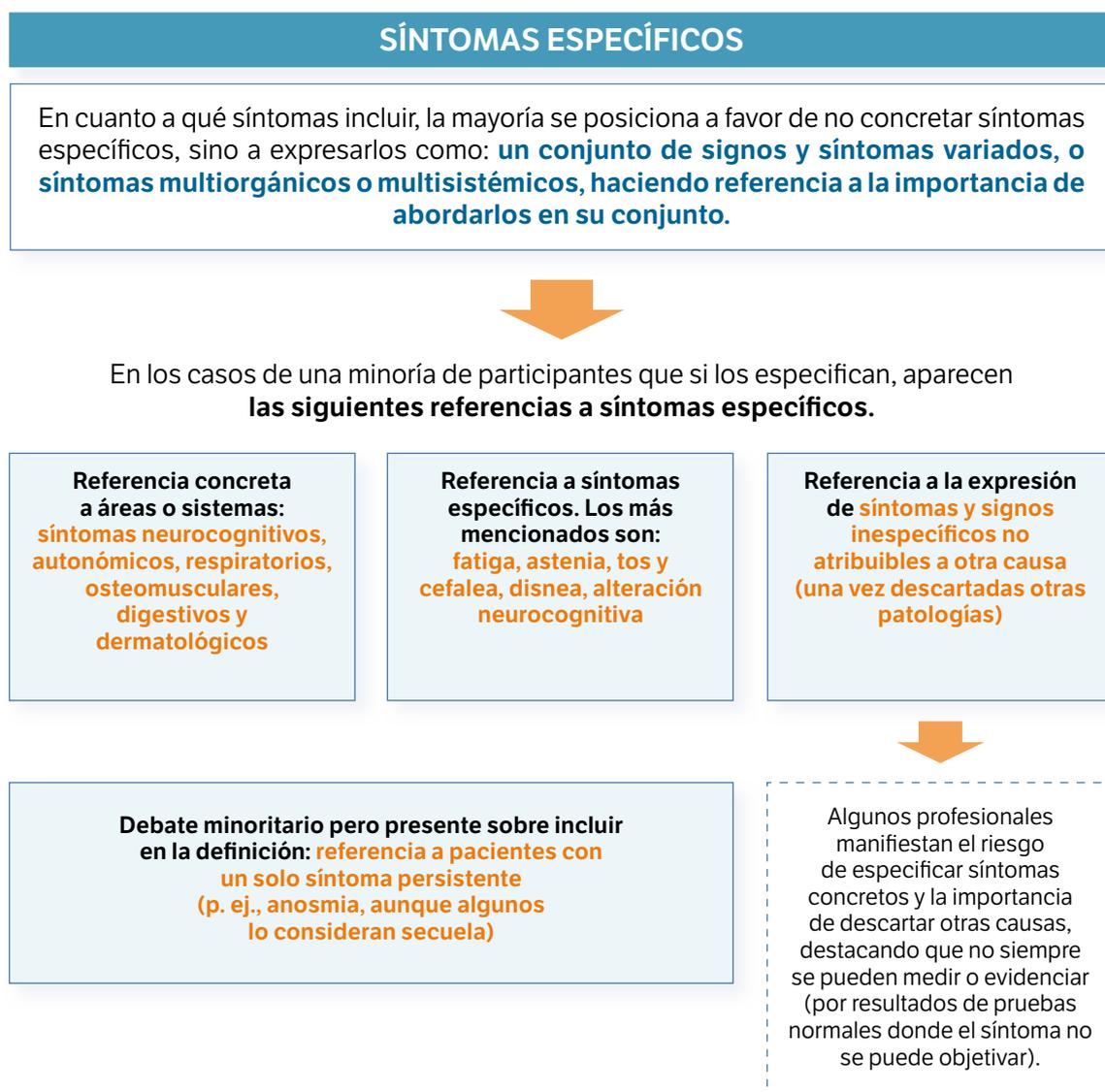


4.3. Manifestaciones y síntomas de COVID persistente

Resultados del subestudio cualitativo con informantes clave

Como se ha mencionado previamente, el debate generado en los 3 grupos de discusión (n=35 informantes clave) subrayó que, en la definición de la COVID persistente, no deberían concretarse síntomas específicos sino expresarse como un conjunto de manifestaciones, signos y síntomas variados o síntomas multiorgánicos o sistémicos, haciendo referencia a la importancia de abordarlos en su conjunto y describiendo en la definición operativa los grandes grupos de manifestaciones y síntomas de COVID persistente (Figura 6). Por este motivo, tanto en el Smart Delphi como en la definición operativa de la Figura 1, se incluyen las manifestaciones y sintomatología en grandes sistemas.

Figura 6: Posicionamiento sobre los síntomas específicos más frecuentes en la COVID persistente (n=35 informantes, grupos de discusión)



Resultados del subestudio de la revisión de alcance

El documento de consenso publicado por la OMS (Soriano 2021) describe una sintomatología que incluye fatiga, dificultad para respirar y disfunción cognitiva, aunque también otros tipos de manifestaciones y síntomas, con un impacto en el funcionamiento diario, sin que haya un número mínimo de síntomas que lo definan. Los síntomas pueden aparecer después de la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19 o persistir desde la enfermedad inicial. Los síntomas también pueden fluctuar o bien los pacientes pueden recaer con el tiempo. El panel reconoció que la población pediátrica podría requerir una definición específica.

Las estimaciones más rigurosas de la prevalencia de la sintomatología global que se manifiesta de manera persistente fueron extraídas de una serie de revisiones sistemáticas que incluyeron estudios existentes hasta el primer semestre de 2021 y donde se destacan:

- Entre las **manifestaciones sistémicas**, la fatiga es el síntoma que aparece como uno de los más frecuentes (entre el 31 % y el 58 % de las personas que manifiestan sintomatología persistente; Michelen 2021; López León 2021). Las personas que requirieron de un ingreso en el hospital durante la fase aguda de la enfermedad la manifiestan a largo plazo con más frecuencia (37 %) que aquellas que no ingresaron (24 %) (Michelen 2021). En otra revisión, se observa en una proporción mayor de personas a largo plazo (más de 12 semanas tras la fase aguda) (48 %) que a corto plazo (37 %) (Iqbal 2021). En este apartado también destacan síntomas como la falta de energía (Michelen 2021), el malestar generalizado o la sudoración (32 %, Michelen 2021, Groff 2021) y, con menor frecuencia, fiebre, mareos, temblores o un estado gripal.
- Entre los **síntomas neurológicos** destaca la cefalea, aunque con estimaciones muy dispersas (en un rango entre el 8 % y el 44 %; Groff 2021, Iqbal 2021, López León 2021). Entre estos síntomas también son muy comunes la distorsión tanto del gusto (entre el 11 % y el 23 %; Groff 2021, López León 2021) como del olfato (entre el 13 % y el 22,1 %; Groff 2021; Michelen 2021). Alrededor de un cuarto de los pacientes con sintomatología persistente refiere dificultades de concentración. La pérdida de memoria también se describe en todas las revisiones sistemáticas, aunque con estimaciones dispersas (entre el 16 % y el 18 %; López León 2021; Groff 2021; Michelen 2021).
- También es notable la proporción de personas que refieren **sintomatología psicológica**, fundamentalmente en forma de ansiedad (entre el 18 % y el 29 %; Michelen 2021; Groff 2021, Iqbal 2021) y depresión (entre el 15 % y el 20 %; Nasserie 2021; Groff 2021, Iqbal 2021), y aunque las alteraciones del sueño también se registraron de manera frecuente.
- En cuanto a la **sintomatología respiratoria y cardiopulmonar** más frecuente, se describe la disnea o la falta de aliento (en un rango de entre el 24 % y el 39 %; López León 2021; Iqbal 2021), que se manifiesta con más frecuencia en personas hospitalizadas durante la fase aguda de la COVID-19 (28 %). El dolor torácico y la tos fueron dos síntomas frecuentes identificados en este subgrupo. También destacan otros síntomas como la polipnea, necesidad de incremento en el requerimiento de oxígeno o palpitaciones.

Resultados del subestudio de consenso cuantitativo: Smart Delphi

En el Smart Delphi los grupos de manifestaciones y síntomas clínicos que alcanzaron el umbral de consenso fueron los siguientes: neurocognitivos, musculoesqueléticos, sistémicos, neurológicos o neuromusculares y psicológicos o psiquiátricos (Figura 7).

El enunciado relativo a las manifestaciones y síntomas respiratorios o cardiopulmonares no alcanzó el umbral de consenso predefinido, aunque se situó en el límite del mismo (el 68,8 % puntúa entre 5 y 6 y IQR de 2). A pesar de esto, se añadieron a la definición operativa propuesta de la COVID persistente por el acuerdo manifestado en la fase cualitativa y por ser conceptualmente relevante en la revisión de la evidencia científica consultada.

Figura 7. Manifestaciones y síntomas clínicos en torno a la COVID persistente que alcanzan el umbral o el límite de consenso en la primera ola de consenso –Smart Delphi.

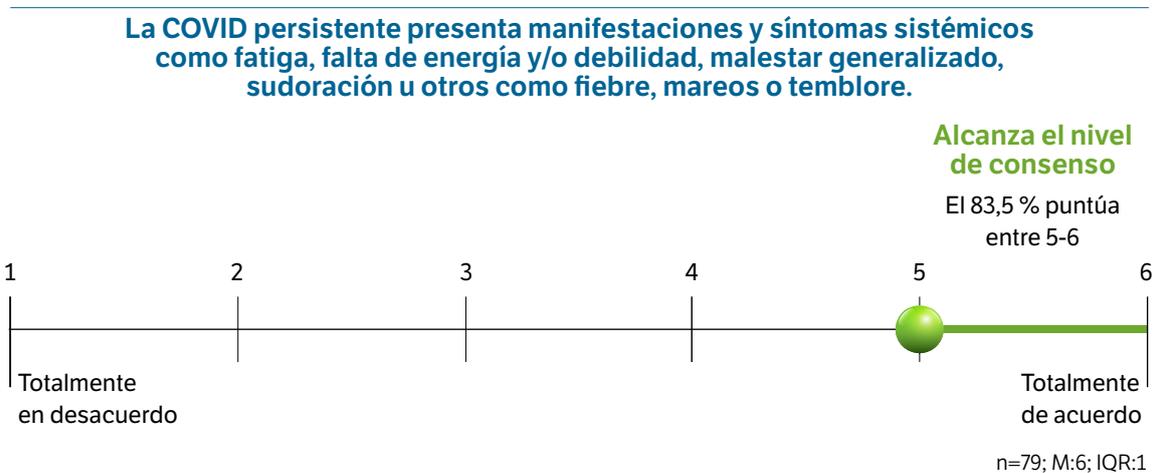
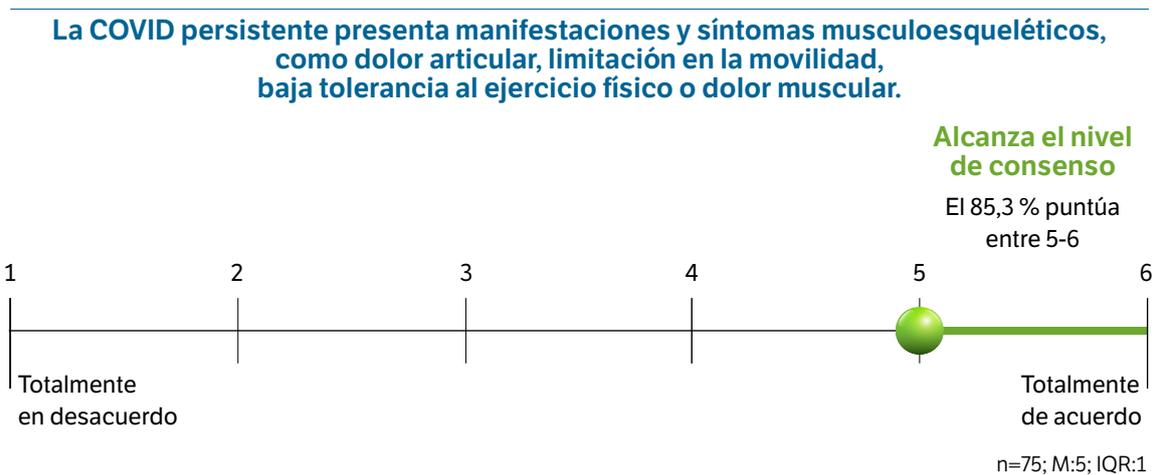
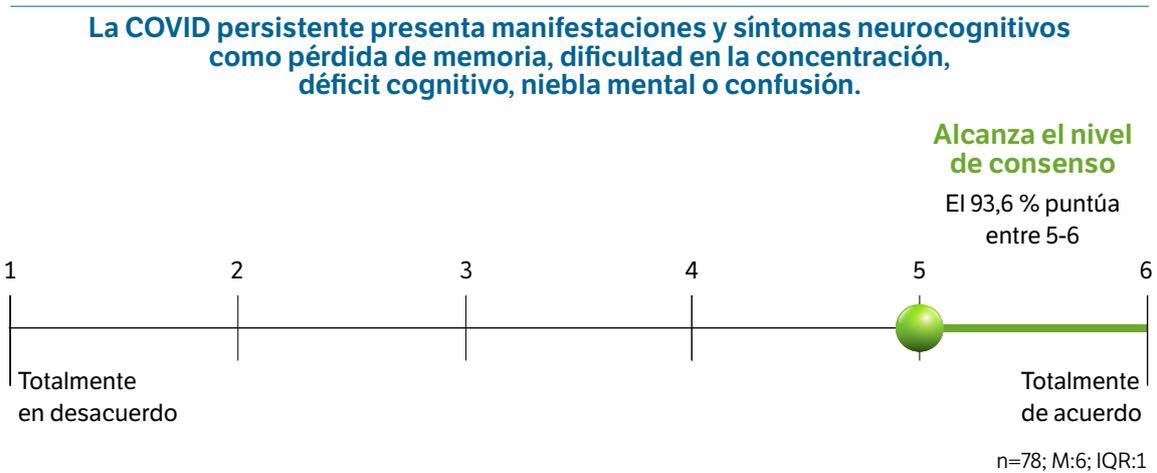
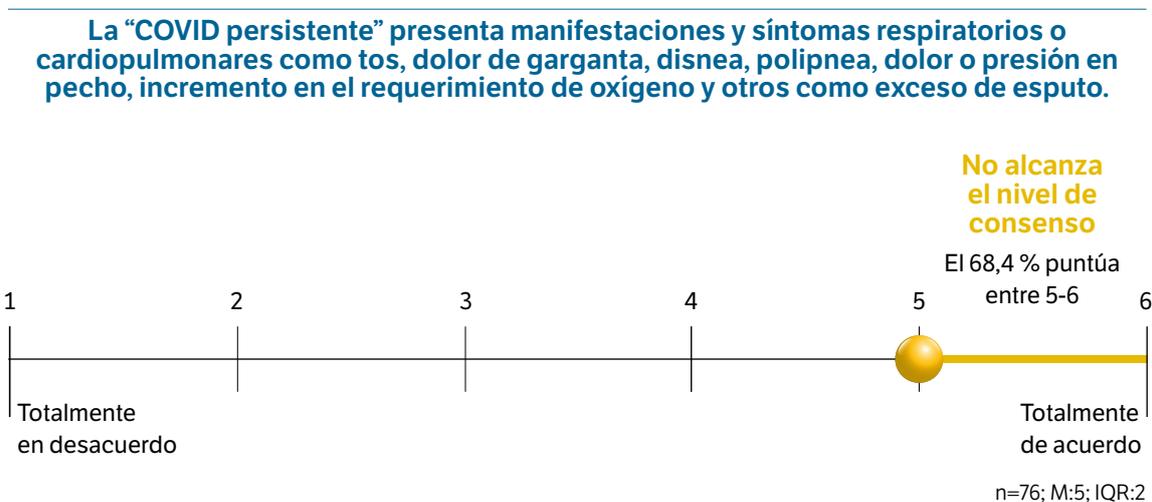
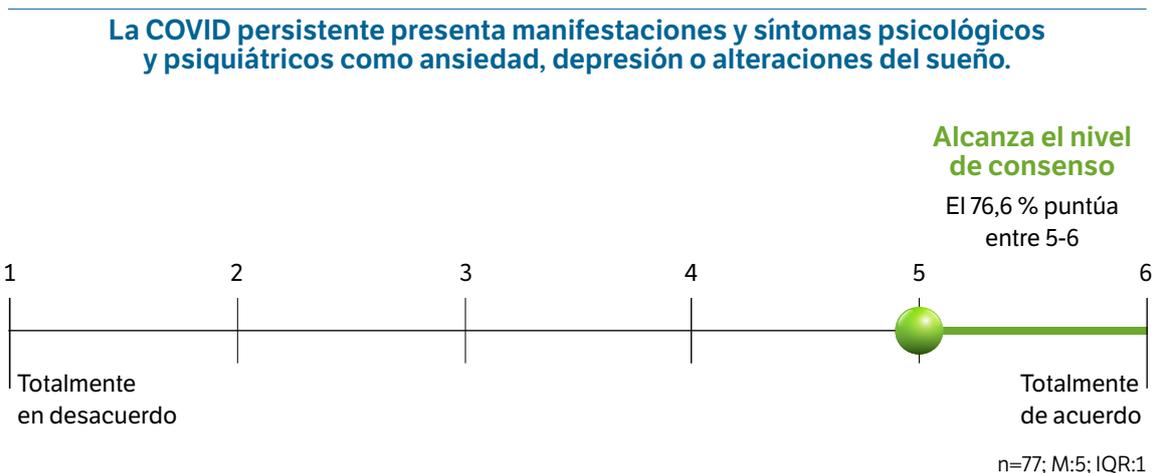
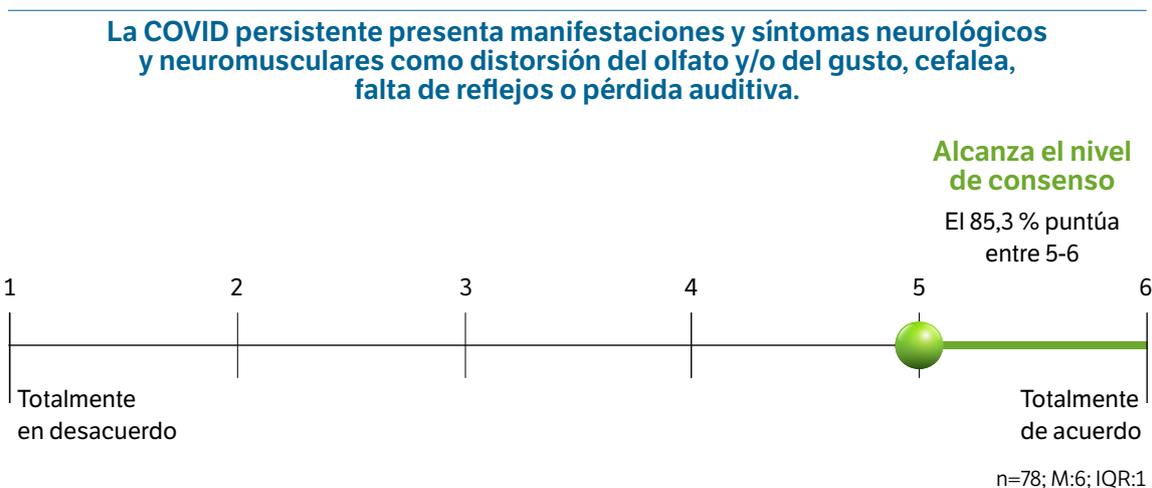


Figura 7 [continuación]. Manifestaciones y síntomas clínicos en torno a la COVID persistente que alcanzan el umbral o el límite de consenso en la primera ola –Smart Delphi.



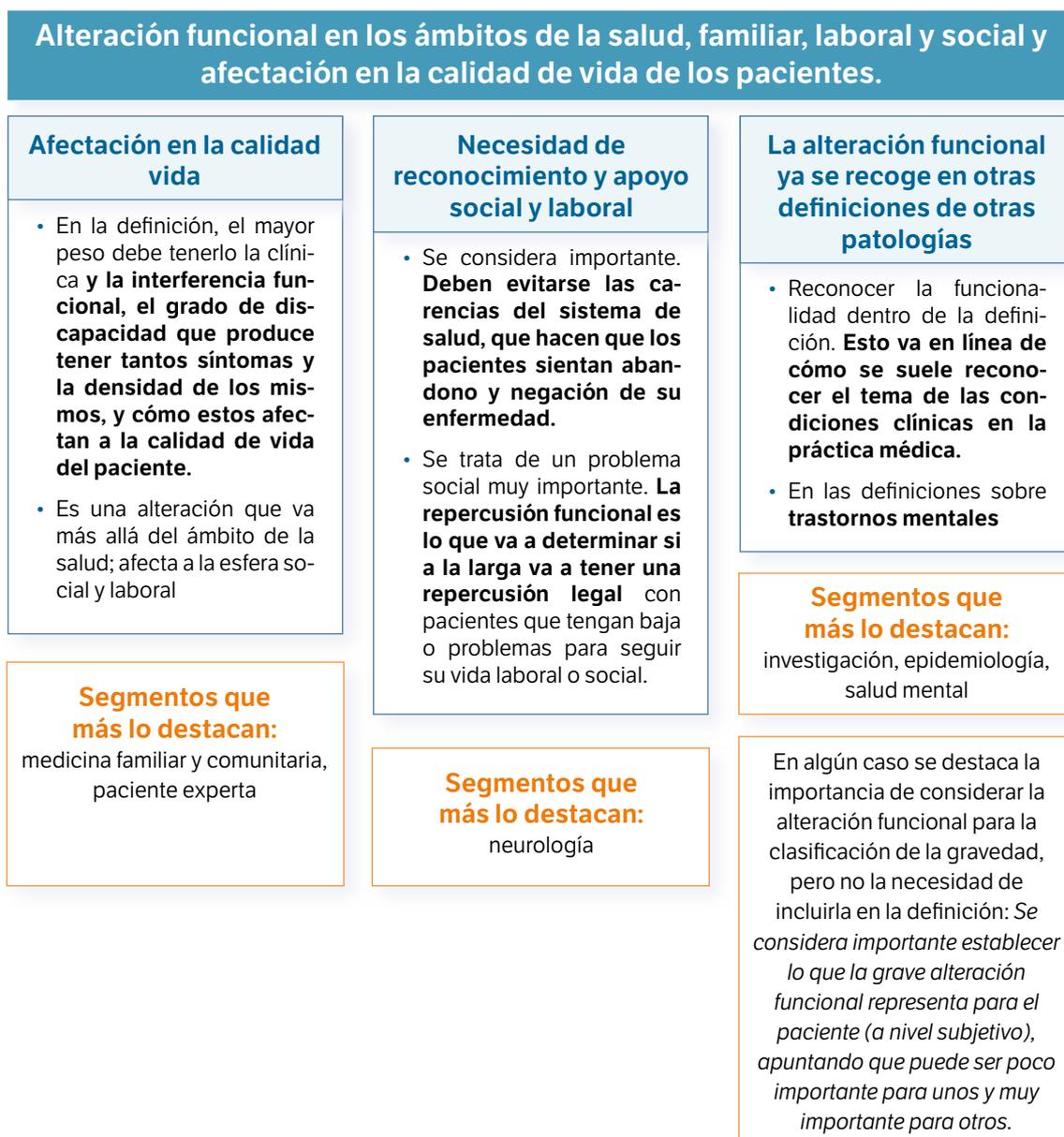
4.5. Impacto de la COVID persistente en la calidad de vida

Resultados del subestudio cualitativo con informantes clave

Los informantes de la fase cualitativa manifestaron la importancia de tener en cuenta el impacto de la COVID persistente en la calidad de vida del paciente. Se genera debate en torno a la cuestión por su importancia en la calidad de vida del paciente y sus repercusiones sociales: la mayoría se muestra a favor de su inclusión en la definición, y se destacan principalmente 3 motivos o argumentos (Figura 8):

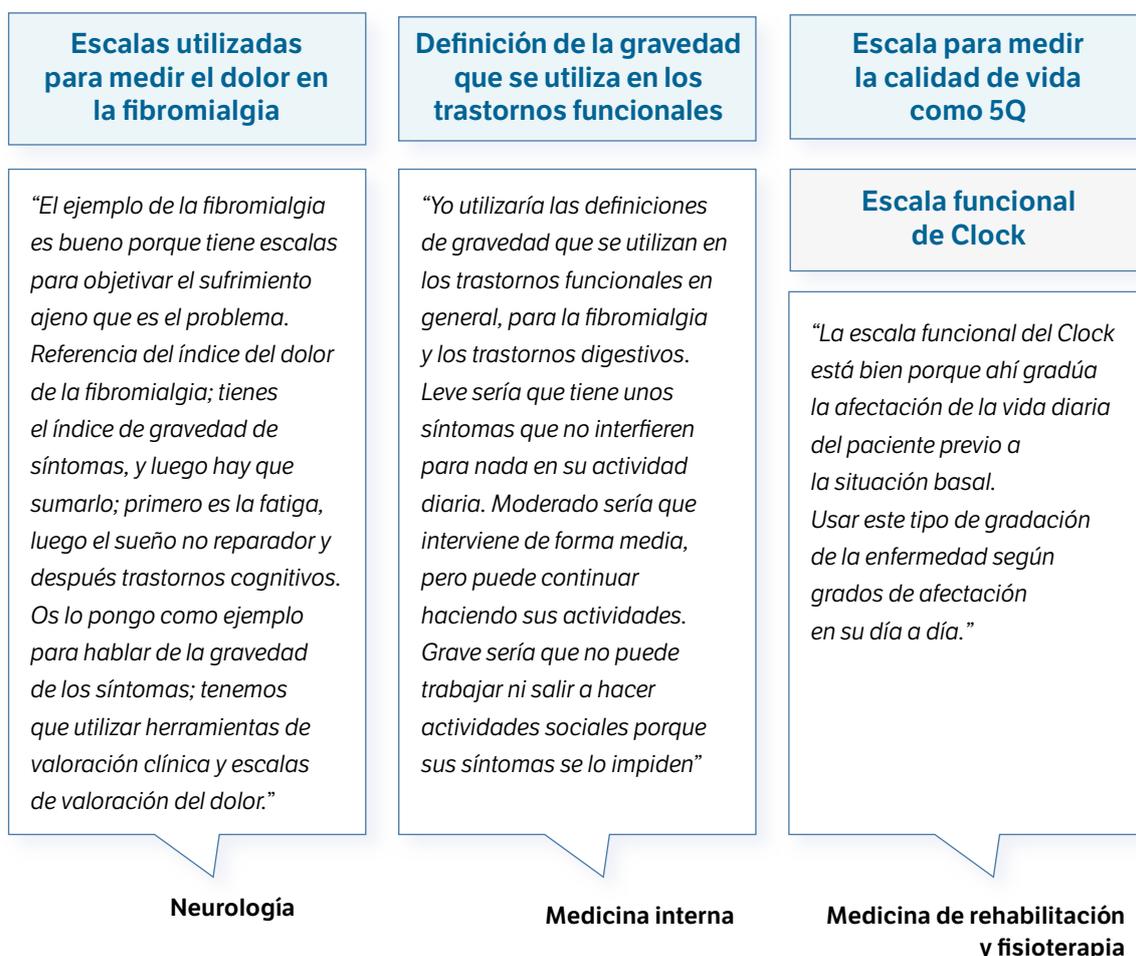
“La afectación importante en la calidad de vida de las personas es muy relevante, debe considerarse para su reconocimiento y respaldo a nivel social y laboral, y la alteración funcional también queda incluida en las definiciones de otras patologías.” Informante clave en el estudio cualitativo (cuestionario semiestructurado) CIBERPOSTCOVID.

Figura 8: Posicionamiento sobre el impacto en la calidad de vida, alteración funcional y limitación en la vida diaria (n=35 informantes, grupos de discusión).



En el debate sobre la clasificación de gravedad de la COVID persistente en los grupos de discusión (n=35), se especificó que no se sabe todavía cómo clasificar esta gravedad clínica, ya que no se conoce la etiología ni fisiopatología, pero sí que se pueden describir diferentes perfiles en función de la alteración funcional de los pacientes. En este sentido, se mencionó que no existe una escala específica validada para medir la alteración funcional provocada por la COVID persistente y que será necesario construirla y validarla. Mientras tanto, algunos profesionales propusieron tomar como referencia otras escalas de medición de la gravedad en otras patologías similares, así como la posibilidad de uso de escalas para medir el impacto en la calidad de vida (Figura 9).

Figura 9: Opinión y propuesta para medir la gravedad de la COVID persistente en base a otros ámbitos y clasificaciones (n=35 informantes, grupos de discusión).



Resultados del subestudio de la revisión de alcance

En la literatura se evidencia que la COVID persistente ha mostrado tener un impacto en la salud mental de las personas que sufren una sintomatología semanas después de la infección aguda de COVID-19. Diferentes documentos han estimado que entre un 14 % de personas manifiestan síntomas de salud mental pueden llegar a experimentar un malestar psicológico (Malick 2021, Khraisat 2021, Bourmistrova 2022). La alteración del sueño, la ansiedad, la sintomatología depresiva (Renaud-Charest 2021) e incluso el estrés postraumático son las manifestaciones que se recogen con mayor frecuencia. Al considerar solamente los estudios que describen un

diagnóstico de depresión clínicamente significativa y/o síntomas depresivos severos (criterios DSM-V, puntuación BDI-13 ≥ 9 , puntuación PHQ-9 > 14 o puntuación HADS-D > 10), la estimación de la prevalencia osciló entre el 3 % y el 12 % (Renaud-Charest 2021). La COVID persistente también ha mostrado un impacto sobre la calidad de vida de las personas, dado que hasta el 72 % muestran un deterioro funcional o reducción en al menos una dimensión de la calidad de vida en instrumentos validados como el EQ-5D-5L o el SF-36 (Ceban 2021; Malick 2021). Haber experimentado fatiga o haber sido ingresado en una UCI en la fase aguda de la enfermedad se han mostrado como factores predictores de un impacto en la calidad de vida.

Resultados del subestudio de consenso cuantitativo: Smart Delphi

La medición del impacto en diferentes dimensiones de la calidad de vida como consecuencia de la COVID persistente alcanzó el umbral de consenso en el Smart Delphi en los siguientes enunciados:

- La COVID persistente impacta en la calidad de vida relacionada con la salud de las personas que viven con este problema de salud [el 98,6 % puntúa entre 5 y 6 (n=72); media: 5,6 y DE: 0,56, IQR:1].
- La COVID persistente impacta en la función física de las personas que viven este problema de salud [el 97,2 % puntúa entre 5 y 6 (n=72); media: 5,6 y DE: 0,6, IQR: 1].
- La COVID persistente impacta en la función psicológica de las personas que viven este problema de salud [el 93,1 % puntúa entre 5 y 6 (n=72); media: 5,4 y DE: 0,95, IQR: 1].
- La COVID persistente limita la actividad diaria de las personas que viven este problema de salud [el 90,3 % puntúa entre 5 y 6 (n=72); media: 5,4 y DE: 0,8, IQR: 1].
- La COVID persistente impacta en la actividad laboral y puede llegar a producir bajas temporales [el 88,9 % puntúa entre 5 y 6 (n=72); media: 5,5 y DE: 0,9, IQR: 1].
- La COVID persistente limita la actividad familiar y social de las personas que viven este problema de salud [el 81,9 % puntúa entre 5 y 6 (n=72); media: 5,3 y DE: 0,9, IQR: 1].

4.6. Potenciales factores de riesgo y perfiles predisponentes

Resultados del subestudio cualitativo con informantes clave

Las opiniones sintetizadas de los informantes en la fase cualitativa indicaron que el factor de riesgo más mencionado es el perfil de mujer y, mayoritariamente, de mediana edad. El siguiente factor potencial de riesgo que apareció con más menciones es el de la influencia que puede tener el tipo de infección aguda de COVID-19 de los pacientes. En este sentido, emergen 2 posicionamientos:

- Los que opinan que haber pasado una infección aguda por COVID-19 grave/con ingreso hospitalario o en UCI podría ser un factor de riesgo potencial para desarrollar posteriormente un síndrome o síntomas post-COVID (voces más representativas de especialistas clínicos de atención hospitalaria).
- Los que opinan que haber pasado una infección por COVID-19 leve o incluso asintomática podría ser un factor de riesgo potencial para desarrollar posteriormente COVID persistente (expresado por algunas voces representativas de profesionales del ámbito de la medicina familiar y comunitaria y de pacientes expertos).

También fueron relevantes, entre los profesionales consultados, diferentes denominaciones para referirse a potenciales factores como los antecedentes y/o alteraciones del sistema inmunitario del paciente y/o patologías asociadas. Entre las referencias y denominaciones que se mencionaron están: antecedentes de enfermedades autoinmunitarias/fibromialgia, sistema inmunitario que se comporta de forma diferente, antecedentes de otros síndromes relacionados con la sensibilización central, enfermedad inmunomediada, inmunodepresión, probablemente factores genéticos e inmunitarios de base, cambios hormonales e inmunidad, fatiga y dolores previos provenientes de fibromialgia y fatiga crónica.

Entre los factores potenciales de riesgo mencionados también apareció de forma significativa la referencia a los pacientes con comorbilidades previas y, de manera más minoritaria pero también presente, la infección durante la primera ola epidémica.

Se destacaron también consideraciones sobre la población pediátrica entre los pediatras consultados, quienes mencionaron entre los potenciales factores predisponentes el asma, la adolescencia, el sexo femenino y la existencia de algún familiar con COVID persistente.

Para finalizar, también hay quienes consideraron que aún es pronto para definir factores potenciales de riesgo por falta de conocimiento y evidencia científica al respecto.

Resultados del subestudio de la revisión de alcance

La información sobre los factores potenciales de riesgo para desarrollar COVID persistente en los documentos de interés de la revisión de alcance fue escasa. Como predictores de la sintomatología persistente (Michelen 2021, Ceban 2021, Igbal 2021), se destacaron fundamentalmente el sexo femenino, la edad, la presencia de comorbilidades o haber sido hospitalizado y/o ingresado en una UCI en la fase aguda de la infección de COVID-19. De manera más inconsistente, en algunos estudios se ha manifestado la presencia de determinados síntomas (como la fatiga o la disnea) en la fase aguda como un predictor de sintomatología persistente.

De hecho, los documentos incluidos en la revisión de la literatura han recogido pocos datos sobre las comorbilidades previas en las personas con COVID-19 que manifestaron una sintomatología persistente, aunque la hipertensión arterial, la obesidad y la diabetes son las que aparecen de manera más frecuente. En Michelen 2021, la mayoría de los estudios incluidos en la revisión (85 %) describieron comorbilidades de los participantes, siendo las más comunes la hipertensión y la diabetes. Por su parte, en Nasserie 2021, la comorbilidad más frecuente en-

tre los participantes de los estudios incluidos fue la hipertensión (el 35 % de los participantes de media, rango intercuartílico- IQ 21,8 % a 41,0 %) y la diabetes (el 16,6 %, rango IQ 10,0 % a 23,0 %). Casi la mitad de los pacientes incluidos en los estudios que proporcionaron datos sobre la prevalencia de la sintomatología persistente presentaba al menos un antecedente patológico (uno: 26,3 %; dos: 17,6 %; \geq tres: 25,6 %; Fernández de las Peñas 2021).

En términos generales, la revisión de Fernández de las Peñas 2021 destacó que las comorbilidades preexistentes eran más prevalentes entre los pacientes que habían requerido de una hospitalización en la fase aguda de la enfermedad. Estos resultados fueron consistentes en la revisión de estos mismos autores que se centró en la prevalencia del dolor en la que, en general, la hipertensión (el 23,8 %, IC 95 % del 17,6 % al 31,2 %) y la obesidad (el 22,2 %, IC 95 % del 13,7 % al 34,0 %) fueron las comorbilidades más prevalentes. También, las comorbilidades preexistentes fueron, en general, más frecuentes entre los pacientes que habían sido hospitalizados durante la fase aguda de la enfermedad. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (en comparación con las personas que no habían sido hospitalizadas) para la obesidad, la hipertensión, la diabetes y las enfermedades cardíacas y renales.

Resultados del subestudio de consenso cuantitativo: Smart Delphi

En la primera ola de consenso de Smart Delphi, se alcanzó el umbral de acuerdo en el enunciado que formula que no existe evidencia científica suficiente para establecer cuáles son los factores que predisponen a desarrollar la COVID persistente [el 74,6 % puntúan entre 5 y 6 (n=71), media: 4,8 y DE: 1,5; IQR:1]. Ninguno de los factores de riesgo/predisponentes de COVID persistente propuestos en el Smart Delphi CIBERPOSTCOVID alcanzó el umbral de acuerdo predefinido (Figura 10). Se considera importante tenerlos en cuenta para futuras investigaciones dada su presencia en el estudio cualitativo y/o en la revisión de alcance y así se ha propuesto en las consideraciones sobre líneas y factores de investigación futura descritos en la definición operativa de la Figura 1.

Figura 10. Ejemplos de factores de riesgo/predisponentes de la COVID persistente valorados que no alcanzan el umbral de consenso en la primera ola –Smart Delphi CIBERPOSTCOVID.

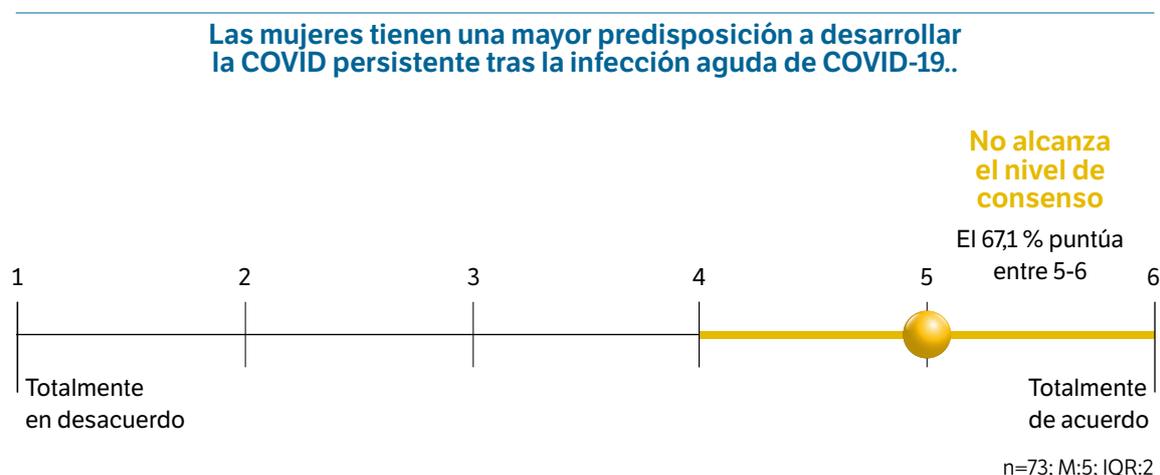
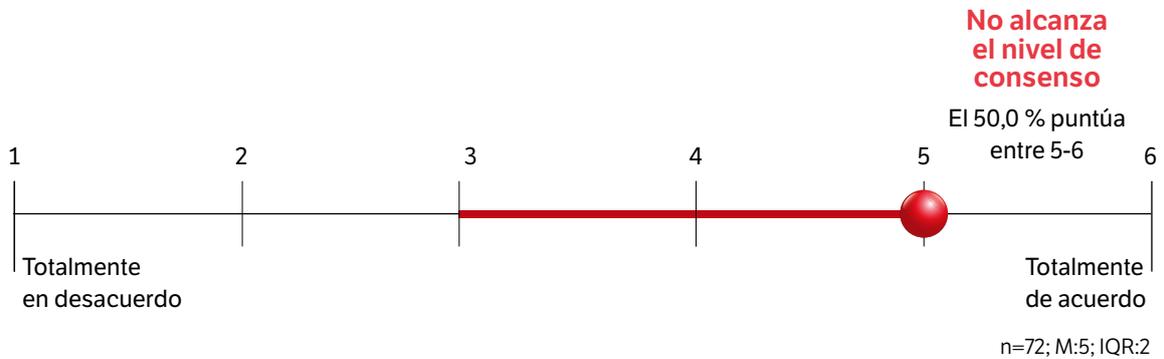
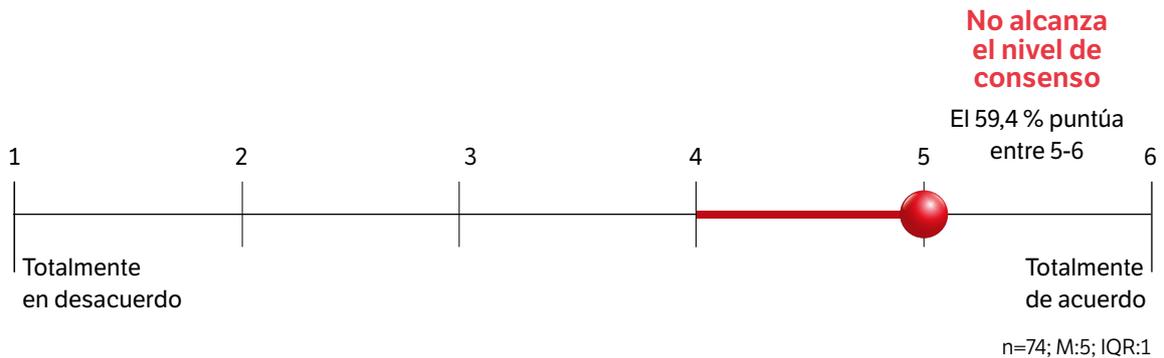


Figura 10 [continuación]. Ejemplos de factores de riesgo/predisponentes de la COVID persistente valorados que no alcanzan el umbral de consenso en la primera ola –Smart Delphi CIBER-POSTCOVID.

Las personas de mediana edad tienen una mayor predisposición a desarrollar la COVID persistente tras la infección aguda de COVID-19.



Las personas infectadas por SARS-Cov-2 durante la primera ola (2020) tienen una mayor predisposición a desarrollar la COVID persistente.



Las personas infectadas por SARS-Cov-2 con ingreso hospitalario por este problema de salud tienen una mayor predisposición a desarrollar la COVID persistente.

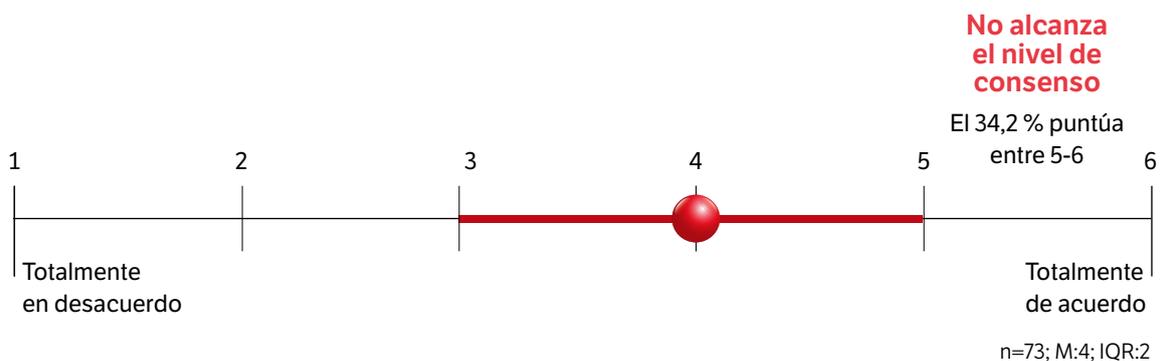
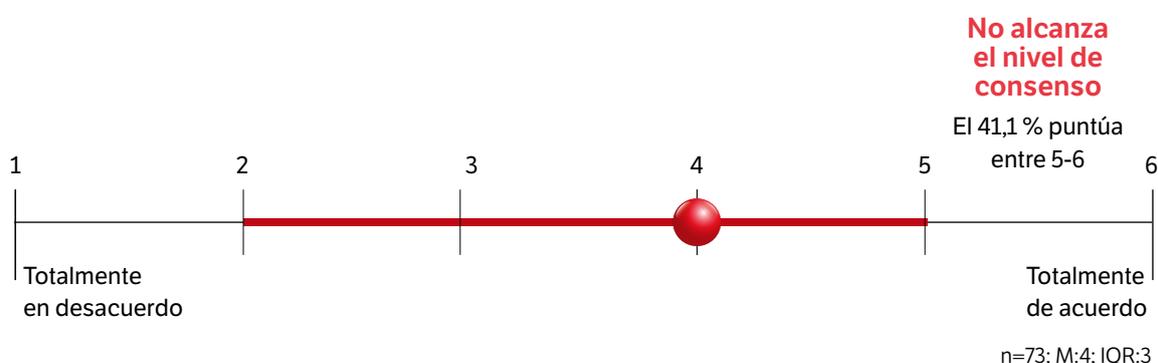
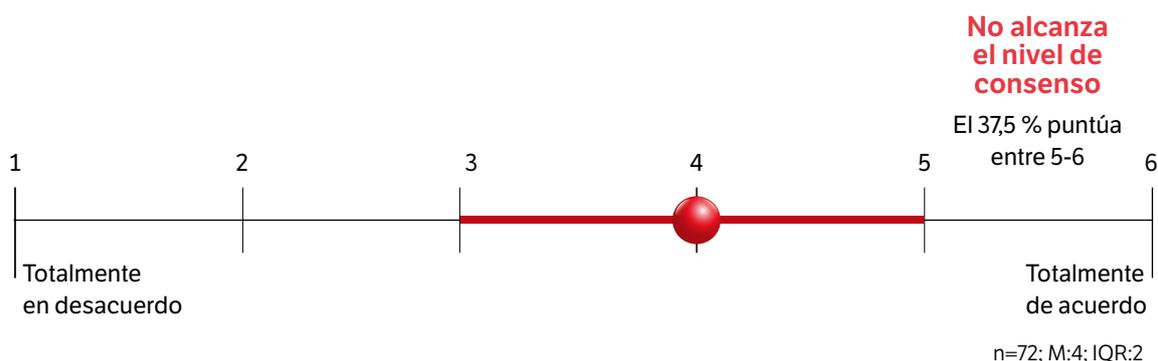


Figura 10 [continuación]. Ejemplos de factores de riesgo/predisponentes de la COVID persistente valorados que no alcanzan el umbral de consenso en la primera ola –Smart Delphi CIBER-POSTCOVID.

Las personas infectadas por SARS-Cov-2 con ingreso hospitalario en la UCI por este problema de salud tienen una mayor predisposición a desarrollar la COVID persistente.



Las personas con alteraciones en el sistema inmunitario tienen una mayor predisposición a desarrollar la COVID persistente tras la infección aguda de COVID-19.

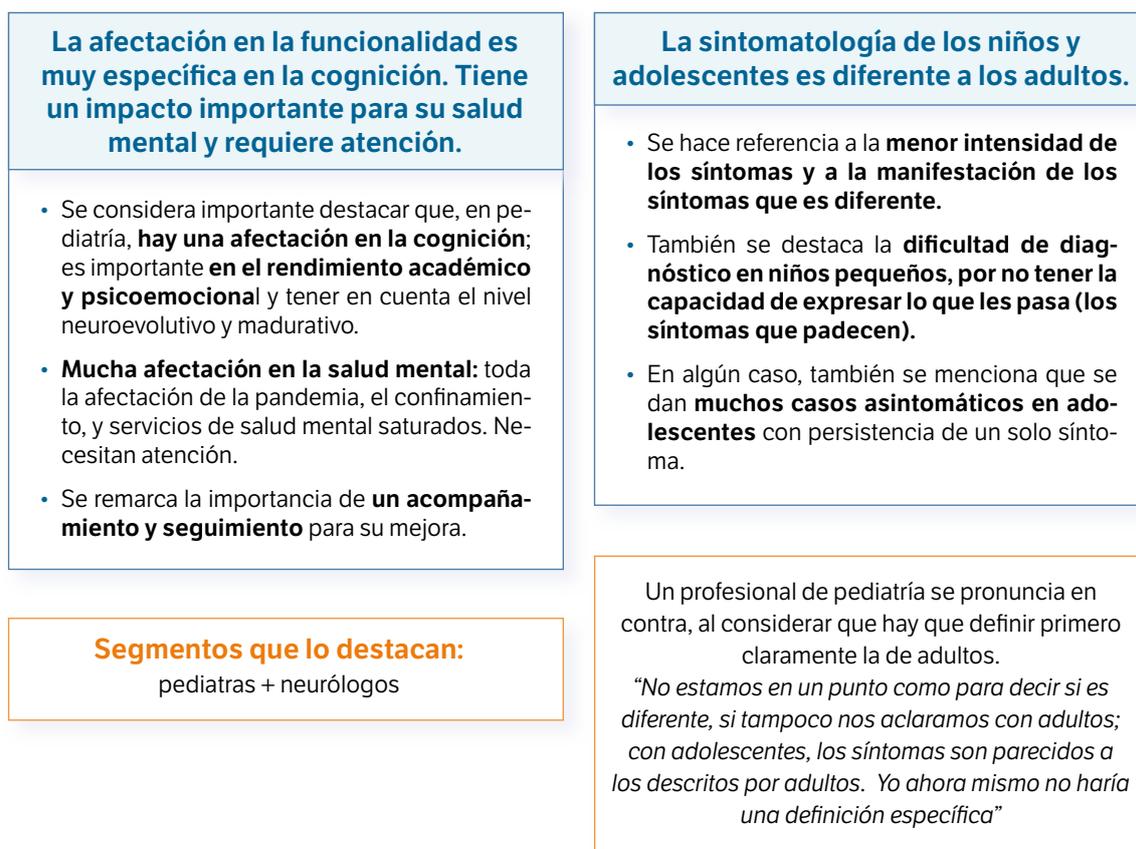


4.7. Definición de COVID persistente en la población pediátrica

Resultados del subestudio cualitativo con informantes clave

En el debate grupal de la fase cualitativa en torno a la necesidad de una definición de COVID persistente en el ámbito pediátrico, se pronunciaron principalmente las voces representantes de pediatría, de neurología y de pacientes expertos. Se subrayó una afectación específica en el área de la cognición, pero también una manifestación de síntomas diferentes y de menor intensidad, más infradiagnóstico por la dificultad de los niños de expresar los síntomas y la persistencia de un solo síntoma (Figura 11).

Figura 11: Posicionamiento sobre una definición de COVID persistente en la población pediátrica. (n=35 informantes, 3 grupos de discusión)



Resultados del subestudio de la revisión de alcance

En el momento de llevar a cabo la revisión de alcance de la literatura se disponía de poca información de interés aplicable a la población pediátrica. La Societat Catalana de Pediatria, entre otras iniciativas de referencia que desarrolla un protocolo de actuación para unificar criterios, acepta la definición de NICE y añade una breve especificación para la franja etaria de su población diana: menor de 18 años diagnosticado de COVID-19 (con o sin confirmación microbiológica) que, a las 12 semanas de infección, sigue presentando síntomas, sin recuperar su estado de salud previo (*Societat Catalana de Pediatria, 2021*).

Una revisión de la literatura (Zimmermann 2021) recogió los datos de 5 estudios basados en datos de pacientes que mostraron que la sintomatología persistente era más frecuente en la **población pediátrica** que había sufrido COVID-19 en comparación con la población control tras 12 semanas de seguimiento. En este estudio, la sintomatología fue variada y heterogénea, siendo la más frecuente la fatiga (39 %), la cefalea (23 %), la disnea (23 %), la distorsión del olfato (14 %) y el mareo (14 %). En el resto de estudios, la prevalencia de sintomatología osciló entre un 4 % y 66 % de las personas que participaron, tal como muestra la Tabla 2.

Tabla 2. Manifestaciones y síntomas más descritos en población pediátrica en la revisión de Zimmerman et al. (2021)

 SISTÉMICOS	 NEUROLÓGICOS Y NEUROMUSCULARES	 NEUROCOGNITIVOS	 PSICOLÓGICOS
fatiga (de 3 % a 87 %)	cefalea (de 3 % a 80 %) dolor abdominal (de 1 % a 76 %) distorsión del olfato (de 3 % a 26 %)	dificultad para concentrarse (de 2 % a 81 %)	alteraciones del sueño (de 2 % a 63 %)

 RESPIRATORIOS	 MUSCULOESQUELÉTICOS	 GASTROINTESTINALES	 DERMATOLÓGICOS
congestión nasal (de 1 % a 12 %) tos (de 1 % a 30 %) dolor torácico (de 1 % a 31 %)	mialgia (de 1 % a 61 %)	pérdida de apetito o de peso (de 2 % a 50 %)	erupción cutánea (de 2 % a 52 %)

Resultados del subestudio de consenso cuantitativo: Smart Delphi

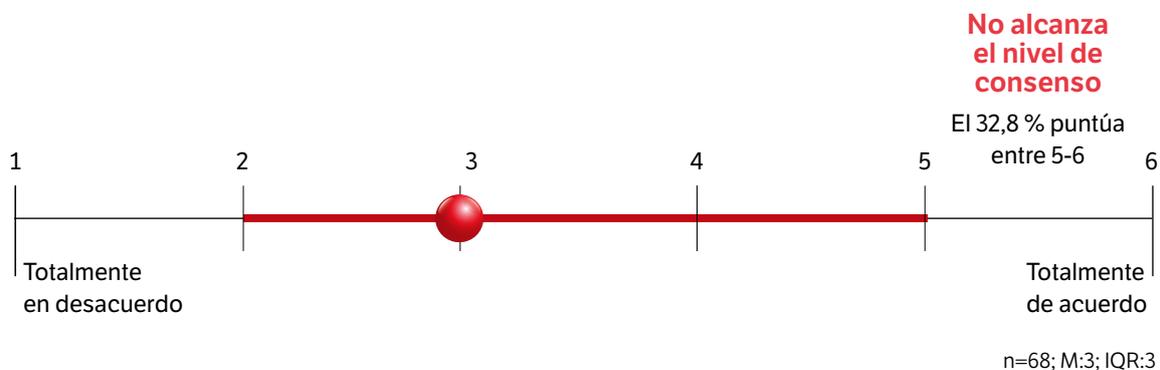
En la primera ola de consenso Smart Delphi en el CIBERPOSTCOVID, el grado de acuerdo en torno la necesidad de disponer de una definición diferenciada en población pediátrica fue bajo, aunque en el límite del umbral previamente predefinido de consenso:

- Es necesaria una definición específica de COVID persistente para población pediátrica [el 71,8 % puntúa entre 5 y 6 (n=71), media: 5,0, DE: 1,2, IQR: 2]
- Las manifestaciones y síntomas clínicos de la COVID persistente difieren entre la población adulta y la población pediátrica [el 65,7 % puntúa entre 5 y 6 (n=67), media: 4,6, DE: 1,1, IQR: 1].

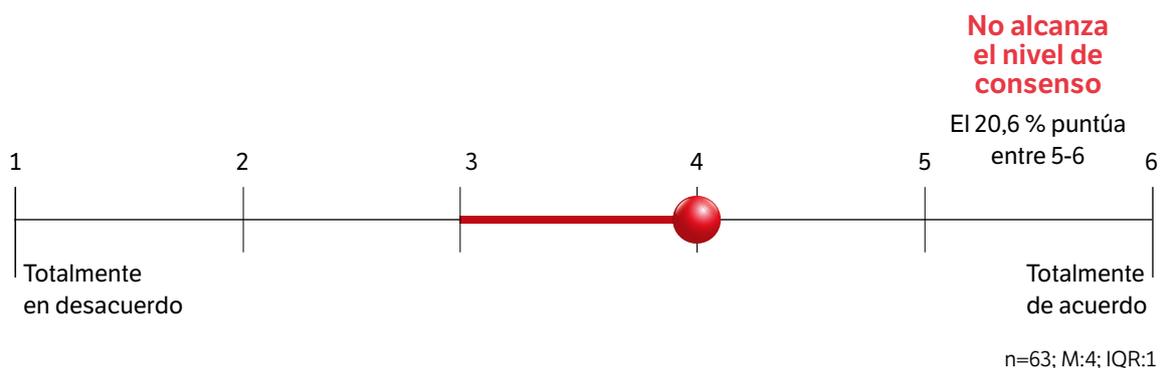
En el caso de los enunciados relativos a especificar potenciales diferencias en relación con las características de las manifestaciones y síntomas clínicos en población pediátrica, los participantes no alcanzaron el umbral de consenso predefinido. Estos enunciados, junto con los factores predisponentes de la COVID persistente, presentaron el nivel de consenso más bajo en relación con los elementos a tener presentes para la definición operativa (Figura 12).

Figura 12. Diferencias potenciales en la población pediátrica y adulta en la COVID persistente valoradas que no alcanzan el umbral de consenso predefinido en la primera ola –Smart Delphi CIBERPOSTCOVID (n=79).

Las manifestaciones y los síntomas clínicos de la COVID persistente en la población pediátrica son menos graves que en la población adulta.



Los síntomas de la COVID persistente en la población pediátrica afectan principalmente a la funcionalidad cognitiva.



Los niños, las niñas y los adolescentes con problemas de salud alérgicos previos tienen una mayor predisposición a desarrollar la COVID persistente.

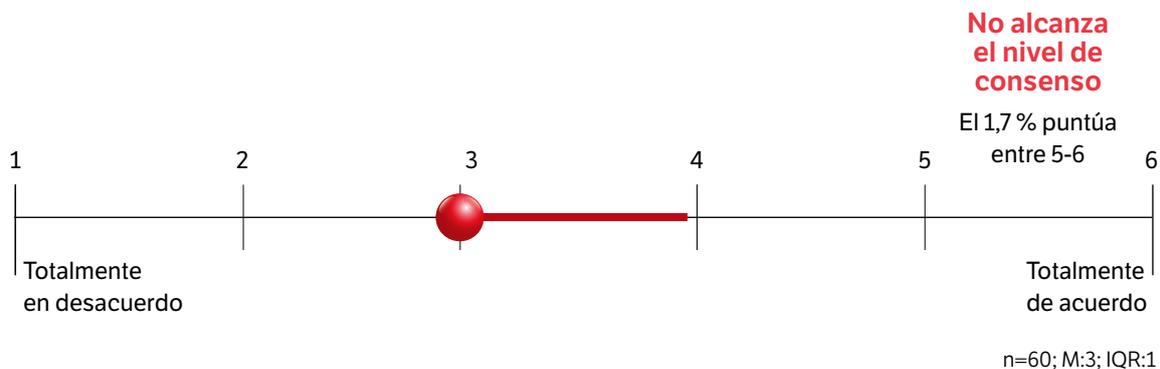
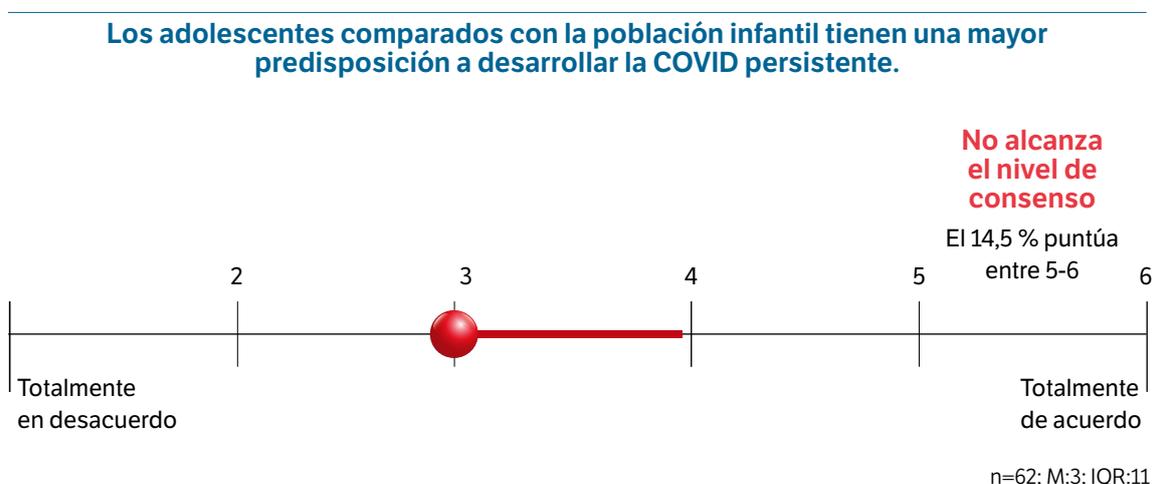


Figura 12 [continuación]. Diferencias potenciales en la población pediátrica y adulta en la COVID persistente valoradas que no alcanzan el umbral de consenso predefinido en la primera ola –Smart Delphi CIBERPOSTCOVID (n=79).



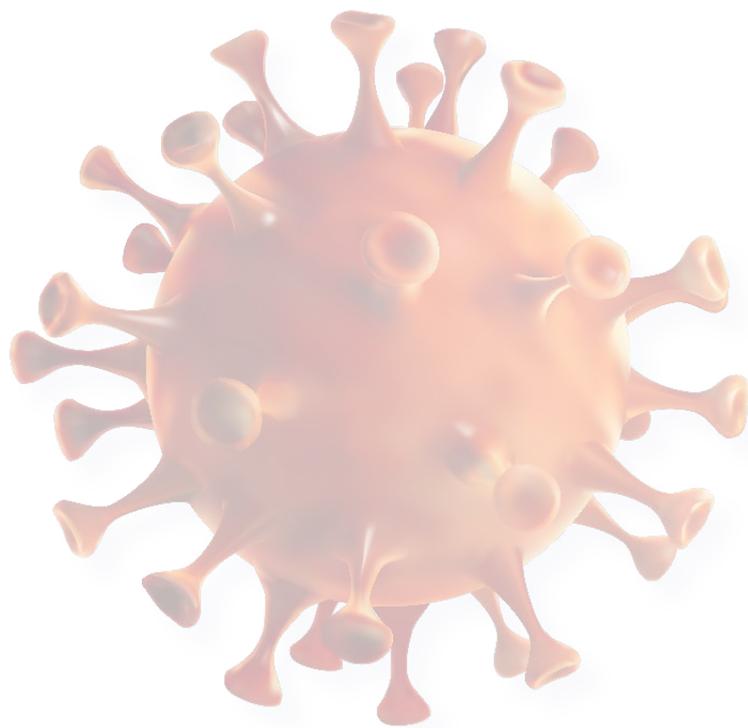
4.8. Otros elementos del proceso diagnóstico

En el estudio de consenso cuantitativo Smart Delphi se preguntaron aspectos adicionales a tener en cuenta en el proceso diagnóstico de la COVID persistente. A continuación, se presentan los enunciados que alcanzaron el umbral de consenso.

- Para establecer un diagnóstico de COVID persistente es necesario descartar otros problemas de salud a los que se pueda atribuir la sintomatología referida [el 90,3 % puntúa entre 5 y 6 (n=72), media:5,5, DE: 0,8, IQR:1].
- Para establecer un diagnóstico de la COVID persistente es necesario conocer los problemas de salud previos del o de la paciente [el 80,5 % puntúa entre 5 y 6 (n=72), media:5,1, DE: 1,3, IQR:1].
- Es necesario descartar el daño orgánico o las secuelas producidas por la infección aguda de SARS-Cov-2 de los síntomas atribuidos a la COVID persistente [el 87,5 % puntúa entre 5 y 6 (n=72), media:5,4, DE: 1,1, IQR:1].

Además de estas consideraciones, los participantes en la primera ola de consenso con el Smart Delphi CIBERPOSTCOVID estuvieron de acuerdo de forma moderada-alta con estas consideraciones:

- La gravedad de la COVID persistente, entendida como alteración funcional, se debe medir a partir de escalas validadas [el 93,1 % puntúa entre 5 y 6 (n=72), media: 5,43, DE: 0,8, IQR: 1].
- Es necesario estudiar los perfiles y características clínicas, biológicas y demográficas a partir de grupos de pacientes con COVID persistente [el 95,8 % puntúa entre 5 y 6 (n=72), media: 5,8, DE: 0,5, IQR: 0].
- Será necesario revisar y refinar la definición de la COVID persistente cuando se disponga de nueva información [el 95,8 % puntúa entre 5 y 6 (n=72), media: 5,7, DE: 0,7, IQR: 0].



5. Reflexiones finales

El abordaje aplicado aporta valor a la propuesta de definición operativa de COVID persistente en el proyecto CIBERPOSTCOVID. Por un lado, ha permitido seguir **generando conocimiento colectivo** en un área biomédica donde no existe suficiente evidencia científica robusta en el SNS. Se trata de un proyecto **participativo, multidisciplinar y que incluye métodos mixtos** ampliamente utilizados en la evaluación de servicios y de políticas de salud. Por otra parte, la definición de COVID persistente consensuada (y/o sus variantes terminológicas) se basa:

- en la **integración de puntos de vista y experiencias** de informantes designados por diferentes CIBER temáticos, sociedades científicas biomédicas, asociaciones de pacientes, direcciones generales de Salud Pública y Salud Laboral, así como instituciones de referencia en el SNS.
- en elementos donde se ha observado **más acuerdo de informantes** (tanto en el estudio cualitativo como en el de consenso cuantitativo, Smart Delphi).
- en el refuerzo de revisión de documentos referentes y posicionamiento final del grupo motor del CIBERPOSTCOVID.

Como se ha observado en los resultados presentados, existen opiniones y posicionamientos diversos, procedentes tanto de los discursos de investigadores, especialistas clínicos del ámbito hospitalario y de la atención primaria, de la gestión clínica y de la planificación sanitaria, como de los pacientes afectados y, en concreto, de pacientes expertos.

El subestudio cualitativo ha permitido profundizar en la opinión de estos informantes sobre el fenómeno de estudio, así como en los motivos por los cuales se presentan discursos variados. También ha facilitado, como en el caso de la revisión de alcance de la evidencia científica, generar los contenidos (67 enunciados) para votar en el subestudio de consenso Smart Delphi. En este último caso, se confirma que existe un alto grado de acuerdo en algunos elementos que definen la COVID persistente. Estos han quedado reflejados en la propuesta de definición sintetizada y plasmada en la **Figura 1** y que será necesario implementar en próximas etapas, a partir de datos clínico-administrativos y estudios epidemiológicos. También será necesario seguir acotando la definición para entender mejor los perfiles de gravedad de pacientes y sus factores predisponentes, dado que no se ha llegado a un acuerdo sobre estos en las diferentes etapas del proyecto.

Pese a la utilidad de la opinión de informantes, cabe señalar algunas limitaciones del subestudio cualitativo y de consenso cuantitativo:

- se ha realizado un muestreo estratificado buscando la máxima variabilidad de discursos y una estrategia que permitiera identificar a informantes “expertos” en la temática de estudio. Pese a su designación por parte de las direcciones científicas y las juntas directivas de las instituciones de referencia, es posible que no todos los informantes clave del SNS estén representados o se hayan incluido en el proceso;

- dada la falta de evidencia científica disponible y el reconocimiento de los participantes de que todavía estaban en proceso de aprender del fenómeno en estudio, es posible que se haya introducido algún sesgo a favor de elementos sobre los que existen más publicaciones (síntomas más frecuentes, por ejemplo). A pesar de esto, la triangulación de la información obtenida de las diferentes partes, así como la discusión abierta y participativa de los resultados, hacen de la propuesta una definición operativa robusta para su implementación en los datos rutinarios de los pacientes (cohortes, registros o datos clínico-administrativos) en el marco del CIBERPOSTCOVID;
- la multidisciplinariedad y la participación de perfiles distintos ha enriquecido el debate. No obstante, el hecho de que los informantes puedan tener más de un perfil (por ejemplo, ser paciente experto además de profesional de la salud) ha dificultado identificar los motivos y patrones por los cuales los participantes no se ponen de acuerdo en ciertos elementos. Por otra parte, en algunos casos las divergencias se consideran más de carácter filosófico que de base científica (por ejemplo, la nomenclatura para referirse a la COVID persistente y sus variantes terminológicas como *long COVID* o síndrome de post-COVID);
- cabe señalar que los análisis aplicados en el estudio de consenso son descriptivos y de tendencia central. Se ha realizado un análisis global del nivel de consenso con los 67 enunciados y no se ha estratificado el grado de acuerdo según los perfiles de los participantes para discernir si los investigadores, por ejemplo, tienen un posicionamiento diferenciado de los pacientes. Dada la cantidad de enunciados, los primeros enunciados incluyeron una mayor tasa de participación que los últimos. A pesar de estas limitaciones, este ejercicio permite resumir los aspectos en los que se alcanza un grado de acuerdo cuantitativo y aquellos en los que no se ha dado este acuerdo entre los informantes de referencia;
- se ha contado con la opinión de pacientes expertos a través de las asociaciones de pacientes a lo largo del presente proyecto. A pesar de esto, es necesario seguir teniendo en cuenta la voz de los pacientes menos expertos y atendidos en la práctica clínica rutinaria. El CIBERPOSTCOVID ha tenido en cuenta la voz de los pacientes sobre todo para sumar conocimiento e intercambio de opiniones.

En definitiva, a pesar de haber avanzado en generar conocimiento científico y llevar a cabo su transferencia, ha quedado reflejado que se trata de una problemática donde la mayoría de informantes consultados reconoce que se tiene muy poco o ningún conocimiento en alguna de las subáreas consultadas, y que estudios e iniciativas como la presente son necesarios para seguir avanzando en la construcción colaborativa sobre la COVID persistente.

La revisión de alcance de la literatura ha permitido identificar y describir de forma exhaustiva la manera en la que se ha definido la COVID persistente en documentos publicados, pero es necesario interpretar sus resultados teniendo en cuenta algunas consideraciones:

- se han obtenido los resultados de documentos de síntesis o documentos con directrices y/o recomendaciones. Este hecho puede condicionar en cierta manera alguno de los resultados por diferentes motivos. Entre los más relevantes se encuentra el hecho de que, habiendo recogido literatura hasta el primer semestre de 2021, estas

revisiones no han podido incorporar los resultados de grandes cohortes de datos de pacientes publicados en los últimos meses (es especialmente importante en el caso de la población pediátrica);

- los estudios primarios incluidos en los documentos de síntesis presentan una calidad variable. Por un lado, las definiciones de COVID persistente se han elaborado mediante un consenso con mayor o menor rigor metodológico, pero, en cualquier caso, ofrecen una delimitación del problema que deberá incorporar datos empíricos que ofrezcan una delimitación más objetiva del fenómeno. Por otro lado, los futuros estudios deberán definir de manera precisa aspectos relacionados con i) la población de interés y sus comorbilidades, la sintomatología en la fase aguda y su gravedad, la determinación objetiva de la presencia de infección por SARS-CoV-2, así como la incorporación en los estudios de grupos control de personas sin COVID-19); ii) el reclutamiento exhaustivo y sistemático para evitar sesgos de selección; iii) el seguimiento adecuado (estableciendo si se trata de seguimientos a corto, medio o largo plazo, o midiendo los resultados con unos intervalos de tiempo homogéneos) o iv) una medida objetiva y homogénea para la medición de manifestaciones y síntomas;
- dado que la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS, Soriano JB 2021) ha sido publicada de forma relativamente reciente, es posible que no haya transcurrido el tiempo suficiente para su correcta difusión y penetración entre la comunidad científica y académica.

La definición de COVID persistente consensuada en este trabajo no difiere en esencia a las publicadas por instituciones y organismos de referencia. En este sentido, aunque no se ha llegado a establecer un consenso en cuanto a la nomenclatura, COVID persistente aparece como el término más votado para referirse a este problema de salud en nuestro idioma. Tomando como referencia las publicaciones de la OMS, SIGN, RCGP y NICE y la definición que consta en la guía de manejo publicada por la SEMG, se observan coincidencias en la gran mayoría de aspectos. En concordancia con las anteriores, sí se describe la permanencia o fluctuación de los síntomas que persisten tras la infección. También existe consenso en incluir en la definición operativa una referencia al potencial impacto de la COVID persistente en la función física y psicológica, así como en la limitación de las actividades diarias.

Por otra parte, en la presente propuesta, la sintomatología asociada a la COVID persistente se ha abordado agrupando los síntomas más frecuentes en grandes grupos, tal como se subrayaba en el posicionamiento de informantes clave en la fase cualitativa, en cierta medida de manera diferente a otros estudios publicados.

En cuanto a los factores que pueden predisponer a tener la COVID persistente, no se ha llegado a un acuerdo claro sobre el papel que puede tener la edad ni la gravedad o la carga de síntomas durante la fase aguda, ni tampoco el papel que pueden tener las comorbilidades previas. A diferencia de la guía de manejo de la SEMG, no se alcanza un acuerdo sobre las potenciales diferencias según el género. No obstante, se incluye en la propuesta operativa del CIBERPOSTCOVID la necesidad de profundizar en futuros estudios en las diferencias según las poblaciones de estudio, la perspectiva de género, los perfiles de salud de los pacientes con COVID persistente

y otras características de contexto clínicas, biológicas y sociodemográficas, así como en el uso de servicios en la fase de infección por COVID-19.

Tampoco se ha descrito un consenso elevado en relación con algunos elementos del proceso diagnóstico. En este sentido, no se alcanzó un nivel de acuerdo elevado en cuanto a si es necesaria una historia de COVID-19 probable y a la necesidad de disponer de un diagnóstico confirmado mediante pruebas de laboratorio, teniendo en cuenta la escasez de las mismas durante la primera ola epidémica. Sí que se llegó a un acuerdo sobre la necesidad de tener en cuenta el estado de salud previo de los pacientes y de recoger la presencia de comorbilidades en la historia clínica, así como sobre las secuelas y los daños derivados de la infección aguda y los tratamientos recibidos para entender mejor las manifestaciones y los síntomas de la COVID persistente. En la línea de la definición de la OMS, que indica que probablemente es necesaria una definición pediátrica, se exploraron diferentes aspectos relativos a la COVID persistente en la población infantil y adolescente. Sin embargo, no se alcanzó, en el presente estudio, un acuerdo sobre estos aspectos, probablemente a causa de la baja representación de especialistas en este campo y la falta de evidencia sobre qué características diferenciales existen entre la población pediátrica y la adulta.

Conclusiones y recomendaciones

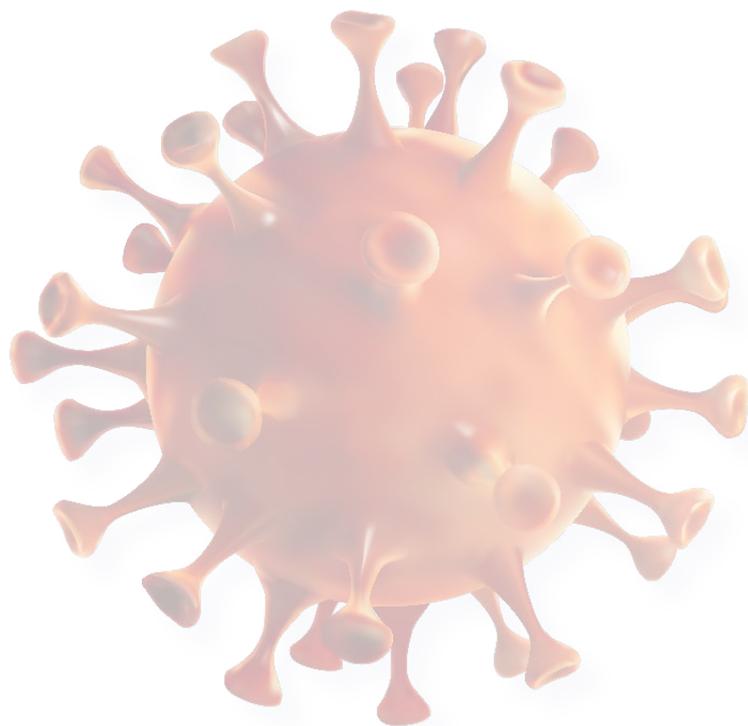
- La COVID persistente incluye un escenario en el que los profesionales se sitúan ante un nuevo problema de salud y sobre el que no existe suficiente evidencia científica. El presente estudio ha sido elaborado desde diversas perspectivas, incluida la de los representantes e implica un avance de la investigación y el aumento del conocimiento sobre qué es la COVID persistente y sus características.
- Se trata de una problemática que pone a los profesionales en una situación de incertidumbre al no tener ni certezas, ni herramientas para realizar un diagnóstico preciso y que este depende, en la mayoría de los casos, del relato del paciente sobre su sintomatología y, sobre todo, del impacto que la misma tiene sobre su funcionalidad y calidad de vida.
- En este sentido destaca el acuerdo generalizado durante todas las etapas del estudio sobre el impacto que la COVID persistente tiene sobre los ámbitos de la vida de los pacientes, dado que puede afectar a su funcionamiento en la vida diaria, la vida laboral y la participación social.
- Destacar el rol de los pacientes, los afectados directamente por la COVID persistente, ya que su papel está siendo clave en su visibilidad y reconocimiento, y que están formando parte activa de los avances en su conocimiento y definición.
- Para seguir avanzado es necesario:
 - seguir contando con la voz de los pacientes (y/o familiares) en el diagnóstico y evaluación de necesidades.
 - profundizar en los factores predisponentes con datos de pacientes en la práctica clínica rutinaria.
 - revisar y refinar la propuesta cuando se disponga de nueva evidencia.

6. Bibliografía

- Bourmistrova NW, Solomon T, Braude P, Strawbridge R, Carter B. **Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review.** *J Affect Disord.* 2021 Nov 16;299:118-125. doi: 10.1016/j.jad.2021.11.031.
- Callard F, Perego E. **How and why patients made Long Covid.** *Soc Sci Med.* 2021 Jan;268:113426. doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.
- Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, Rodrigues NB, Subramaniapillai M, Di Vincenzo JD, Cao B, Lin K, Mansur RB, Ho RC, Rosenblat JD, Miskowiak KW, Vinberg M, Maletic V, McIntyre RS. **Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis.** *Brain Behav Immun.* 2021 Dec 29;101:93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
- Datta SD, Talwar A, Lee JT. **A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications.** *JAMA.* 2020 Dec 8;324(22):2251-2252.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, Navarro-Santana M. **Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis.** *Eur J Intern Med.* 2021 Oct;92:55-70. doi: 10.1016/j.ejim.2021.06.009.
- Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. **Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification.** *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Mar 5;18(5):2621. doi: 10.3390/ijerph18052621.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. **Management of post-acute covid-19 in primary care.** *BMJ.* 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
- Groff D, Sun A, Ssentongo AE, Ba DM, Parsons N, Poudel GR, Lekoubou A, Oh JS, Ericson JE, Ssentongo P, Chinchilli VM. **Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review.** *JAMA Netw Open.* 2021 Oct 1;4(10):e2128568. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.
- Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Darzi A. **Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis.** *EClinicalMedicine.* 2021 May 24;36:100899. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.100899.
- Khraisat B, Toubasi A, AlZoubi L, Al-Sayegh T, Mansour A. **Meta-analysis of prevalence: the psychological sequelae among COVID-19 survivors.** *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2021 Oct 28:1-10. doi: 10.1080/13651501.2021.1993924.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. **More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis.** *Sci Rep.* 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.

- Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, Patel U. **Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)-A systematic review and meta-analysis.** J Med Virol. 2022 Jan;94(1):253-262. doi: 10.1002/jmv.27309.
- Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, O'Hara M, Suett J, Dahmash D, Bugaeva P, Rigby I, Munblit D, Harriss E, Burls A, Foote C, Scott J, Carson G, Olliaro P, Sigfrid L, Stavropoulou C. **Characterising long COVID: a living systematic review.** BMJ Glob Health. 2021 Sep;6(9):e005427. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
- Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. **Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review.** JAMA Netw Open. 2021 May 3;4(5):e2111417. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417.
- NICE, SIGN, RCGP. **COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19.** The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), November 2021.
- Renaud-Charest O, Lui LMW, Eskander S, Ceban F, Ho R, Di Vincenzo JD, Rosenblat JD, Lee Y, Subramaniapillai M, McIntyre RS. **Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review.** J Psychiatr Res. 2021 Dec;144:129-137. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.09.054.
- Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. **Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline.** BMJ. 2021 Jan 22;372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136.
- Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y longcovidACTS. **Guía Clínica para la atención al paciente Long COVID / COVID Persistente.** Madrid: SEMG, mayo de 2021.
- Societat Catalana de Pediatria (Secció d'Atenció Primària). **Recomanacions per al maneig clínic d'infants i adolescents amb COVID-19 persistent a Catalunya.** Barcelona: Societat Catalana de Pediatria; Novembre de 2021.
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. **A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus.** Lancet Infect Dis. 2021 Dec 21:S1473-3099(21)00703-9. doi:10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
- Zimmermann P, Pittet LF, Curtis N. **How Common is Long COVID in Children and Adolescents?** Pediatr Infect Dis J. 2021 Dec 1;40(12):e482-e487. doi: 10.1097/INF.0000000000003328. PMID: 34870392; PMCID: PMC8575095.





7. Anexos

Anexo 1. Investigadores y equipo de trabajo

Grupo motor WP1 CIBERPOSTCOVID: Ferran Barbé y Marina Pollán (responsables del proyecto), Jordi Alonso, Maria Arguimbau, Mireia Espallargues, Fernando García-Benavides, Montse Ferrer, Blanca Lumbreras, Javier Muñoz, Antoni Parada, Beatriz Pérez, José I. Pijoan, Vicky Serra-Sutton, Antoni Serrano-Blanco, Joan B. Soriano, Marta Torres.

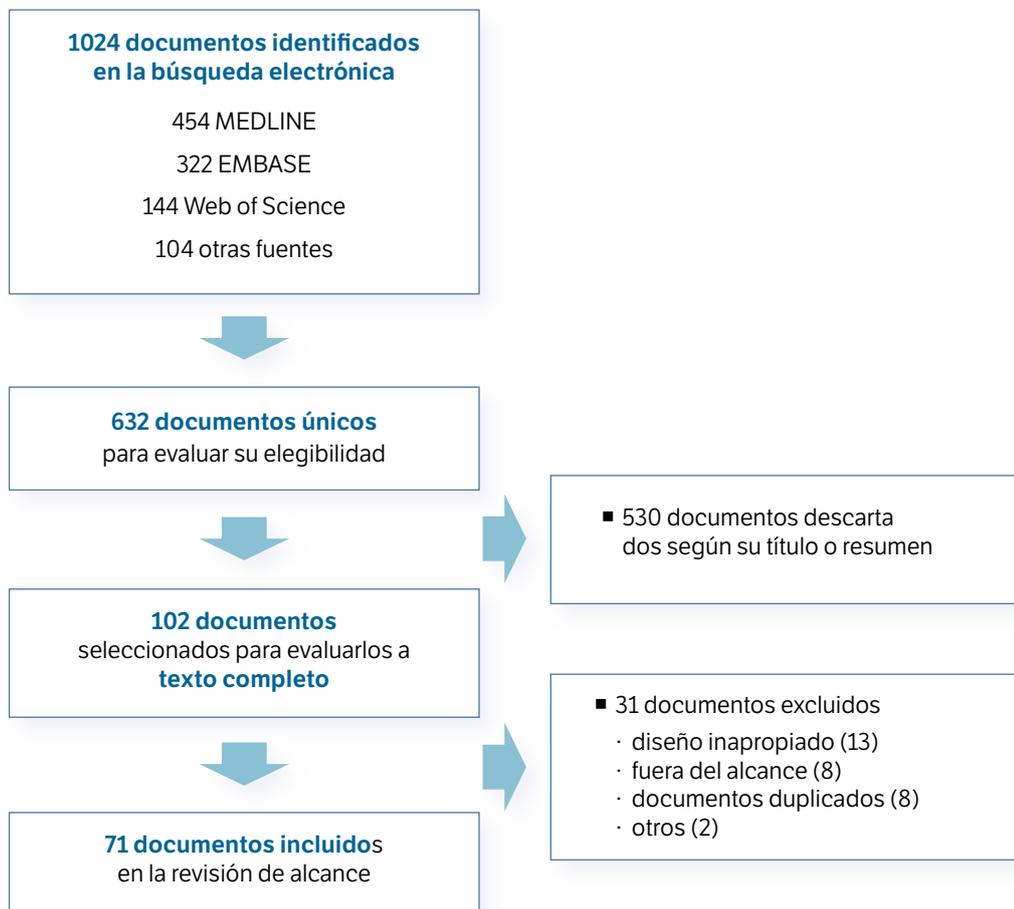
Vicky Serra-Sutton y Antoni Serrano-Blanco son los investigadores principales del WP1 CIBERPOSTCOVID.

Colaboradores externos: estudio cualitativo (Carla Montané), revisión de alcance (Ivan Solà), Smart Delphi (Álex Trejo y Josep M^a Monguet), comunicación (Cristina Jueas y Juan Carlos Durán).



En la imagen, Jordi Alonso se incorporó más tarde a esta reunión del grupo motor CIBERPOSTCOVID.

Anexo 2. Diagrama de flujo de la elegibilidad de los documentos obtenidos de la búsqueda en la revisión de alcance CIBERPOSTCOVID.



Anexo 3. Citas textuales destacadas sobre la opinión de informantes sobre la nomenclatura más utilizada para referirse a la COVID persistente y sus variantes terminológicas (n=35, 3 grupos de discusión).

Covid persistente/Long Covid

“NO me gusta el término post, porque ya existen publicaciones con persistencia de virus muchos meses después en tejido. El término post daría a entender que el virus ya no está, y es una respuesta más, pero se ha observado persistencia o restos de virus o secuenciación del virus completo en tejidos y en células infectadas más de un año después; Por eso prefiero hablar de COVID persistente o Long COVID.”

Investigación. medicina familiar y comunitaria

“No sabemos las causas, pero una de las teorías es la de la persistencia del virus; el POST-COVID es un paciente con COVID agudo que ha estado ingresado en la UCI y que tiene secuelas.”

Investigación y docencia, medicina familiar y comunitaria

“Desde el punto de vista del paciente defendemos LONG COVID; describe mejor cómo vivimos la enfermedad, nunca se nos han ido los síntomas; no hablamos de secuelas, hablamos de LONG COVID y de síntomas.”

Paciente experta biología

“Me echa para atrás lo de post; post sería una secuela que sí que implica que has superado la enfermedad y luego tienes un daño orgánico, pero nosotros no hemos logrado superar la enfermedad, seguimos luchando porque hay una infección activa en un reservorio o porque hay una respuesta inflamatoria mantenida en el tiempo. Es una enfermedad que nunca ha llegado a ser post; seguimos con vaivenes y fluctuaciones; los síntomas de la fase aguda persisten o los que son consecuencia van y vienen en el tiempo.”

Paciente experta profesional medicina intensivista

Síntomas/Síndrome Post-Covid

“Creo que llamar a esta entidad, cuando aún no sabemos exactamente lo que es, Long COVID o COVID persistente es un error de bulto porque implica una cronicidad, ya no de la infección, sino incluso una connotación implícita de persistencia del virus; si mantenemos esta definición estamos produciendo iatrogenia.”

Neurología

“NO sabemos ahora si es una persistencia del virus, una respuesta inmune alterada o qué factor está influyendo, con lo cual, desde el punto de vista purista del lenguaje, síndrome sería lo mejor.”

Medicina interna

“Tradicionalmente, más virus provocan síndromes postvirales (.). Elegir el post ha sido por este histórico; Y, además, la OMS utilizó el término “POST-COVID condition” y es importante que, cuando hablemos en el mundo, hablemos todos de la misma manera; no deberíamos llamarlo diferente a la OMS de cara a las investigaciones; la definición de la OMS es de diciembre del 21 y creo que deberíamos aceptarlo.”

Medicina interna

“Tenemos que atenernos a la OMS; a día de hoy es condición POST-COVID y hay que englobar ahí lo que estamos seguros que existe.”

Neumología

Anexo 4. Citas textuales destacadas de la opinión de informantes sobre la duración que deberían tener los síntomas/manifestaciones de la COVID persistente en el estudio cualitativo (n=35 informantes, 3 grupos de discusión).

