



# RETORNO AL TRABAJO EN PERSONAS TRABAJADORAS CON SÍNDROME POST COVID-19



**Título:**

Retorno al trabajo en personas trabajadoras con Síndrome Post COVID-19

**Fecha de elaboración:**

Octubre, 2024

**Autoría:**

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), O.A., M.P.

**Investigadora principal:**

Carmen Muñoz Ruiperez (Hospital Universitario 12 de Octubre)

**Equipo de investigación:**

Estela Paz-Artal (Hospital Universitario 12 de Octubre)

Ignacio Sánchez-Arcilla (Hospital Universitario Gregorio Marañón)

José Lorenzo Bravo Grande (Complejo Asistencial Universitario de Salamanca)

Juan Francisco Álvarez Zarallo (Hospital Universitario Virgen Macarena)

**Colaboración de:**

María Jesús Terradillos García. Departamento de Promoción de la Salud y Epidemiología Laboral. INSST

María Elena Moreno Atahonero. Departamento de Promoción de la Salud y Epidemiología Laboral. INSST

Jimena Cazzaniga Pesenti. Departamento de Promoción de la Salud y Epidemiología Laboral. INSST

Belén López Villar. Departamento de Promoción de la Salud y Epidemiología Laboral. INSST

María del Carmen Mucientes de la Peña. Departamento de Promoción de la Salud y Epidemiología Laboral. INSST

Carina Liarte Zwaan. Departamento de Promoción de la Salud y Epidemiología Laboral. INSST

**Revisado por:**

Centro Nacional de Nuevas Tecnologías. INSST

Centro Nacional de Condiciones de Trabajo. INSST

Centro Nacional de Medidas de Protección. INSST

Departamento de Investigación e Información. INSST

**Edita:**

Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), O.A., M.P.  
C/ Torrelaguna 73, 28027 Madrid  
Tel. 91 363 41 00, fax 91 363 43 27  
[www.insst.es](http://www.insst.es)

**Maquetación:**

Cyan, Proyectos Editoriales, S.A.

**Edición:** Madrid, noviembre 2024

**NIPO (en línea):** 118-24-035-5

**Hipervínculos:** El INSST no es responsable ni garantiza la exactitud de la información de los sitios web que no son de su propiedad. Asimismo, la inclusión de un hipervínculo no implica aprobación por parte del INSST del sitio web, del propietario del mismo o de cualquier contenido específico al que aquel redirija.

**Agradecimientos:** A todas las personas trabajadoras que de forma voluntaria han accedido a formar parte de la investigación, así como a los y las profesionales que han participado en el estudio.

**Catálogo de publicaciones de la Administración General del Estado:**

<http://cpage.mpr.gob.es>

**Catálogo de publicaciones del INSST:**

<http://www.insst.es/catalogo-de-publicaciones>

# RETORNO AL TRABAJO EN PERSONAS TRABAJADORAS CON SÍNDROME POST COVID-19

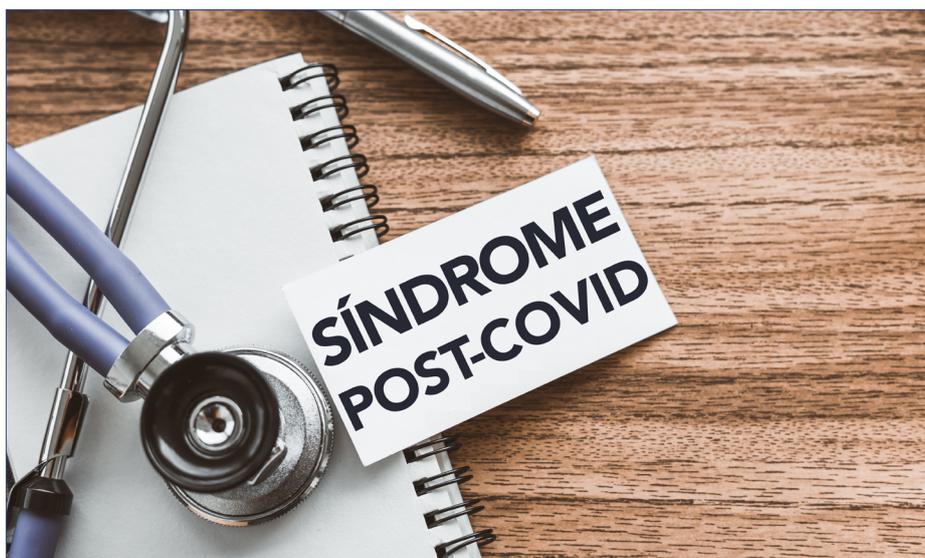
01	Introducción	5
02	Presentación	12
03	Hipótesis	14
04	Objetivos	15
05	Material y métodos	17
06	Resultados	24
07	Discusión	68
08	Conclusiones	75
09	Anexos	79
	Anexo I. Recomendaciones	79
	Anexo II. Estudio Inmunológico	81
	Anexo III. Cuestionarios utilizados y su interpretación	97
	Anexo IV. Relación de personas colaboradoras en el estudio	113
10	Bibliografía.	116

01



# INTRODUCCIÓN.

---



02

03

04

05

06

07

08

09

10

Según recoge el informe del Ministerio de Sanidad en la publicación "Información científica-técnica. Información clínica COVID-19" en su actualización del 28 de octubre de 2021 [1], un porcentaje de personas refieren síntomas prolongados y recurrentes durante semanas o meses tras el primer episodio de COVID-19, independientemente de la gravedad de éste. Esta afección ha adquirido múltiples denominaciones hasta el momento: COVID persistente, COVID crónica, "Long COVID" (terminologías más utilizadas en España), *long-effects* o *long-term effects* (en inglés) o *symptômes prolongés* de la COVID-19 (en francés).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ya en octubre de 2020 advertía de que muchas personas infectadas con la enfermedad COVID-19, sea de forma leve o grave, aún presentaban, meses después, síntomas como fatiga, dolor y dificultades para respirar, lo que se dio a conocer

01

como “COVID-19 prolongada”. En diciembre de ese mismo año, Maria Van Kerkhove, durante la conferencia bisemanal de la OMS, señalaba que la COVID-19 persistente contaba a partir de entonces con un código en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) designado como “síndrome post COVID-19” [2]. En el momento actual, sin embargo, la OMS ha definido por consenso la entidad como “*post COVID-19 condition*” en inglés o *afección posterior a la COVID-19* en español [3].

Para establecer la definición del caso clínico se realizó un estudio mediante metodología Delphi con 12 dominios. La primera versión fue desarrollada por pacientes, personal investigador y otros/as responsables sanitarios/as que representan a todas las regiones de la OMS, teniendo en cuenta que la definición puede cambiar a medida que surjan nuevas pruebas y una mayor comprensión de la esfera cognitiva, la fatiga, la disnea y otros síntomas asociados. En 2023, un nuevo estudio amplió la lista de síntomas (malestar posterior al esfuerzo, fatiga, confusión mental, mareos, síntomas gastrointestinales, palpitaciones, cambios en el deseo o la capacidad sexual, pérdida o cambio en el olfato/gusto, sed, tos crónica, dolor en el pecho y movimientos anormales) para establecer una puntuación... (*score*, en inglés), a partir de la cual identificar la patología [4].

La “afección posterior a la COVID-19” (o *síndrome post COVID-19* en su denominación previa) está codificada como RA02 en la clasificación CIE 11 [5] y definida como aquella que “ocurre en personas con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 probable o confirmada 3 meses después del inicio de la COVID-19 y cursa con síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden explicarse con un diagnóstico alternativo. Los síntomas comunes incluyen fatiga, dificultad para respirar, disfunción cognitiva, pero también otros y generalmente tienen un impacto en el funcionamiento diario. Los síntomas pueden ser nuevos con inicio después de la recuperación del episodio agudo de COVID-19 o persistir desde el inicio de la enfermedad. Los síntomas también pueden fluctuar o recaer con el tiempo”. Tanto sus causas (y posibles mecanismos preventivos) como sus implicaciones carecen de explicaciones consistentemente demostradas, por lo que la investigación en este campo se está expandiendo [6].

En la redacción del presente estudio se ha optado por la utilización del término *síndrome post COVID-19* (SPC) al ser el más utilizado en España en el momento del desarrollo de la investigación.

En todo caso, y más allá de su denominación, se trata de una condición que afecta a un gran número de personas y que, por tanto, ha tenido un gran impacto sanitario y social en la pandemia por SARS-CoV-2 [7]. Además de la repercusión en la calidad de vida, la afección posterior a la COVID-19 plantea muchos retos e incertidumbres en cuanto al diagnóstico y el tratamiento. Es por ello por lo que, tanto los colectivos de pacientes como la comunidad científica internacional y las instituciones y autoridades de salud pública, han hecho un llamamiento y un gran esfuerzo para mejorar el conocimiento de la enfermedad, su incidencia, la atención clínica y las prestaciones sociales de las personas afectadas [8], [9], [10].

02

03

04

05

06

07

08

09

10

01

### Repercusiones en el ámbito laboral

No hay muchos estudios publicados sobre el SPC en población trabajadora e incapacidad laboral (PubMed, SciELO, Google Academic y Cochrane) salvo en alguna referencia genérica en el cuestionario de algún artículo, como el de Jacobson KB *et al.* de agosto de 2021 [11]. En dicho artículo se afirmaba que el 11,5% de la población trabajadora perdió el trabajo y el 38,9% señalaba algún deterioro en el trabajo debido a la salud. El artículo publicado por Rachael A Evans *et al.* en The Lancet sobre la repercusión en trabajadores y trabajadoras con sintomatología post COVID-19, de noviembre de 2021, refiere que de las 1077 personas trabajadoras incluidas en el estudio que habían requerido ingreso hospitalario en el seguimiento sólo el 29% se sintieron completamente recuperadas, el 20% tenían una nueva discapacidad (evaluada por el Grupo de Washington Short Set on Functioning) y el 19% experimentaron un cambio de ocupación relacionado con la salud [12]. El SPC es una patología emergente con indudable trascendencia en la prolongación de la incapacidad temporal (IT) y repercusión laboral tras infección por SARS-CoV-2 en la que se debe profundizar científicamente. Actualmente existen grupos trabajando en este ámbito, como la iniciativa RECOVER creada por los Institutos Nacionales de Salud (NIH en inglés), que es la agencia principal del gobierno de Estados Unidos responsable de la investigación en biomedicina y salud pública<sup>1</sup>, la cual agrupa a equipos de investigación que aportan nuevos estudios acerca de síntomas extendidos en el tiempo asociados a COVID-19. Su interés radica en profundizar en la incidencia, la predisposición y el espectro de recuperación de dicho síndrome [13].

La OMS reiteradamente ha hecho hincapié en que el SPC afecta no sólo a personas hospitalizadas o ancianas, sino que también afecta a pacientes con COVID leve (no hospitalizados/as) y a pacientes jóvenes. Así mismo, la OMS recoge lo que sabemos sobre los efectos a largo plazo de la COVID-19 [14]. La pluri-sintomatología que se presenta persiste en algunos casos tres meses después, no destacándose el subgrupo de pacientes con COVID-19 "leve" o "grave". En varios estudios queda evidenciado que en pacientes con COVID-19 "leve", no todos/as se recuperan completamente alrededor de 3 meses después de la aparición de los síntomas [15]. En cuanto a la proporción de personas afectadas por el SPC, parece que afectaría al 80% de las personas hospitalizadas y a entre el 10% y el 30% de las que no lo han sido o han recibido atención ambulatoria, dependiendo de la franja de edad.

Otros estudios refieren que los y las pacientes con enfermedad por coronavirus (COVID-19) sin complicaciones tienen síntomas persistentes a largo plazo y deterioro funcional similar a quienes tienen COVID-19 grave [11].

02

03

04

05

06

07

08

09

10

1. Ver: <https://www.nih.gov/>

01

**Incidencia del SPC**

En el Reino Unido, se estima que a fecha de 2 de enero de 2023 había alrededor de dos millones de personas afectadas con SPC, con una estimación de limitación de las actividades diarias en el 77% de casos de la muestra, de los cuales presentaban limitaciones graves un 19% del total [16].

Determinar la incidencia de esta patología es complicado debido a la variedad de definiciones y la ausencia de vigilancia específica de la condición. Otra dificultad es que los estudios están realizados en grupos de pacientes seleccionados, lo que no permite estimar la verdadera incidencia en el conjunto de la población.

El Instituto Nacional de Estadística de Reino Unido, utilizando datos representativos de la población general, estimó que 1 de cada 5 personas con COVID-19 tenía síntomas más allá de las 5 semanas [21% (IC95%: 19,9-22,1)] y 1 de cada 10 más allá de las 12 semanas [9,9% (IC95%: 6,7-14,79)] [17]. En una encuesta de base poblacional en Estados Unidos (EEUU) el porcentaje de personas con síntomas persistentes tras un episodio confirmado de COVID-19 fue del 30% a los 30 días, 25% a los 60 días y 15% a los 90 días [18].

Respecto a la población más afectada, en el estudio del Instituto Nacional de Estadística de Reino Unido, se observó una mayor incidencia en mujeres [23,6% (IC95%: 22,2-25,0) versus hombres [20,7% (IC95%: 19,3-22,1)], y en las edades medianas de la vida (25 a 69 años)[11]. En la encuesta de EEUU, el único factor asociado a COVID-19 persistente fue la gravedad del cuadro inicial, medida por el número de síntomas [19].

Otros estudios usan diferentes metodologías, definiciones y muestras poblacionales (personas usuarias de aplicaciones, pacientes hospitalizados/as, asociaciones de personas afectadas...), lo que puede sesgar de forma muy importante los resultados [8], [9].

En España, en 2021, transcurrido un tiempo tras la declaración de la pandemia y de la norma sobre IT COVID-19, se dispone de datos para concretar que la duración media de las bajas por infección se encuentra en torno a 21 días, y que el 90% de las ITs de COVID-19 por infección quedan resueltas en menos de 60 días. Sin embargo, un 10% del total de bajas por infección se prolongan más allá de los dos meses y 600 procesos de baja por infección se han prolongado en torno al año (335-395 días), según datos estimados a abril de 2021 [20]. La monitorización de esta patología sigue llevándose a cabo por el equipo de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) del Instituto de Salud Carlos III, pudiendo encontrar en el informe N°182 la última actualización de la situación de la enfermedad por COVID-19 aguda, pero no hay un registro de aquellos casos con condición post COVID-19 [21].

Numerosos estudios reportan que las personas recuperadas de COVID-19 pueden tener persistencia de numerosos síntomas, anormalidades radiológicas y compromiso en la función respiratoria incluso durante varios meses [22].

- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09
- 10

## 01

**Definición de término**

Atendiendo a las consideraciones anteriores, se diferenciarían los siguientes términos: COVID post agudo (síntomas más allá de las 3 semanas), COVID prolongado (síntomas entre las 3-6 semanas) y síndrome post COVID-19 (COVID crónico o condición post COVID-19) según la OMS: persistencia de síntomas 12 semanas (3 meses) después de superada la fase aguda del COVID-19 [3], [21].

En cuanto al conjunto de personas hospitalizadas, es importante aclarar que quizás una gran parte también puede estar sufriendo síndrome post-cuidados intensivos o síndrome post UCI (*PICS, Post-intensive care syndrome, en inglés*), un grupo de síntomas que en ocasiones presentan quienes estuvieron en una unidad de cuidados intensivos. Dichos síntomas incluyen debilidad muscular, problemas de equilibrio, deterioro cognitivo y trastornos de la salud mental, y se observan después del alta de la unidad de cuidados intensivos, que habitualmente implica un período prolongado de ventilación mecánica [23].

También es de destacar que se han identificado secuelas post-COVID que habría que diferenciar del SPC. Al no quedar clara la diferencia en muchas definiciones a nivel internacional, es frecuente que los estudios superpongan unas entidades o condiciones con otras [24]. El término *secuela* haría referencia a un daño órgano-específico más allá de las 12 semanas tras el inicio del cuadro de COVID-19 agudo [3].

02

03

04

05

06

07

08

09

10

01

### Síntomas y signos más habituales

La fatiga, la disnea persistente y los síntomas neuropsicológicos son los tres grupos sintomáticos más habituales del SPC [25], pero se estima que son alrededor de más de 50 signos y síntomas los que pueden presentarse [16]. La encuesta de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) [26] también arroja datos similares, pero entre ellos los que más destacan son: la fatiga, la falta de aire al respirar, la tos, el dolor en las articulaciones, y el dolor en el pecho. Otros signos y síntomas que se pueden presentar a largo plazo son: mialgias, cefaleas, taquicardias, pérdida del olfato o del gusto, problemas de memoria, de concentración o para dormir, erupciones o pérdida del cabello. Para facilitar el diagnóstico y manejo de este conjunto de pacientes, se ha desarrollado una aplicación por parte de la SEMG [27].

Los efectos neuropsiquiátricos de la COVID-19 son evidentes, pudiendo presentar ansiedad, depresión y niebla mental (desorientación, confusión y dificultad para concentrarse) [28]. Por tanto, deben ser objeto de evaluación de la capacidad laboral de forma específica, dado su posible impacto laboral limitante. Existen actualmente recomendaciones generales tanto para la identificación de los síntomas asociados a una afectación neurológica como para el manejo de estos, los cuales requieren de la debida individualización tanto de los síntomas como del o de la paciente [29]. Estos avances también se han producido en el ámbito de la fisiopatología de la propia enfermedad: recientemente, la hipótesis de la liberación de fusógenos debido al SARS-CoV-2 permitiría una fusión neuronal que podría comprometer su actividad, algo que podría explicar síntomas como la pérdida de memoria o niebla mental [30].

A pesar del número creciente de pacientes con síntomas persistentes después de la infección aguda por SARS-CoV-2, la fisiopatología subyacente a la COVID-19 prolongada y persistente aún no está bien caracterizada y no existe una terapia establecida, a pesar de que se han propuesto mecanismos que pudieran concordar con la afectación que refieren los y las pacientes [31], [32]. El papel del sistema inmunitario en esta enfermedad ha sido explorado [33], [34] y aunque existen aproximaciones que puedan relacionar cambios en el perfil inmunológico y el curso de la COVID-19, no hay a día de hoy una correlación definida entre cambios en el sistema inmunitario y condición post COVID-19 [35], [36], [37]. Otros artículos muestran diversas teorías acerca de cómo la fisiopatología de la enfermedad puede ser causada por varios mecanismos, como la persistencia del SARS-CoV-2 en el cuerpo, reactivación del virus Epstein-Barr, disbiosis o defectos inmunitarios que produzcan una mala resolución de la COVID-19 aguda [38].

En un estudio llevado a cabo en el Hospital 12 de Octubre [39] se realizó un profundo análisis inmunológico en 9 pacientes con síntomas persistentes antes y después de un tratamiento con prednisona durante 4 días y 5 pacientes post COVID-19 sin síntomas persistentes. Se observó que la muestra de pacientes con síntomas persistentes reveló una distribución perturbada de las poblaciones de células mononucleares circulantes estadísticamente significativa. Los síntomas en este conjunto de

02

03

04

05

06

07

08

09

10

01

pacientes se acompañaron de un fenotipo proinflamatorio caracterizado por aumento de las células dendríticas convencionales y aumento de la expresión de marcadores de presentación de antígenos, coestimulación, migración y activación en monocitos. El compartimento de la inmunidad adaptativa mostró un predominio de Th1, disminución de células *naïve* y T reguladoras y aumento del marcador de agotamiento PD-1. Estas alteraciones inmunes se revirtieron tras el tratamiento con corticosteroides y su normalización se correlacionó con la mejora clínica.

Estos datos sugieren la existencia de un perfil inmunopatogénico de base que subyace en las y los pacientes con síntomas persistentes, junto con un posible papel de los esteroides en el tratamiento. Es relevante también mencionar el uso de ciertas terapias inmunológicas que han permitido aliviar los síntomas de este grupo de pacientes, como el empleo de inmunoglobulinas intravenosas en el control de síntomas cardiopulmonares y neurológicos [40].

Esta información concuerda con la teoría de la resiliencia inmunológica, un concepto formulado por el grupo de Ahuja en el que explica cómo perfiles inmunológicos menos expuestos a situaciones proinflamatorias proporcionan a largo plazo una mejor función inmunológica, permitiendo evitar situaciones como autoinmunidad o inmunodeficiencias [41] o enfrentándose correctamente a infecciones [42]. Esta situación se ha barajado también en el caso de otras infecciones virales respiratorias, como la gripe [43].

Dentro de las implicaciones inmunológicas, algunos artículos destacan que la desregulación del sistema inmunitario (incremento de citoquinas que anteceden la elevación de CCL11, reducción del número de linfocitos T de memoria efectora o fallos a la hora de producir anticuerpos frente a SARS-CoV-2) puede tener relación con la afectación multisistémica de los y las pacientes con SPC [37].

Se ha planteado que la persistencia de síntomas tras la infección viral aguda no sólo esté relacionada con el SARS-CoV-2, sino con otros patógenos como el virus de la gripe [44]. Por lo tanto, conocer los mecanismos y efectos de estas patologías puede ser decisivo para afrontar otras enfermedades aún por esclarecer.

Es preciso establecer un protocolo específico para la valoración de la capacidad laboral, dada la trascendencia en la incapacidad laboral (temporal o permanente) y en la afectación de la aptitud laboral o adaptaciones del puesto de trabajo necesarias en las personas diagnosticadas de SPC, para conocer el impacto real en la salud laboral, evaluar sus síntomas y conocer cuán limitantes y/o impeditivos son para el trabajo en la población trabajadora diagnosticada de SPC.

02

03

04

05

06

07

08

09

10

01

02



# PRESENTACIÓN.

---

La reciente pandemia de la COVID-19 ha tenido un impacto sin precedentes a nivel mundial tanto en el corto como en el medio plazo y muy probablemente lo tendrá por un largo período de tiempo. Uno de estos efectos a medio plazo tiene que ver con la aparición de una nueva patología, conocida, entre otras acepciones, como *COVID persistente*, esto es, la afección de un conjunto de síntomas (incluyendo disnea, cansancio y síntomas neuropsicológicos) relacionados con un primer episodio de infección por SARS-CoV-2.

Con el paso del tiempo, la comunidad científica ha ido definiendo mejor esta entidad reconocida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) que ha afectado y continúa haciéndolo a un importante porcentaje de la población mundial. Así mismo, se han estudiado sus potenciales implicaciones que, en el ámbito laboral, han supuesto, en algunos casos, la prolongación de la incapacidad temporal por infección por SARS-CoV-2. Esta situación tiene consecuencias considerables para las personas trabajadoras, tanto desde el punto de vista personal como laboral. Es por ello que resulta fundamental, desde el ámbito de la prevención de riesgos laborales, conocer cuál es la afectación de esta patología a la capacidad de trabajo de quienes la han contraído, así como la consiguiente necesidad de adaptación de los puestos de trabajo en el retorno laboral.

En este contexto, la **Estrategia Española de Seguridad y Salud en el Trabajo 2023-2027<sup>2</sup> (EESST 23-27)**, que constituye el nuevo marco de referencia de las políticas públicas de prevención de riesgos laborales, se refiere explícitamente a la necesidad de desarrollar acciones que

02

03

04

05

06

07

08

09

10

---

2. <https://www.insst.es/noticias-insst/estrategia-esp%C3%B1ola-de-seguridad-y-salud-en-el-trabajo-2023-2027>

01

02

permitan identificar la repercusión en la actividad laboral y las necesidades de adaptación de los puestos de trabajo debidas a secuelas post COVID-19. Estas acciones (que incluirán las variables de sexo, edad y actividad) tienen por objeto favorecer la inclusión laboral y el retorno al trabajo, fomentando que la persona trabajadora que se reincorpora tenga una adaptación del puesto de trabajo en función de sus nuevas condiciones de salud.

El presente estudio técnico y sus recomendaciones anexas constituyen la materialización práctica de dichas acciones recogidas en la EESST 23-27 así como en el Plan de Acción 2023-2024 (medidas 58 y 60 respectivamente); ambas son fruto del consenso entre la Administración General del Estado, las Comunidades Autónomas y los interlocutores sociales. El Instituto Nacional de Seguridad y Salud en el Trabajo (INSST), en virtud de su misión y funciones como órgano científico-técnico de la Administración General del Estado (AGE), se ha comprometido a desarrollar las comentadas acciones.

Así, tras una convocatoria de proyecto competitivo del Ministerio de Trabajo y Economía Social, se adjudica el estudio “Retorno al trabajo, necesidades de adaptación y empleabilidad en personas trabajadoras con síndrome post COVID-19”, a la Fundación Investigación Biomédica Hospital Universitario 12 de octubre.

Se trata de una investigación que supone la colaboración de cuatro hospitales públicos españoles (Hospital Universitario 12 de octubre, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca y Hospital Universitario Virgen de la Macarena) que realizan el seguimiento durante cerca de dos años a más de 380 pacientes. Este esfuerzo, liderado por el INSST, ha tenido como resultado ser el primer proyecto español que determina la implicación del síndrome post COVID-19 en la actividad laboral con una población a estudio diseñada previamente.

Esperamos que el resultado de esta rigurosa investigación recogido en el documento técnico “Retorno al trabajo en personas trabajadoras con Síndrome Post COVID-19” que incluye no sólo el estudio técnico llevado a cabo sino también las recomendaciones destinadas a los servicios de prevención resulte de interés y suponga un paso más en la mejora de las condiciones de trabajo de las personas trabajadoras en España.

03

04

05

06

07

08

09

10

- 01
- 02
- 03



# HIPÓTESIS.

---



- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09
- 10

La puntuación igual o mayor a un valor de 28 en el índice de capacidad en el trabajo versión española (*Work Ability Index – WAI* en sus siglas en inglés [45]) predice el retorno al trabajo en las personas diagnosticadas de síndrome post COVID-19 o afección posterior a la COVID-19.

- 01
- 02
- 03
- 04



## OBJETIVOS.

---



- 05
- 06
- 07
- 08
- 09
- 10

El objetivo principal del estudio es identificar la capacidad de trabajo y evaluar las necesidades de adaptación del puesto de trabajo de una muestra de personas trabajadoras que han sido diagnosticadas de COVID-19 entre el 1 de marzo de 2020 y 31 de julio de 2021 en 4 hospitales terciarios del Sistema Nacional de Salud y que presentan síntomas post COVID-19 con el objetivo principal de favorecer su empleabilidad.

01

Los objetivos secundarios son los siguientes:

02

1. Conocer las enfermedades intercurrentes y/o secuelas tanto físicas como de salud mental tras el alta por COVID-19 que causan situaciones de incapacidad temporal (IT).

03

2. Conocer las enfermedades intercurrentes y/o secuelas tanto físicas como de salud mental tras el alta por COVID-19 que causan situaciones de incapacidad permanente (IP).

04

3. Caracterizar el cuadro de *síndrome post COVID-19* y su repercusión en la actividad laboral.

4. Identificar la variabilidad de las repercusiones laborales según sexo y grupo de edad.

5. Diferenciar la repercusión laboral según las siguientes variables: curso asintomático o no, ámbito del tratamiento médico: domiciliario, hospitalario en planta o UCI.

6. Identificar factores que favorezcan la inclusión laboral y el retorno al trabajo entre otros: existencia de parámetros comunes inmunológicos y eficacia de un tratamiento común en los casos de síndrome post COVID-19.

7. Definir situaciones compatibles con incapacidad permanente ligadas al síndrome post COVID-19.

05

06

07

08

09

10

01

02

03

04

05



# MATERIAL Y MÉTODOS.

---



06

07

08

09

10

## Diseño del estudio

Se trata de un estudio observacional, multicéntrico, de cohorte histórica con seguimiento prospectivo, representativa de personas trabajadoras que han recibido un diagnóstico o tratamiento por síndrome post COVID-19.

El estudio contó con una cohorte anidada en la que se estudió la inmunidad celular y repercusión clínico-laboral. Toda la información relativa a esta cohorte anidada se encuentra en el Anexo II.

01

**Pacientes: criterios de inclusión, cohortes y tamaños muestrales**

Criterios de inclusión:

- Personas trabajadoras de cualquier sector profesional que estuvieran trabajando en el momento del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 por PDIA o IgG<sup>3</sup> específica frente SARS-CoV-2, realizado entre el 1 de marzo de 2020 y 31 de julio de 2021.
- Personas trabajadoras que necesitaron asistencia médica especializada por síntomas post COVID-19, 3 meses después al diagnóstico de COVID-19, se diferenciará si los síntomas o secuelas son derivadas de la asistencia sanitaria o sus complicaciones.

Criterios de exclusión:

- No presentar síntomas relacionados con la enfermedad (explicables por otros diagnósticos alternativos según definición de la OMS) más allá de los tres meses desde el diagnóstico.

**Tamaño muestral**

Según el informe epidemiológico N° 90 de la RENAVE hasta el 4 de agosto de 2021 [22] se habían confirmado en España 4.545.268 casos de infección por SARS-CoV-2. De esos casos, 3.402.300 eran personas contagiadas entre 20 y 69 años, es decir, en edad laboral; aplicando sobre esta población la probabilidad de mantener algún síntoma tras 3 meses de alta y bajo las condiciones de un error alfa de 0,05, con una precisión de un 5% y una probabilidad de suceso desconocida =50%, se necesitaba incluir a 381 personas trabajadoras en el estudio. La muestra contempla la distribución de casos en España con ingreso en planta, en UCI, y aquéllos que sólo requirieron seguimiento domiciliario durante la pandemia.

Para realizar análisis comparativos en los análisis inmunológicos, se reclutaron 50 controles sanos con antecedentes de haber desarrollado COVID-19 de manera análoga (momento de la enfermedad y tipo de seguimiento) al conjunto de pacientes incluido en dicho estudio.

06

07

08

09

10

---

3. Pruebas Diagnósticas de Infección Activa (PDIA): Si es positiva indica infección activa. Si es negativa puede ser que no haya infección o que se esté en periodo de incubación. Prueba PCR es la prueba de mayor fiabilidad. Prueba rápida de antígenos. Pruebas de anticuerpos: La presencia de anticuerpos puede indicar que se ha tenido contacto con el SARS-CoV-2. IgG: La IgG positiva no garantiza inmunidad. IgM: La IgM positiva no siempre significa infección activa. La detección de anticuerpos no se considera una prueba válida para el diagnóstico de la infección y su interpretación es compleja por lo que se desaconseja su realización

01

02

03

04

05

### Calidad de los datos obtenidos

El e-CDR<sup>4</sup> consta de 377 variables distribuidas en los siguientes grupos por momento de medición (inicio de seguimiento, 3, 6, 12, 18, 24 meses y fin de seguimiento):

- Información paciente: 76 variables.
- Situación Laboral: 1 variables.
- Sintomatología: 111 variables.
- Índice de capacidad laboral (*Work Ability Index-WAI*): 145 variables.
- Cuestionario general de salud de Goldberg (GHQ-28): 28 variables.
- Escala del trastorno de ansiedad generalizada (GAD-7): 7 variables.
- Cuestionario sobre la salud del paciente (*Spanish*) / *Personal health questionnaire depression scale* (PHQ-8)<sup>5</sup>: 8 variables.

La recogida de datos se realizó en consulta con una duración aproximada por paciente de 1 hora y 30 minutos, siendo la recogida de datos clínicos (sintomatología) la que conlleva mayor tiempo ya que se recogen de forma retrospectiva los antecedentes a la enfermedad y síntomas post-COVID a los 3, 6, 12, 18 meses y 24 meses.

### Variables de estudio

Se recogió la siguiente información principal: WAI, GHQ-28, GAD-7, PHQ-8; sexo, edad, gravedad de los síntomas de la enfermedad (leve —seguimiento domiciliario—, medio —requirió ingreso en planta hospitalaria—, grave —requirió ingreso en UCI—), tipo de trabajo: requerimiento físico, requerimiento mental (momento del estudio con el o la paciente).

También se recogió la repercusión clínico-laboral: no afectación, adaptación de puesto, IT, IP y sintomatología (al inicio del seguimiento, 3, 6, 12, 18 y 24 meses y a la finalización del seguimiento).

06

07

08

09

10

---

4. Cuaderno electrónico de recogida de datos.

5. En los Anexos se puede acceder a los cuestionarios utilizados (Anexo III), así como a su interpretación (Anexo IV).

01

**Análisis estadístico**

Para realizar el análisis estadístico de los datos se emplearon los softwares GraphPad Prism 8 y R (versión 4.2.1).

02

Se fijó un nivel de confianza del 95% para determinar la significancia estadística de los análisis llevados a cabo.

03

04

Las variables categóricas fueron representadas mediante frecuencias y porcentajes para proporcionar una descripción clara y detallada de las características demográficas y laborales de la muestra de participantes. Por otro lado, las variables numéricas fueron resumidas utilizando medidas descriptivas como la media o la mediana (en función de la distribución de la variable) junto con la desviación estándar o el rango intercuartílico, respectivamente.

05

La existencia de diferencias significativas entre variables categóricas fue evaluada utilizando el test Chi-Cuadrado y el test exacto de Fisher en casos de categorías con baja frecuencia. Estas pruebas permitieron examinar las relaciones entre el sexo, la edad y el seguimiento de los sujetos con otras variables, en diferentes momentos del estudio.

La relación entre las variables continuas y las variables categóricas fue estudiada según si la variable continua cumplía la asunción de normalidad, evaluada a través del test de Kolmogorov-Smirnov. El t-test se utilizó si se cumplía la normalidad de lo contrario, se recurrió a la U de Mann-Whitney. Para las comparaciones entre más de 3 grupos, como ocurre con el seguimiento, se utilizó el test de Kruskal-Wallis.

La puntuación WAI fue caracterizada a través de la representación de la curva ROC. La determinación del punto de corte óptimo se realizó a través del criterio de Youden. Los puntos óptimos y los planteados en la hipótesis fueron descritos mediante la Sensibilidad, Especificidad, Valor Predictivo Positivo y Valor Predictivo Negativo.

Para evaluar el efecto de las puntuaciones obtenidas en los distintos cuestionarios en la probabilidad de presentar incapacidad, se utilizaron modelos de regresión logística univariante. Además, se calcularon y representaron gráficamente las puntuaciones medianas con intervalos de confianza, calculados mediante la metodología Bootstrap, en función de la presencia o no de incapacidad.

06

El efecto producido por la presencia de diferentes síntomas en la probabilidad de presentar incapacidad, tanto temporal como permanente, fue estudiado mediante la estimación de modelos mixtos de regresión logística multivariantes desde un enfoque Bayesiano. La elección de estos modelos se basó en la naturaleza longitudinal de los datos, donde tanto la presencia de los síntomas como la situación laboral se registraron en diferentes puntos temporales para cada sujeto. La inclusión de intersecciones aleatorias en función de los sujetos y pendientes aleatorias en función del mes permitió capturar las variaciones individuales y temporales en las relaciones entre los síntomas y la probabilidad de presentar incapacidad. Además, el enfoque bayesiano, cuyas distribuciones a priori fueron no informativas, permitió incorporar la incertidumbre en los

07

08

09

10

01

02

03

04

05

parámetros del modelo, proporcionando una visión más realista y completa de las asociaciones observadas. El punto de corte, para determinar la significación estadística de los efectos de los síntomas en la probabilidad de presentar incapacidad, se estableció en 0,85. Es importante destacar que la elección de este umbral no es un estándar definido y puede variar según el contexto y las preferencias de la persona investigadora. No obstante, el criterio de 0,85 se considera adecuado en este estudio debido a su alta probabilidad acumulativa, lo que sugiere una mayor confianza en la significancia de los coeficientes. La validez de estos modelos se realizó mediante el análisis de convergencia de las cadenas, evaluando el estadístico  $\hat{R}$ .

Los modelos de regresión logística multinomial se utilizaron para estudiar si el sexo, la edad y el seguimiento que había tenido la muestra de pacientes durante su infección aguda por SARS-Cov-2 afectaban a la probabilidad de presentar las diferentes situaciones laborales y las categorías obtenidas mediante las puntuaciones de los cuestionarios. La variable relativa a la situación de incapacidad fue incluida en estos modelos para eliminar su efecto generador de confusión. Además, se estudió la existencia de diferencias significativas en los tiempos de incapacidad en base a estas tres variables (sexo, edad y seguimiento) mediante la representación de las curvas de supervivencia con Kaplan-Meier y el test de log-rank o el de Peto-Peto.

Se llevaron a cabo dos análisis clúster. En primer lugar, un análisis clúster clásico para determinar qué síntomas estaban más relacionados entre sí y un análisis clúster longitudinal para conocer qué síntomas presentaban unas frecuencias y tendencias similares a lo largo del tiempo. El número óptimo de grupos fue elegido en base al método *Gap Statistics* en el análisis clásico y al criterio de Calinsky & Harabatz en el análisis longitudinal.

Se emplearon diferentes modelos de regresión de Cox para evaluar la existencia de factores que hayan afectado significativamente al tiempo que los sujetos han estado en situación de incapacidad. Para estudiar el efecto de la sintomatología se recurrió al modelo de regresión de Cox extendido a datos longitudinales y en el caso de los tratamientos frente a la COVID-19 aguda, al modelo de regresión de Cox clásico.

Las relaciones existentes entre las distintas categorías de los cuestionarios y la situación laboral fueron evaluadas mediante un análisis de correspondencias.

06

07

08

09

10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05

### Descripción de la muestra

El total de la muestra a reclutar es de 384 pacientes con sintomatología post COVID-19 diagnosticados/as entre el 1 de marzo de 2020 y 31 de julio de 2021. A continuación, se hace un resumen descriptivo del reclutamiento.

**Tabla 1. Reclutamiento de sujetos por centro**

Nº centro	Centro	Sujetos incluidos
01	Hospital Universitario 12 de Octubre (H12O)	96
02	Hospital Universitario Gregorio Marañón (HUGM)	88
03	Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUS)	104
04	Hospital Universitario Virgen de la Macarena (HUVVM)	96
<b>Total</b>		<b>384</b>

El número total de pacientes es de 384, número superior al declarado en el protocolo del proyecto. De esta muestra, 367 pacientes completaron el seguimiento. (figura 1).

**Tabla 2. Reclutamiento de sujetos en el tiempo**

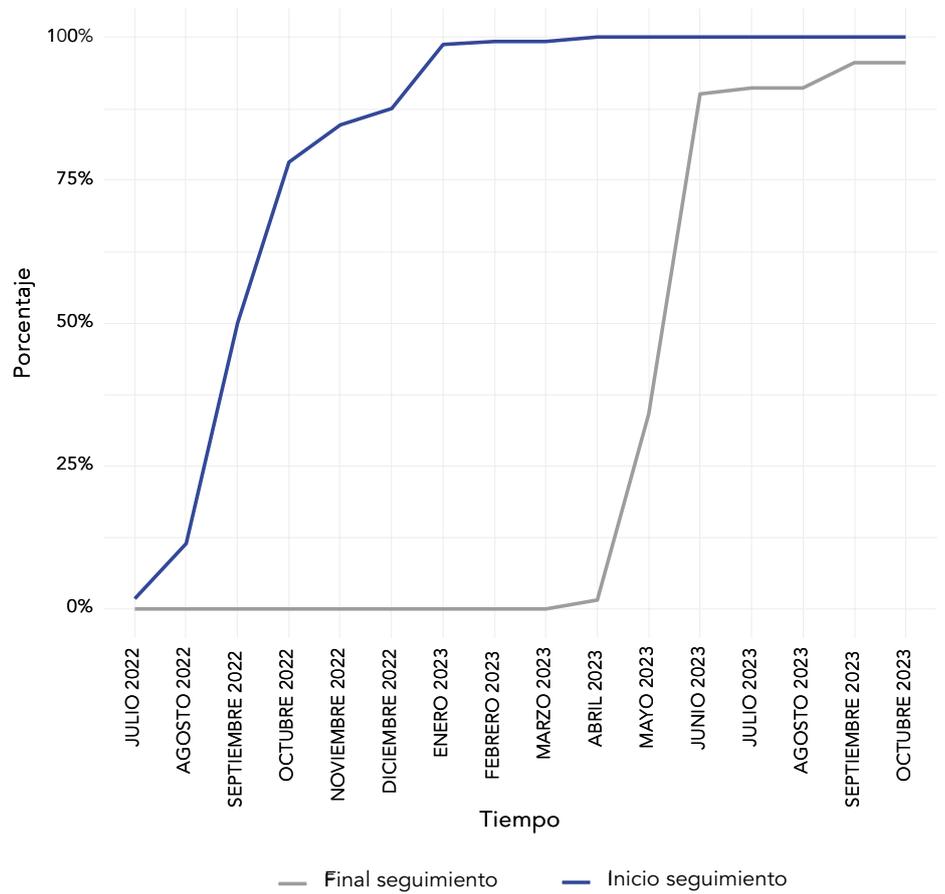
Mes	Nº sujetos incluidos por mes	Estado del reclutamiento por mes	Nº de sujetos con estudio finalizado
Marzo - 2022	1	1	
Abril - 2022	0	1	
Mayo - 2022	0	1	
Junio - 2022	0	1	
Julio - 2022	6	7	
Agosto - 2022	37	44	
Septiembre - 2022	147	191	
Octubre - 2022	106	297	
Noviembre - 2022	24	321	
Diciembre - 2022	11	332	
Enero - 2023	46	378	
Febrero - 2023	3	381	
Marzo - 2023	0	381	
Abril - 2023	3	384	6

- 06
- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05

Mes	Nº sujetos incluidos por mes	Estado del reclutamiento por mes	Nº de sujetos con estudio finalizado
Mayo - 2023	0	384	131
Junio - 2023	0	384	346
Julio - 2023	0	384	350
Agosto - 2023	0	384	350
Septiembre - 2023	0	384	367

Figura 1. Evolución del seguimiento de la muestra de pacientes del estudio



- 06
- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06



# RESULTADOS.



## Características de la muestra

A continuación, se expone de manera sucinta las principales características de la muestra de estudio.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Tabla 3. Descripción de la cohorte en función del sexo, edad y seguimiento**

Criterio	Total	H12O (n°/%)	HUGM (n°/%)	CAUS (n°/%)	HUVM (n°/%)
Nº total	384	96 (25%)	88 (23%)	104 (27%)	96 (25%)
<b>Sexo</b>					
Hombre	176 (45,8%)	53 (55,2%)	33 (37,5%)	43 (41,3%)	47 (49,0%)
Mujer	208 (54,2%)	43 (44,8%)	55 (62,5%)	61 (58,7%)	49 (51,0%)
<b>Edad</b>					
20-30 años	1 (0,3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1,0%)	0 (0%)
30-45 años	58 (15,1%)	17 (17,7%)	10 (11,4%)	14 (13,5%)	17 (17,7%)
45-60 años	237 (61,7%)	57 (59,4%)	54 (61,4%)	62 (59,6%)	64 (66,7%)
60-70 años	88 (22,9%)	22 (22,9%)	24 (27,3%)	27 (26,0%)	15 (15,6%)
<b>Seguimiento</b>					
Domiciliario	144 (37,5%)	15 (15,6%)	35 (39,8%)	58 (55,8%)	36 (37,5%)
Planta	131 (34,1%)	31 (32,3%)	30 (34,1%)	27 (26,0%)	43 (44,8%)
UCI	109 (28,4%)	50 (52,1%)	23 (26,1%)	19 (18,3%)	17 (17,7%)

Los resultados del análisis de homogeneidad de toda la cohorte muestran que, con una confianza del 95%:

- No se encontraron diferencias significativas entre las edades de los distintos hospitales (Test X<sup>2</sup>: p-valor=0,069).
- No se encontraron diferencias significativas en la distribución del sexo (Test X<sup>2</sup>: p-valor=0,471).
- Se encontraron diferencias significativas en la distribución del tipo de seguimiento entre hospitales (Test X<sup>2</sup>; p-valor<0,001).

La distribución del sexo, edad y tipo de seguimiento está reflejada en la figura 2. La nacionalidad de la muestra y sus características laborales quedan recogidas en la Tabla 4.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Figura 2. Distribución de las variables de seguimiento, sexo y edad

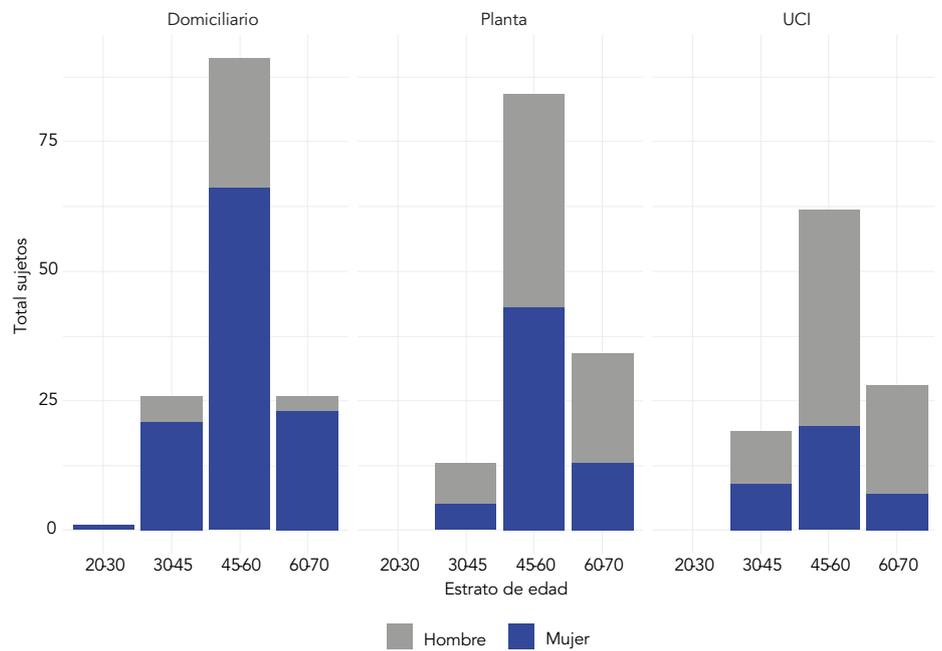


Tabla 4. Nacionalidad y descripción laboral

Criterio	Total (%)
<b>Nacionalidad</b>	
España	328 (85,4%)
Sudamérica	51 (13,3%)
Centroamérica	2 (0,5%)
Resto de Europa	2 (0,5%)
Asia	1 (0,3%)

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Criterio	Total (%)
<b>CNO11<sup>6,7</sup></b>	
Grupo 1	24 (6,2%)
Grupo 2	7 (1,8%)
Grupo 3	64 (16,7%)
Grupo 4	35 (9,1%)
Grupo 5	32 (8,3%)
Grupo 6	104 (27,1%)
Grupo 7	53 (13,8%)
Grupo 8	6 (1,6%)
Grupo 9	59 (15,4%)
Grupo 10	0(0,0%)
<b>CNAE<sup>8,9</sup></b>	
Grupo 1	79 (20,6%)
Grupo 2	212 (55,2%)
Grupo 3	93 (24,2%)

6. **CNO:** Clasificación Nacional de Ocupaciones

7. **Grupo 1:** Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras y la construcción (excepto operadores de instalaciones y maquinaria); **Grupo 2:** Directores y Gerentes; **Grupo 3:** Empleados contables, administrativos y otros empleados de oficina; **Grupo 4:** Ocupaciones elementales; **Grupo 5:** Operadores de instalaciones y maquinaria, y montadores; **Grupo 6:** Técnicos y profesionales científicos e intelectuales; **Grupo 7:** Técnicos; profesionales de apoyo; **Grupo 8:** Trabajadores cualificados en el sector agrícola, ganadero, forestal y pesquero; **Grupo 9:** Trabajadores de los servicios de restauración, personales, protección y vendedores; **Grupo 10:** No sabe/No contesta

8. **CNAE:** Clasificación Nacional de Actividades Económicas.

9. **Grupo 1:** Agricultura, ganadería, silvicultura y pesca; Construcción; Industria manufacturera; Transporte y almacenamiento. Están agrupados según pertenencia a profesiones con mayor requerimiento físico que mental.

**Grupo 2:** Actividades inmobiliarias; Actividades sanitarias y de servicios sociales; Administración Pública y defensa; Seguridad Social obligatoria; Comercio al por mayor y al por menor; reparación de vehículos de motor y motocicletas; Educación; Hostelería; Otros servicios; Suministro de agua, actividades de saneamiento, gestión de residuos y descontaminación; Suministro de energía eléctrica, gas, vapor y aire acondicionado. Están agrupados según pertenencia a profesiones con igual requerimiento físico que mental.

**Grupo 3:** Actividades administrativas y servicios auxiliares; Actividades artísticas, recreativas y de entrenamiento; Actividades financieras y de seguros; Actividades profesionales, científicas y técnicas; Información y comunicaciones. Están agrupados según pertenencia a profesiones con mayor requerimiento mental que físico.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Criterio	Total (%)
<b>Sector económico<sup>10</sup></b>	
Sector Primario	10 (2,6%)
Sector Secundario	44 (11,5%)
Sector Terciario	170 (44,3%)
Sector Cuaternario	39 (10,2%)
Sector Quinario	121 (31,5%)
<b>Ámbito</b>	
Ámbito Privado	208 (54,2%)
Ámbito Público	176 (45,8%)

**10. Sector primario:** En el sector primario se obtienen los productos directamente de la naturaleza, luego se convierten y se comercializan como materias primas para la industria. Este sector se dedica exclusivamente a explotar el medio natural, tanto de tierra como de mar, por lo tanto, este sector se relaciona con la agricultura, la caza de animales, la ganadería, la silvicultura y la pesca. Incluye siembra y cosecha de plantas, cría y reproducción de ganado, cría y pesca de peces, siembra de árboles y obtención de su producto y caza de animales.

**Sector secundario:** Este sector tiene como objetivo transformar la materia prima suministrada anteriormente por el sector primario, en productos industriales con el fin de crear distintos tipos de alimentos procesados, bienes o productos. De esta manera, el sector secundario depende obligatoriamente del sector primario, ya que de este obtiene su materia prima. Incluye: Carpintería; empresas de enlatados; industria minera; industria energética; industria de construcción; industria textil; industria de gas.

**Sector terciario:** El sector terciario se dedica a proveer servicios necesarios para la población, es decir, este sector sólo produce exclusivamente servicios y no bienes. Este sector se encuentra en gran medida en los países desarrollados y, en algunos casos, hasta un 60% de la población es empleada por empresas de servicios. Además, el sector terciario suministra los productos creados por el sector secundario y mejora su funcionamiento: Servicios de transportes, servicios turísticos; servicios financieros; servicios de restaurantes; servicios educativos; servicios de administración; servicios de seguridad privada.

**Sector cuaternario:** El sector cuaternario hace referencia a aquellos servicios relacionados al conocimiento o el intelecto. Este sector abarca la ciencia, investigación y desarrollo tecnológico. Las empresas que se encuentran en este sector se dedican a brindarles avances e investigaciones científicas a los sectores primarios, secundarios y terciarios. Servicios de consultoría. Incluye: servicios de planificación financiera y económica; empresas de tecnología; industria robótica; industrias de investigación, innovación y desarrollo.

**Sector quinario:** En este sector se encuentran las actividades sin fines de lucro pero que son necesarias para el funcionamiento de la economía, así mismo también incluye las actividades domésticas realizadas por amas de casas. Algunos economistas consideran al sector cuaternario y al quinario como parte de los sectores económicos, sin embargo, otros consideran a estos como una sub-división del sector terciario. Están englobados en este sector: Servicios de salud pública; servicios de educación; servicios de cultura; servicios de policía; servicios de bomberos.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Las características laborales de las personas trabajadoras pertenecientes al ámbito privado se recogen en la Tabla 5:

**Tabla 5. Descripción detallada de las personas trabajadoras del sector privado**

Criterio	Total (%)
<b>Persona empleadora</b>	
Cuenta ajena	171 (82,2%)
Cuenta propia	37 (17,8%)
<b>Tipo de contrato</b>	
Indefinido	187 (89,9%)
Duración determinada	15 (7,2%)
Fijo/Discontinuo	6 (2,9%)
<b>Turno</b>	
Mañanas/guardias	14 (6,7%)
Mañanas	128 (61,5%)
Tardes	8 (3,8%)
Noches	2 (1,0%)
Rotatorio	56 (26,9%)

A continuación, se describen los antecedentes y tratamientos crónicos de la muestra (tabla 6)

**Tabla 6. Características clínicas y tratamiento crónico de la muestra de pacientes**

Criterio	Total (%)
<b>Antecedentes crónicos</b>	
Sí	222 (57,8%)
No	162 (42,2%)
<b>Patología crónica</b>	
Enfermedad cardiovascular (ECV)	87 (22,7%)
Obesidad	79 (20,6%)
Diabetes	30 (7,8%)
Enfermedad pulmonar crónica	23 (6%)
Hipotiroidismo	22 (5,7%)

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

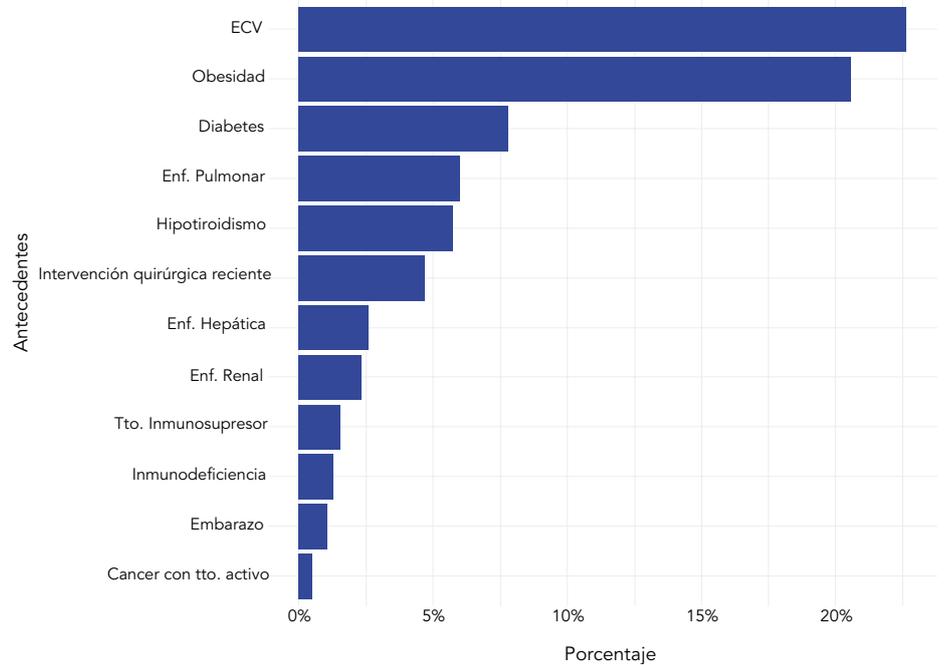
Criterio	Total (%)
Intervención quirúrgica reciente	18 (4,7%)
Enfermedad hepática crónica	10 (2,6%)
Enfermedad renal crónica	9 (2,3%)
Patología autoinmune	6 (1,6%)
Inmunodeficiencia	5 (1,3%)
Embarazo	4 (1,0%)
Cáncer en tratamiento activo	2 (0,5%)
<b>Tratamientos crónicos</b>	
No tratamiento crónico	195 (51,2%)
Antihipertensivos	62 (16,3%)
Eutímicos	44 (11,5%)
Antidislipémicos	39 (10,2%)
Antidiabéticos	30 (7,9%)
Terapia tiroidea	29 (7,6%)
Analgésicos	20 (5,2%)
Antiácidos	14 (3,7%)
Antiarrítmicos	13 (3,4%)
Antialérgicos	12 (3,1%)
Broncodilatadores	12 (3,1%)
Inmunosupresores	11 (2,9%)
Suplementos	9 (2,4%)
Terapia prostática	6 (1,6%)
Antirresortivos	4 (1,0%)
Hipouricemiantes	3 (0,8%)
Antiagregantes	2 (0,5%)
Anticonceptivos	2 (0,5%)
Antimigrañosos	2 (0,5%)
Antidepresivos	1 (0,3%)

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Las frecuencias de las enfermedades están descritas en la figura 3.

**Figura 3. Frecuencias de los antecedentes médicos**



Por último, en la Tabla 7 se recogen los tratamientos específicos recibidos durante la infección aguda por SARS Cov-2, y en la Tabla 8 el estado de vacunación de la muestra previo a la infección y al inicio del seguimiento.

**Tabla 7. Tratamiento de la COVID-19 aguda**

Criterio	Total (%)
<b>Tratamiento COVID19 aguda</b>	
No requirieron tratamiento	56 (14,6%)
Inmunomoduladores	254 (66,1%)
Broncodilatadores	243 (63,3%)
Anticoagulantes	170 (44,3%)
Antibiótico	114 (29,7%)
Antiretrovirales	87 (22,7%)
<b>Desglose tratamientos inmunomoduladores</b>	
Corticoides	212 (55,2%)
Hidroxiclороquina	83 (21,6%)
Tocilizumbab / Anakinra / Interferón	55 (14,3%)

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Tabla 8. Vacunación frente al SARS-CoV-2**

N.º dosis	Total (%)
<b>Vacunación previa a la infección</b>	
0 dosis	372 (96,9%)
1 dosis	9 (2,3%)
2 dosis	3 (0,8%)
<b>Vacunación previa al inicio del seguimiento</b>	
0 dosis	16 (4,2%)
1 dosis	46 (12%)
2 dosis	164 (42,7%)
3 dosis	120 (31,2%)
4 dosis	38 (9,9%)

Además de describir la muestra disponible, se llevó a cabo un análisis para estudiar la existencia de diferencias significativas en las variables sociodemográficas entre quienes finalizaron seguimiento (n=367) y quienes no lo hicieron (n=17). No se encontraron diferencias significativas en ninguna de estas variables.

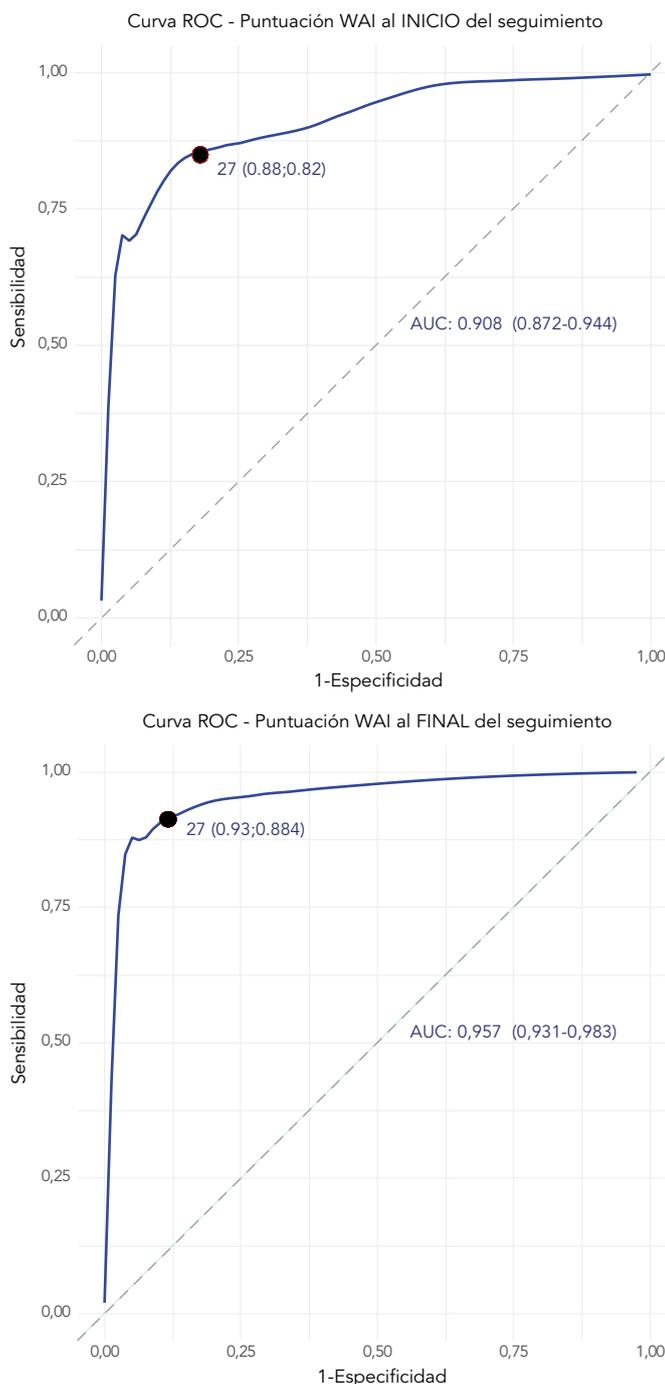
- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

### Valoración de las puntuaciones obtenidas en el cuestionario WAI

Para conocer la idoneidad de la utilización del cuestionario WAI para discriminar los casos que requieran una incapacidad laboral de aquellos que no la necesiten, es necesario establecer un punto de corte apropiado. Dicho punto de corte ha sido determinado mediante la utilización de curvas ROC<sup>11</sup> (figura 4) al representar la sensibilidad frente a la especificidad de las puntuaciones del WAI tanto al inicio como al final del seguimiento.

**Figura 4. Punto de corte según criterio de Youden al inicio y al final de seguimiento**



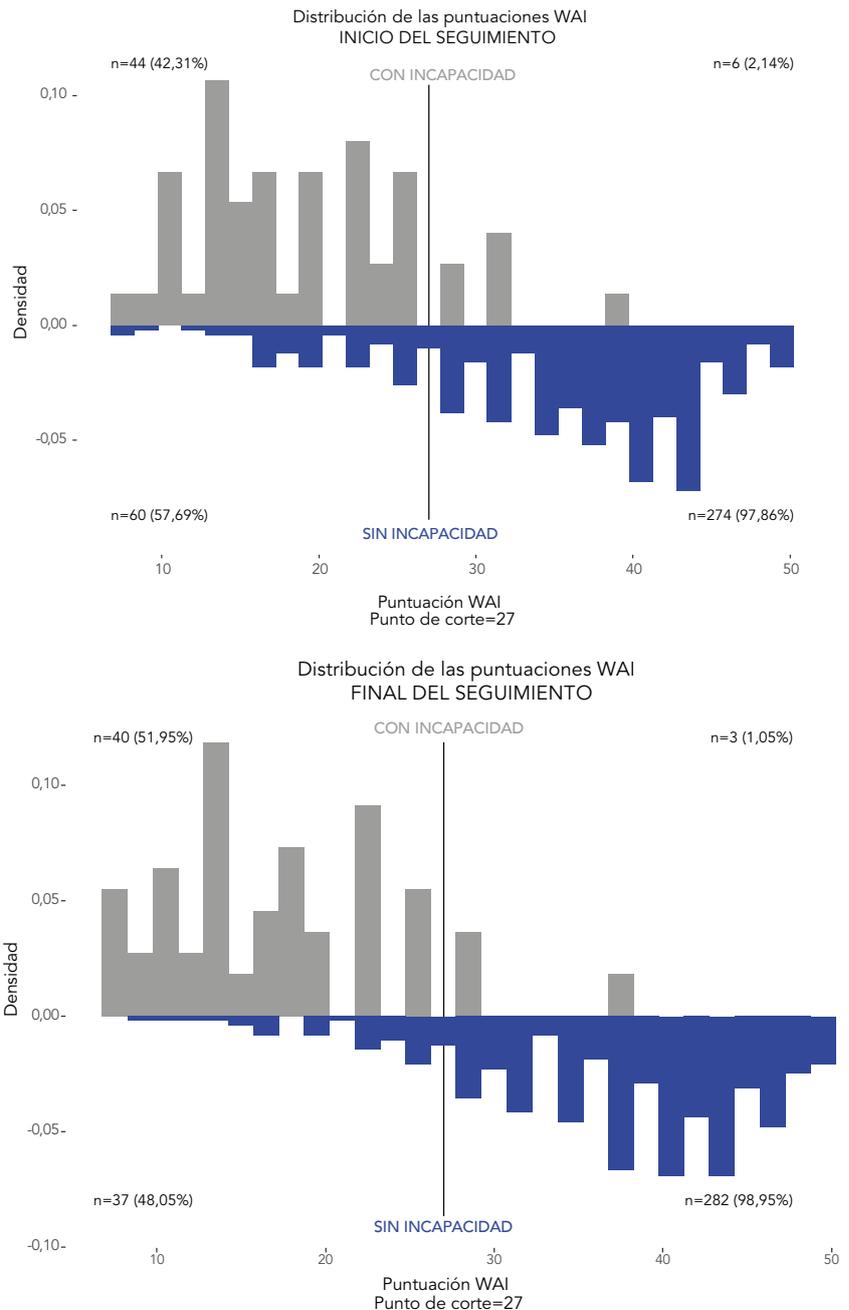
- 07
- 08
- 09
- 10

11. Curva de Características Operativas del Receptor.

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Con estos resultados, podemos extrapolar que el punto de corte óptimo para nuestra cohorte (27, tanto en los cuestionarios realizados al inicio como al final del seguimiento) es muy cercano al punto de corte propuesto en la literatura (28). El AUC<sup>12</sup> es de 0,908 (IC95%: 0,872-0,944) y 0,957 (IC95%: 0,931-0,983) al inicio y al final respectivamente, muy cercana al valor óptimo de 1, lo que indica una muy buena capacidad discriminadora (figura 5).

**Figura 5. Proporción de sujetos con incapacidad en torno al punto de corte determinado (27)**



En la figura 5 se presentan los números absolutos y relativos de sujetos con incapacidad y sujetos que no la presentan en función del punto de corte determinado.

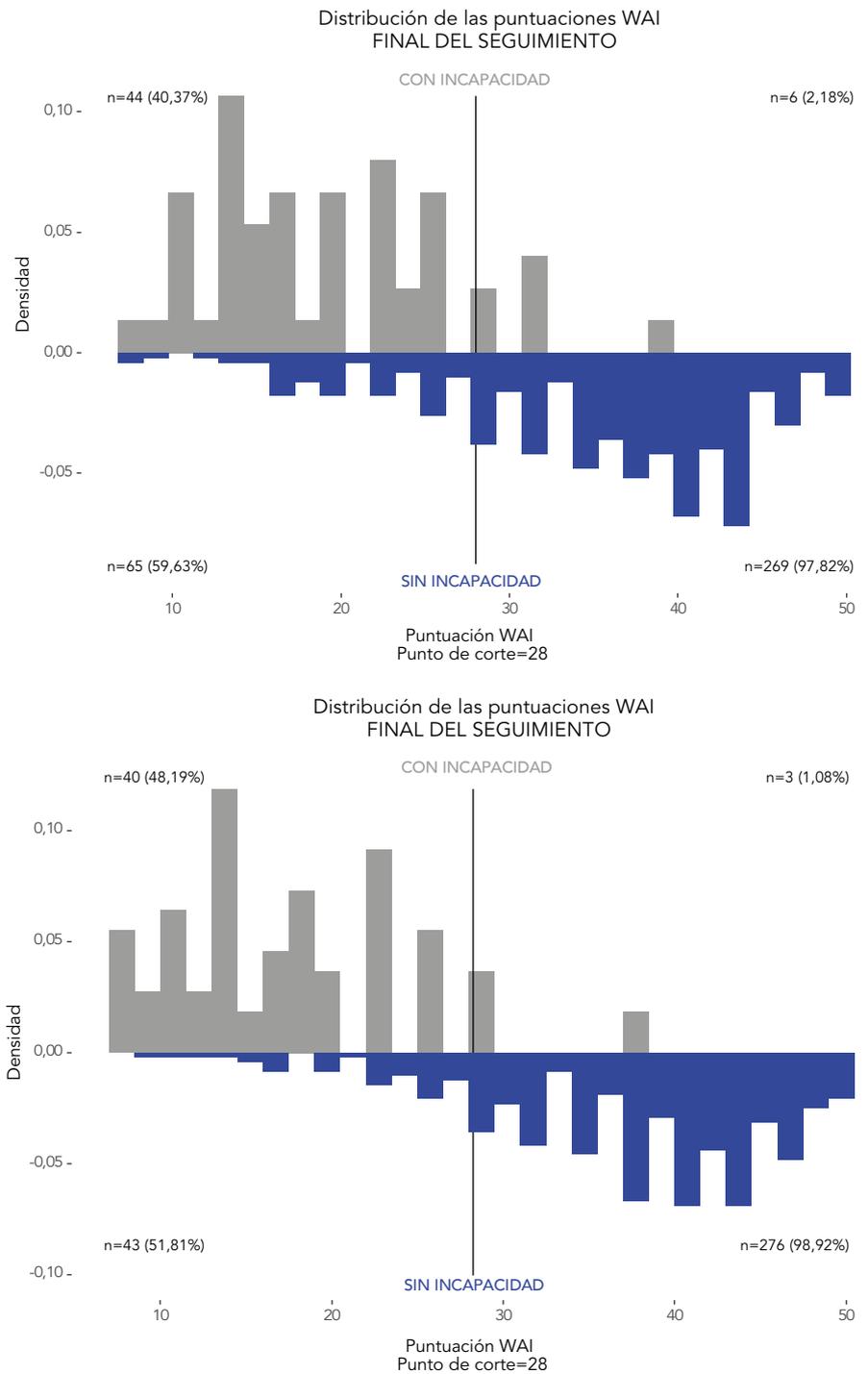
- 07
- 08
- 09
- 10

12. **AUC:** significa Área bajo la curva ROC. Mide el área bidimensional completa debajo de la curva ROC completa de (0,0) a (1,1).

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Dada esta circunstancia, aplicamos el valor de punto de corte referido en la literatura a nuestra cohorte (figura 6):

**Figura 6. Proporción de sujetos con incapacidad en torno al punto de corte determinado (27)**



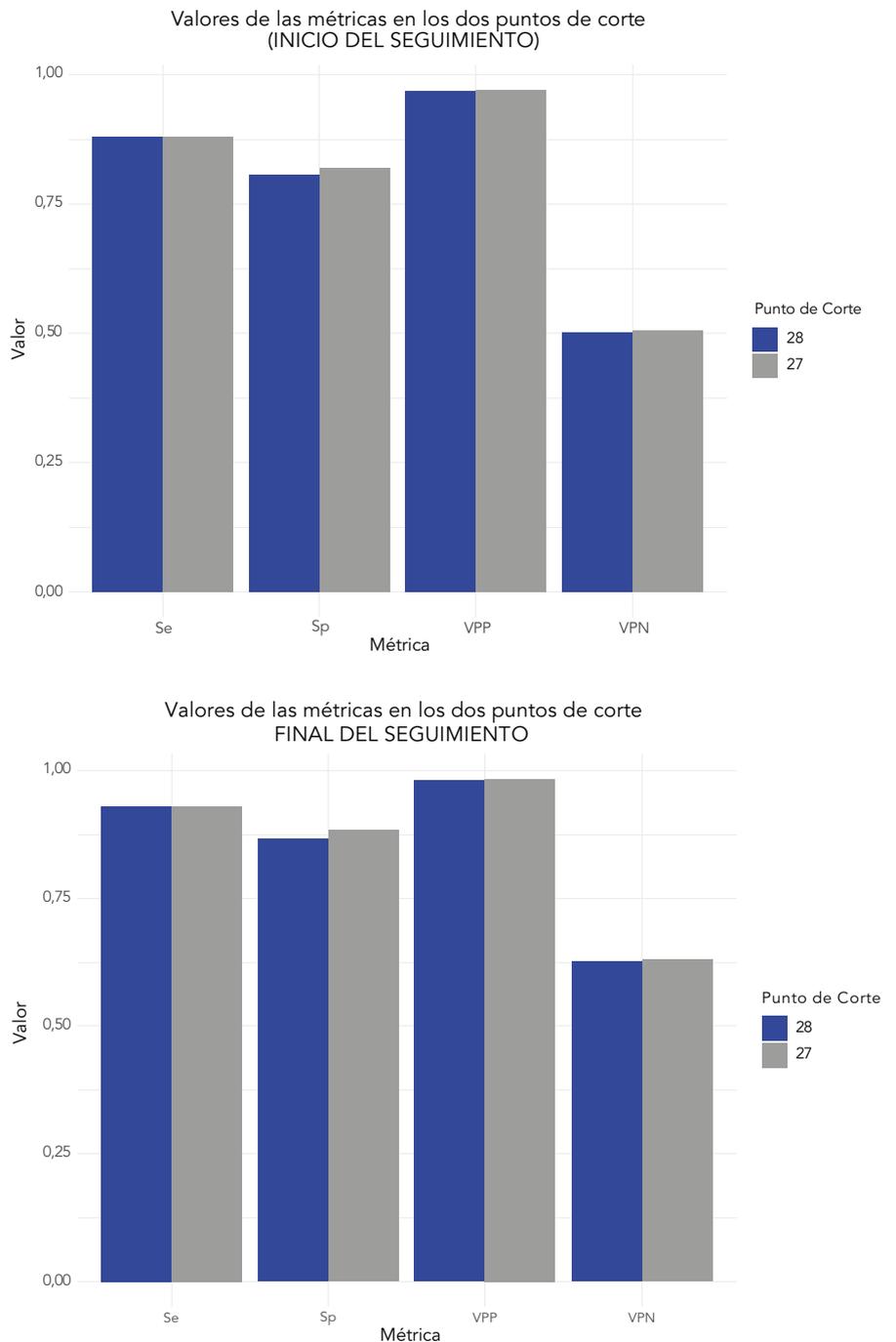
En la figura 6 se presentan los números absolutos y relativos de sujetos con incapacidad y sujetos que no la presentan en función del punto de corte determinado.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Los resultados obtenidos con el punto de corte en 28 aportan una sensibilidad y especificidad muy buenas, con valores superiores al 80%. Para comprobar que la elección de los puntos de corte 27 y 28 arrojan resultados similares, se comparan las medidas de validez diagnóstica obtenidas con ambos puntos (figura 7).

**Figura 7. Comparación de métricas entre el punto de corte referido en la literatura vs óptimo en esta cohorte al inicio y final del seguimiento (28 vs 27)**



- 07
- 08
- 09
- 10

Como se observa en la figura 7, no existen diferencias entre ambos puntos de corte ni al inicio ni al final del seguimiento.

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Enfermedades intercurrentes y/o secuelas tanto físicas como de salud mental tras el alta por COVID-19 que causan situaciones de IT.**

Para conocer las patologías asociadas a la situación de IT se ha estimado un modelo mixto de regresión logística multivariante desde un enfoque Bayesiano para analizar la sintomatología presentada y las puntuaciones en los cuestionarios por el conjunto de pacientes en dicha situación.

**Tabla 9. Probabilidad de presentar un OR>1 con relación a la IT en el modelo bayesiano**

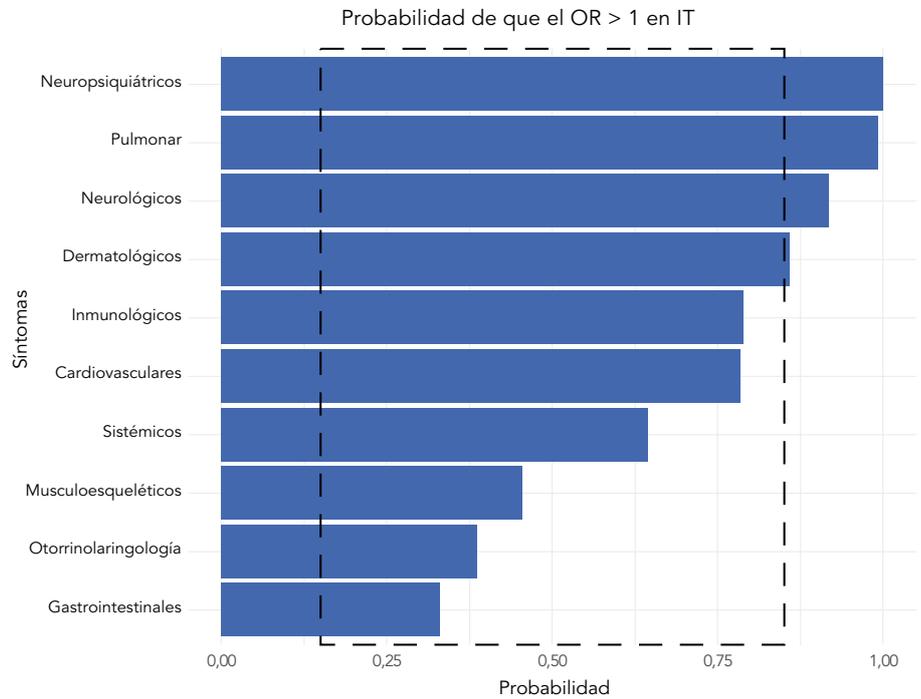
Síntoma	Probabilidad (OR>1)
Neuropsiquiátricos	1
Pulmonar	0,993
Neurológicos	0,917
Dermatológicos	0,858
Inmunológicos	0,789
Cardiovasculares	0,783
Sistémicos	0,645
Musculoesqueléticos	0,455
Otorrinolaringológicos	0,385
Gastrointestinales	0,331

Las probabilidades de que dichos síntomas influyan en la IT, es decir, presenten un OR superior a 1, se reflejan en la Tabla 9 y gráficamente en la figura 8.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Figura 8. Probabilidad de efecto significativo de las categorías sintomatológicas en la situación de Incapacidad Temporal**



Los síntomas cuya probabilidad es superior a 0,85 se han considerado asociados a la condición de IT, siendo estos los síntomas neuropsiquiátricos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos.

Con respecto a la asociación entre las respuestas a los cuestionarios y la IT, se obtuvieron los Odds Ratio (OR) relativos a los diferentes modelos de regresión logística estimados para conocer la influencia que tienen las respuestas en dichos cuestionarios sobre la probabilidad de presentar IT. Este análisis se ha realizado tanto al inicio como al final del estudio (Tabla 10).

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Tabla 10. OR asociados a las puntuaciones de los cuestionarios en pacientes con IT**

Cuestionario	Inicio			Fin		
	OR	IC95%(OR) <sup>13</sup>	p-valor	OR	IC95%(OR)	p-valor
Índice de capacidad laboral (WAI)	0,831	(0,791 – 0,867)	<0,001	0,803	(0,734 – 0,860)	<0,001
Cuestionario sobre la salud del paciente (PHQ)	1,115	(1,064 – 1,170)	<0,001	1,126	(1,049 – 1,212)	0,001
Cuestionario general de salud de Goldberg (GHQ)	1,092	(1,051 – 1,138)	<0,001	1,107	(1,046 – 1,176)	<0,001
Escala del trastorno de ansiedad generalizada (GAD)	1,087	(1,036 – 1,142)	<0,001	1,060	(0,975 – 1,146)	0,15

A excepción del cuestionario GAD al final del seguimiento, el resto de los cuestionarios tienen un efecto significativo en la probabilidad de presentar IT. Además, dicho efecto es similar tanto al inicio como al final. En base a la información obtenida al inicio del seguimiento se tiene que:

- Por cada aumento unitario en la puntuación WAI, la probabilidad de presentar IT se reduce en un 16,9%.
- Por cada aumento unitario en la puntuación PHQ, la probabilidad de presentar IT aumenta en un 11,5%.
- Por cada aumento unitario en la puntuación GHQ, la probabilidad de presentar IT aumenta en un 9,2%.
- Por cada aumento unitario en la puntuación GAD, la probabilidad de presentar IT aumenta en un 8,7%.

La representación gráfica de la distribución de las puntuaciones, en función de la incapacidad, quedaría reflejada en las figura 9 y 10. En ella se representan las puntuaciones medianas, calculadas mediante la metodología Bootstrap, con su intervalo de confianza asociado al iniciar el seguimiento.

- 07
- 08
- 09
- 10

13. OR: IC95%: Intervalo de confianza del 95%.

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Figura 9. Distribución de las puntuaciones del cuestionario WAI en base a la IT, al iniciar el seguimiento

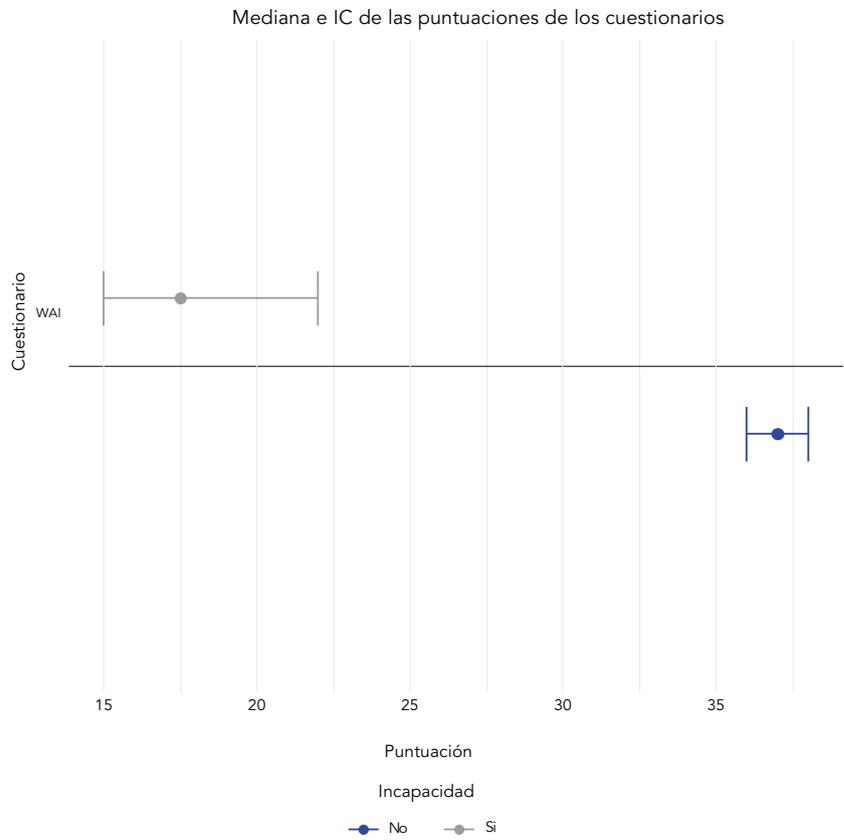
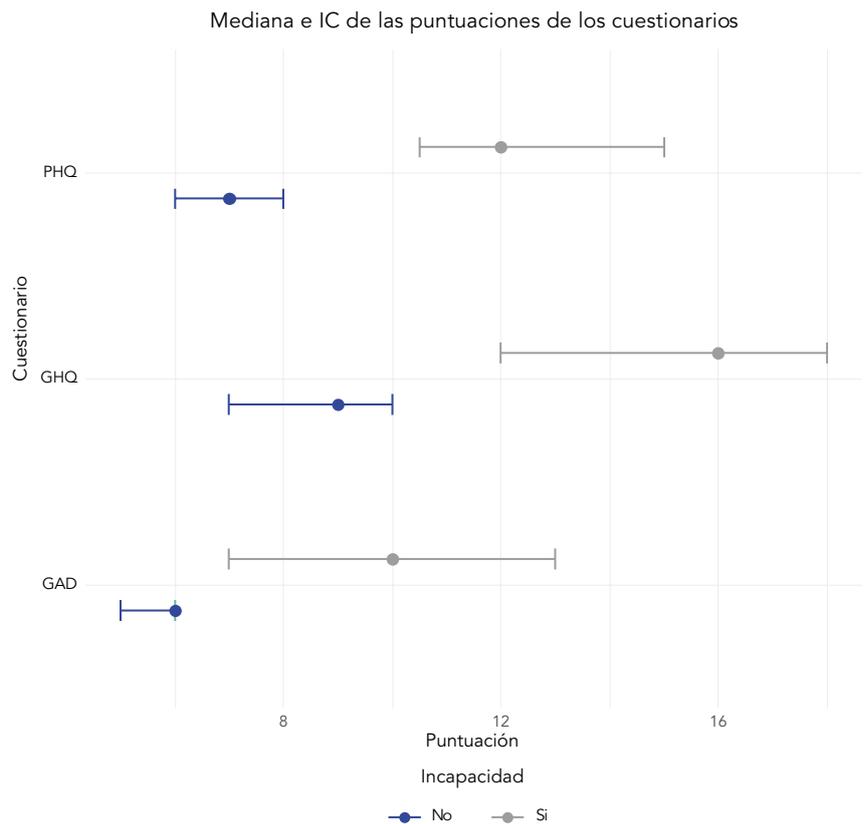


Figura 10. Distribución de las puntuaciones de los cuestionarios PHQ, GHQ y GAD en base a la IT, al iniciar el seguimiento



- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Enfermedades intercurrentes y/o secuelas tanto físicas como de salud mental tras el alta por COVID-19 que causan situaciones de IP.**

Para conocer las patologías asociadas a la situación de IP también se ha estimado un modelo mixto de regresión logística multivariante desde un enfoque Bayesiano para analizar la sintomatología presentada y las puntuaciones en los cuestionarios por aquellos/as pacientes en dicha situación.

**Tabla 11. Probabilidad de presentar un OR>1 con relación a la IP en el modelo bayesiano**

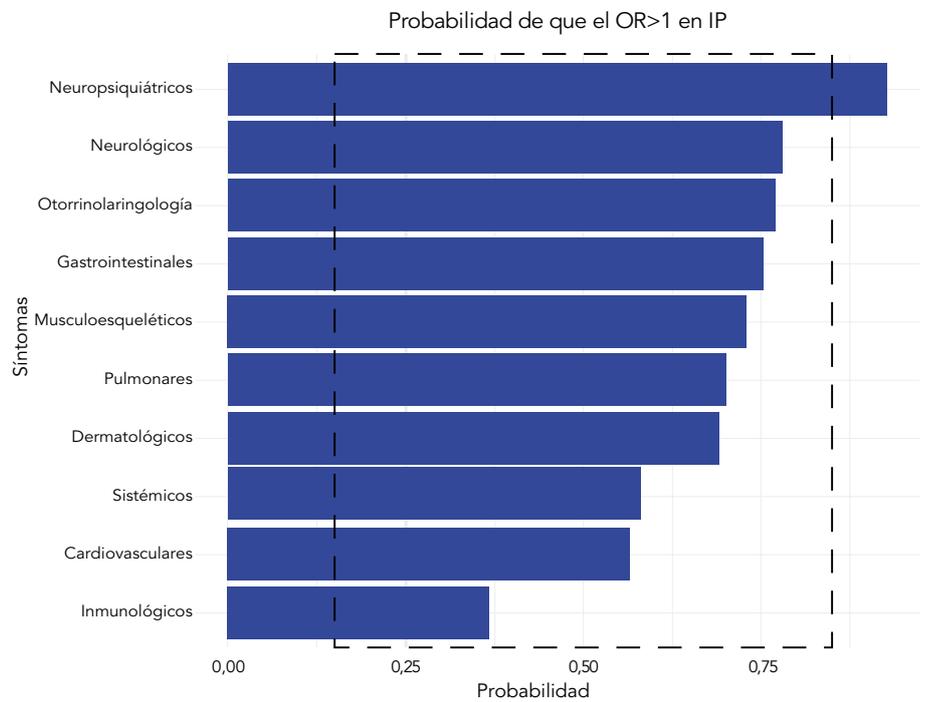
Síntomas	Probabilidad (OR>1)
Neuropsiquiátricos	0,928
Neurológicos	0,781
Otorrinolaringológicos	0,771
Gastrointestinales	0,753
Musculoesqueléticos	0,730
Pulmonares	0,701
Dermatológicos	0,690
Sistémicos	0,580
Cardiovasculares	0,566
Inmunológicos	0,367

Las probabilidades de que dichos síntomas influyan en la IP, es decir, presenten un OR superior a 1, se reflejan en la tabla 11 y gráficamente en la figura 11.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Figura 11. Probabilidad de efecto significativo de las categorías sintomatológicas en la situación de IP**



Los síntomas cuya probabilidad es superior a 0,85 se han considerado asociados a la condición de IP, siendo éstos únicamente los síntomas neuropsiquiátricos. Dentro de los síntomas englobados en neuropsiquiátricos se determinó que la depresión era la única patología cuyo efecto se asociaba a la IP.

Con respecto a la asociación entre respuestas a los cuestionarios e IP, se obtuvieron los OR relativos a los diferentes modelos de regresión logística estimados para conocer la influencia que tienen las respuestas en dichos cuestionarios sobre la probabilidad de presentar IP. Este análisis se ha realizado al final del estudio, momento en el que se conoce si la persona presenta dicha incapacidad.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Tabla 12. OR asociados a las puntuaciones de los cuestionarios en pacientes con IP**

Cuestionario	OR	IC95% (OR)	p-valor
Índice de capacidad laboral (WAI)	0,756	(0,682 – 0,816)	<0,001
Cuestionario sobre la salud del paciente (PHQ)	1,083	(1,022 – 1,147)	0,006
Cuestionario general de salud de Goldberg (GHQ)	1,067	(1,020 – 1,116)	0,005
Escala del trastorno de ansiedad generalizada (GAD)	1,035	(0,967 – 1,102)	0,302

Nuevamente, a excepción del GAD, el resto de los cuestionarios tienen un efecto significativo en la probabilidad de presentar IP. En base a la información obtenida se tiene que:

- Por cada aumento unitario en la puntuación WAI, la probabilidad de presentar IP disminuye en un 24,4%.
- Por cada aumento unitario en la puntuación GHQ, la probabilidad de presentar IP aumenta en un 6,7%.
- Por cada aumento unitario en la puntuación PHQ, la probabilidad de presentar IP aumenta en un 8,3 %.

La representación gráfica de la distribución de las puntuaciones, en función de la incapacidad, queda reflejada en las figura 12 y 13. En ella se representan las puntuaciones medianas, calculadas mediante la metodología Bootstrap, con su intervalo de confianza asociado al finalizar el seguimiento.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Figura 12. Distribución de las puntuaciones del cuestionario WAI en base a la IP, al finalizar el seguimiento

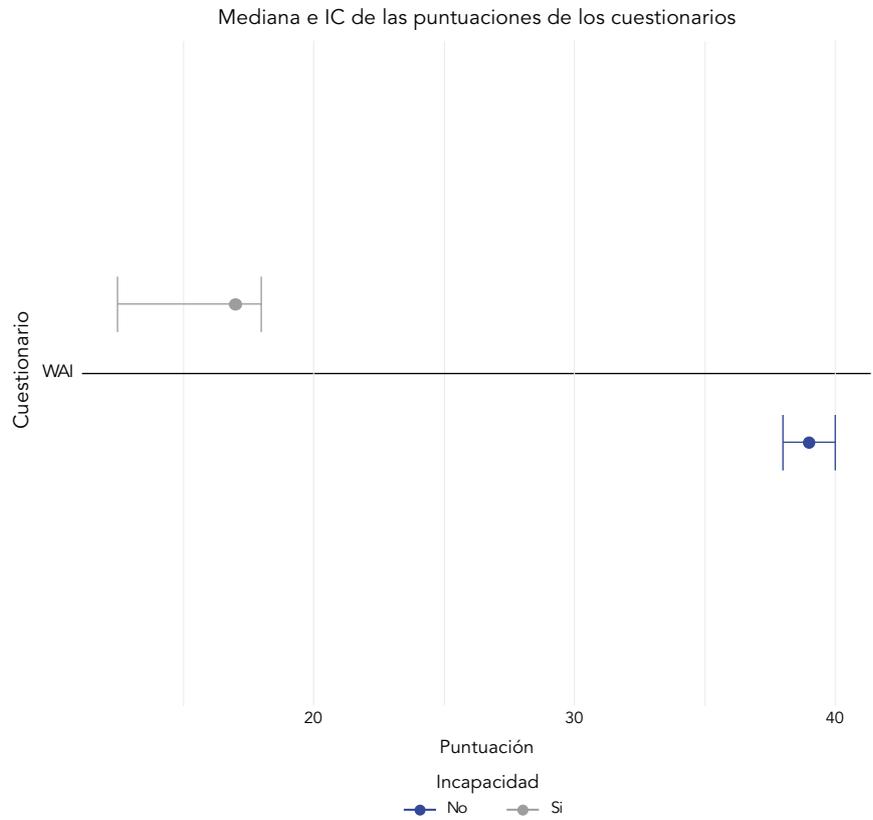
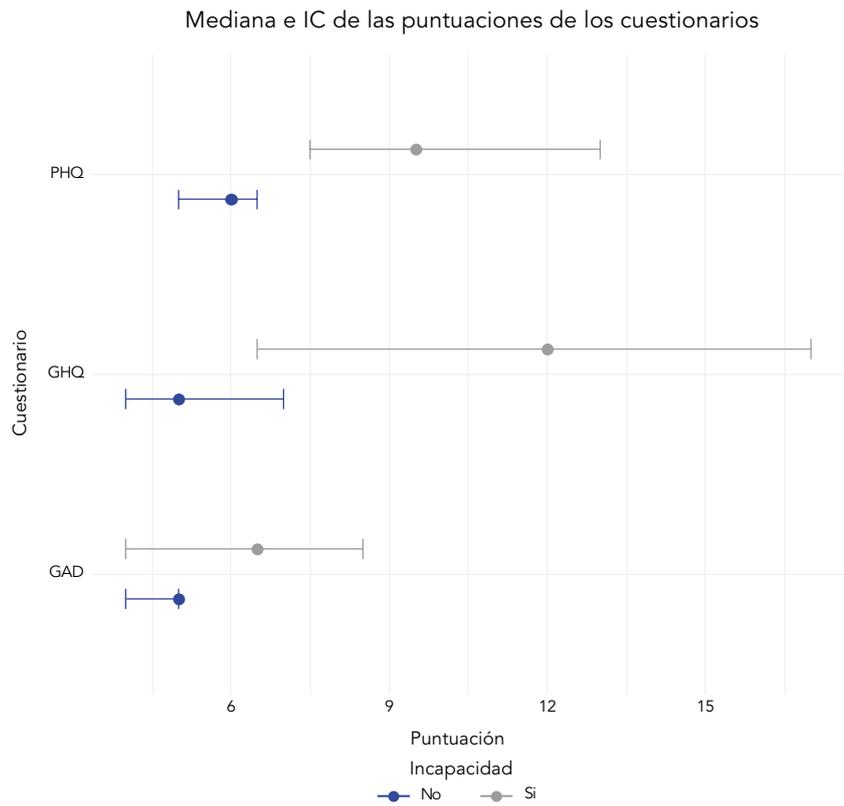


Figura 13. Distribución de las puntuaciones de los cuestionarios PHQ, GHQ y GAD en base a la IP, al finalizar el seguimiento



- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

### Caracterización del cuadro de síndrome post COVID-19 y su repercusión en la actividad laboral

La situación laboral ha seguido diversas vías en función de las necesidades de la muestra de pacientes.

El seguimiento ha reflejado cómo el grupo mayoritario inicialmente eran pacientes que estaban en situación de incapacidad, seguido de quienes estaban trabajando sin adaptación y de quienes requirieron de adaptación laboral. Inicialmente, el ascenso de pacientes trabajando sin adaptación presentó un aumento brusco entre los meses 3 (32,6%) y 6 (50%) posteriores al diagnóstico de la enfermedad, dándose este fenómeno a costa de la reducción de pacientes con incapacidad (48,2% y 31,2% respectivamente). A partir de los 12 meses, la curva de pacientes trabajando progresa en menor medida debido, en gran parte, a que el número de pacientes trabajando con adaptación comienza a aumentar (hasta ese momento se había mantenido estable en torno al 10%). Así, encontramos que la tasa de pacientes trabajando a los 12 meses era del 57,6% y pasa a los 18 meses a ser del 62,2%. En ese mismo periodo, el grupo de pacientes que trabajaba con adaptación representaba el 10,9% y el 14,3% respectivamente. A partir del mes 18, los cambios siguen la dinámica descrita, pero son menos acentuados. Dicha evolución queda reflejada en la Tabla 13 y gráficamente en la figura 14.

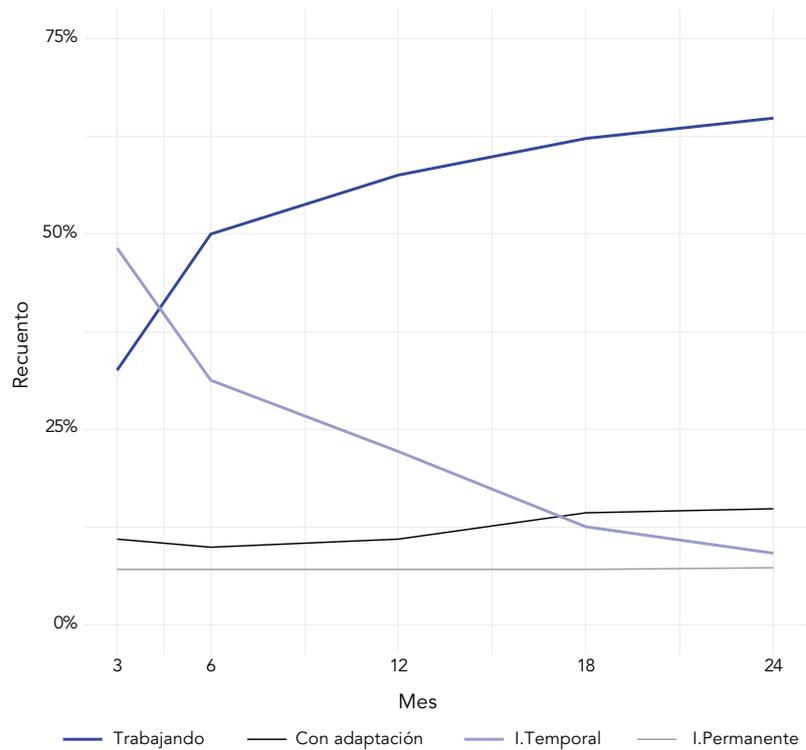
**Tabla 13. Evolución de la situación laboral**

Meses desde diagnóstico	Trabajando (%)	Trabajando con adaptación (%)	Incapacitados temporales (%)	Incapacitados permanentes	Otros (%)
3	125 (32,6%)	42 (10,9%)	185 (48,2%)	27 (7%)	5 (1,3%)
6	192 (50%)	38 (9,9%)	120 (31,2%)	27 (7%)	7 (1,8%)
12	221 (57,6%)	42 (10,9%)	85 (22,2%)	27 (7%)	9 (2,3%)
18	239 (62,2%)	55 (14,3%)	48 (12,5%)	27 (7%)	15 (4%)
24	249 (64,8%)	57 (14,8%)	35 (9,1%)	28 (7,3%)	15 (4%)

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Figura 14. Evolución de la situación laboral



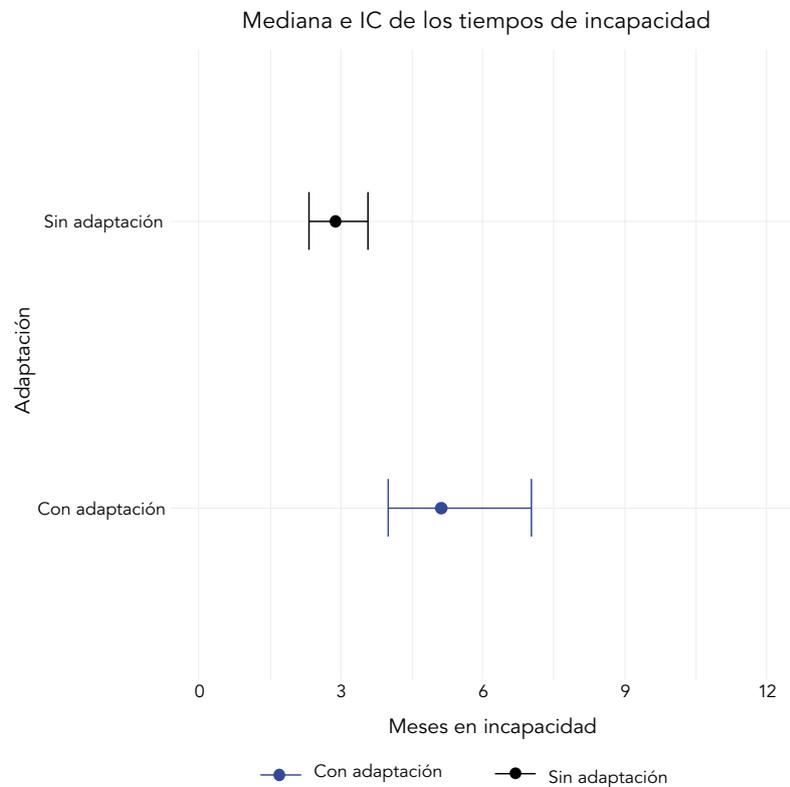
Al final del seguimiento, el porcentaje de personas trabajadoras trabajando sin adaptación es del 68,6%, con adaptación del 15,6%, en situación de IT del 4,4% y en situación de IP del 7,7%. El resto de la muestra se encuentra de baja por otras causas, en situación de desempleo o han comenzado la jubilación.

Adicionalmente, cuando se compararon los tiempos transcurridos de incapacidad en quienes presentaban IT y pasaban a trabajar frente a quienes presentaban IT y comienzan con adaptación laboral muestra que este último grupo presentaba unos tiempos de incapacidad superiores, como se refleja en la figura 15.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Figura 15. Tiempos de incapacidad en pacientes en función de la adaptación o no al puesto de trabajo**



Ambos grupos presentaban una distribución en el seguimiento de pacientes similar, pero sin embargo el conjunto de pacientes con adaptación presentaba un porcentaje mayor de recaídas y peores puntuaciones en todos los cuestionarios tanto al inicio como al final del seguimiento, por lo que podemos observar que el grupo de pacientes que requirió adaptación presentaba mayor gravedad.

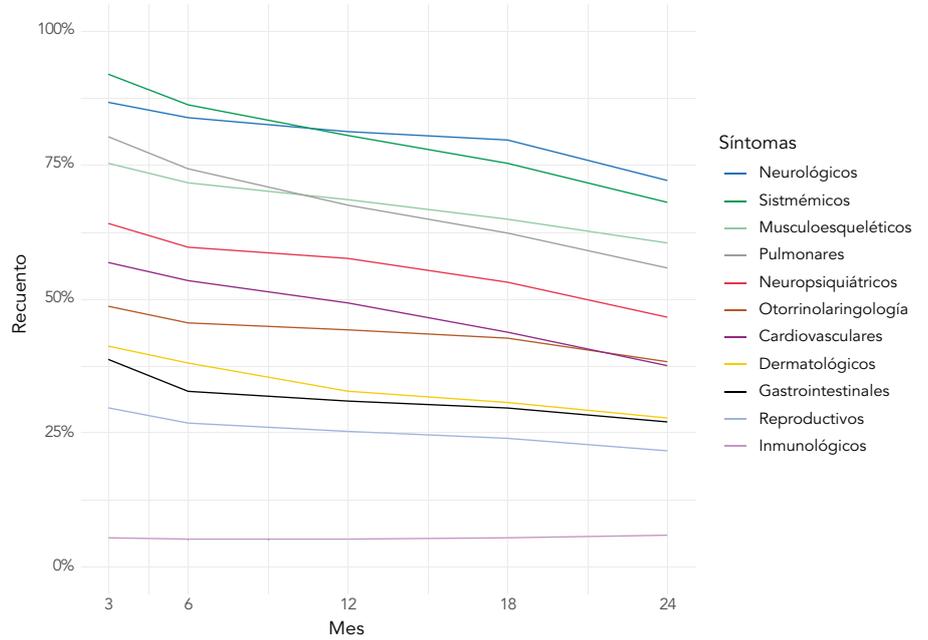
Para continuar describiendo el síndrome post COVID-19, se ha estudiado la evolución de los síntomas presentes en esta población.

Destacan los síntomas neurológicos, sistémicos, musculoesqueléticos y pulmonares, los cuales presentan una frecuencia superior al 50% desde el diagnóstico de la COVID-19 aguda hasta 24 meses después. Si se tienen en cuenta los síntomas desagregados, el cansancio destaca notablemente sobre el resto de los síntomas, afectando a más del 85% de la muestra a los tres meses del diagnóstico y manteniéndose en aproximadamente el 60% de la muestra a los 24 meses (figura 16 y 17).

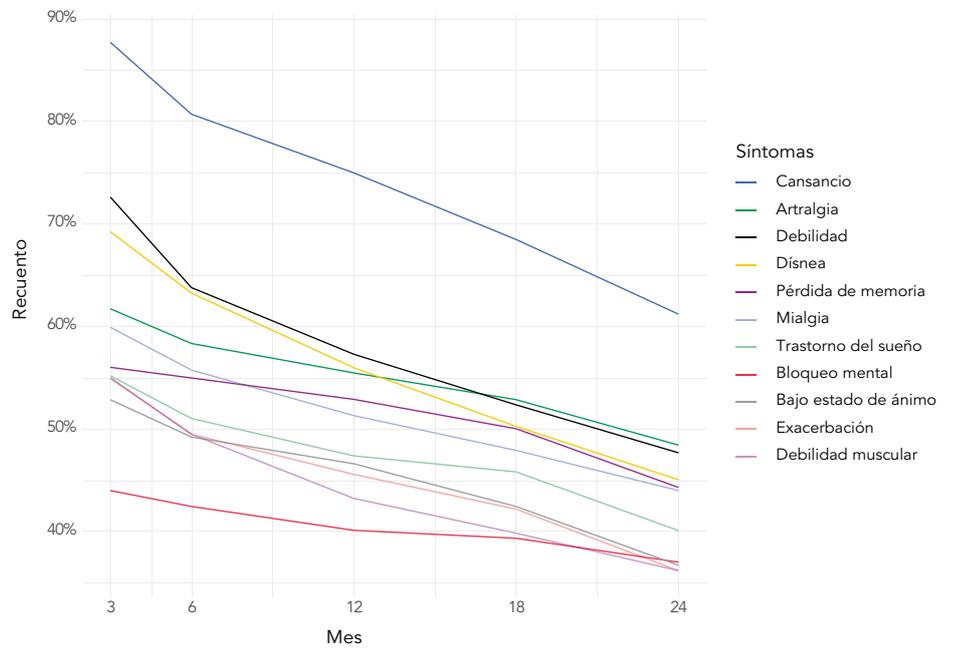
- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Figura 16. Evolución de los síntomas agrupados según aparato/sistema afectado**



**Figura 17. Evolución de los síntomas desagregados**



- 07
- 08
- 09
- 10

Se llevó a cabo un análisis clúster por síntomas para determinar cuáles de ellos estaban más relacionados entre ellos. Mediante la metodología Gap Statistic se determinó que el número óptimo de grupos era tres (figura 18), englobando cada clúster los siguientes síntomas ordenados por frecuencia de aparición en la muestra de pacientes a los tres meses:

01

02

03

04

05

06

- **Grupo 1:** cansancio (88,5%), debilidad (73,4%), disnea (69,8%), artralgias (62%), mialgias (60,4%), debilidad muscular (55,5%) y exacerbación de la patología síndrome post COVID-19 tras esfuerzo (55,2%).
- **Grupo 2:** pérdida de memoria (56,8%), trastornos del sueño (55,7%), bajo estado de ánimo (53,4%), niebla mental (48,7%), ansiedad (47,9%), cefalea (46,4%), taquicardia (44,8%), bloqueo mental (44,3%), tos seca (44,0%), parestesia (34,1%), sudoración (33,9%), sofocos (32,8%) y depresión (26,0%).
- **Grupo 3:** Resto de síntomas [(anosmia (33,9%), ageusia (29,4%), pérdida de peso (30,5%), deterioro (25,0%), alopecia (23,4%), dolor torácico (22,1%), visión borrosa (21,9%), alteraciones en la saturación de oxígeno (21,6%), picores (20,6%), diarrea (20,6%), dolor osteomuscular (19,5%), dispepsia (19,0%), molestias (18,8%), ojos secos (18,5%), estrés postraumático (18,0%), sarcopenia (17,2%), disfonía (16,9%), reflujo (16,9%), alteraciones del lenguaje (16,7%), febrícula (16,4%), dolor de garganta (16,1%), hipertensión (15,4%), cambio en piel y/o uñas (14,8%), disautonomía (14,3%), rinorrea (14,3%), dolor abdominal (14,1%), acúfenos (13,8%), estornudos (12,8%), vértigo (11,7%), alteraciones en las relaciones sexuales (10,9%), neumonía (10,7%), exantemas (10,2%), alteraciones en la función urinaria (9,6%), varices (9,1%), alteraciones en la menstruación (8,9%), colon irritable (8,3%), urticaria (8,1%), fiebre (6,5%), disfagia (6,5%), anorexia (6,2%), cuadros confusionales (4,7%), hipotensión (3,9%), alteraciones en la función tiroidea (3,9%), alucinaciones (3,4%), diabetes tipo 2 (2,9%), intolerancia alimenticia (2,9%), bradicardia (2,6%), trombos (2,6%), debut diabético (2,1%), empeoramiento de la condición diabética (2,1%), aumento síntomas existentes (1,6%), nuevas respuestas inmunes (1,3%), parálisis facial (1,3%), nuevas alergias (1,3%), perniosis (1,0%), diabetes tipo 1 (0,5%)].

07

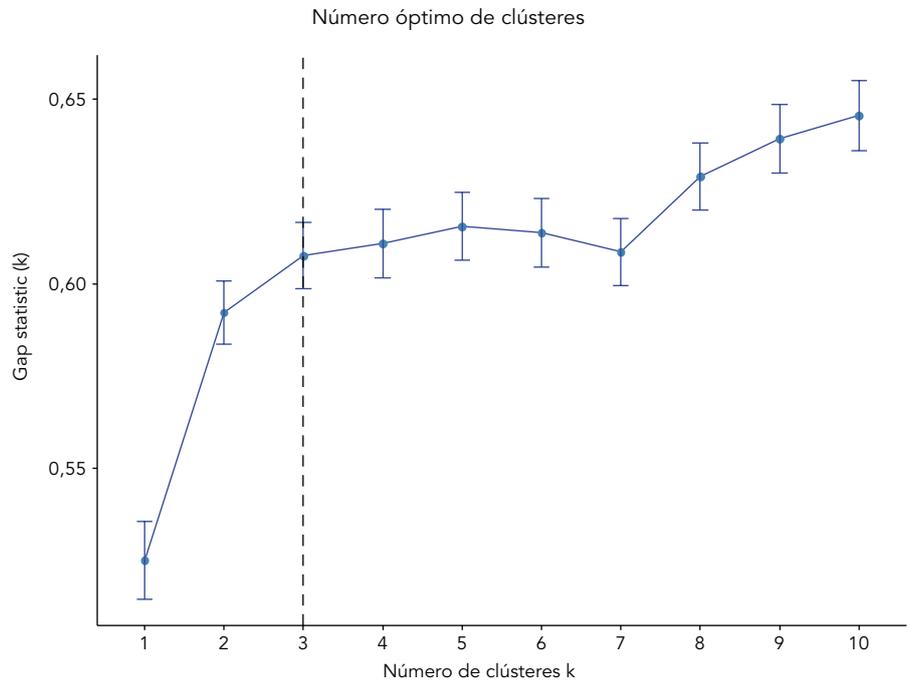
08

09

10

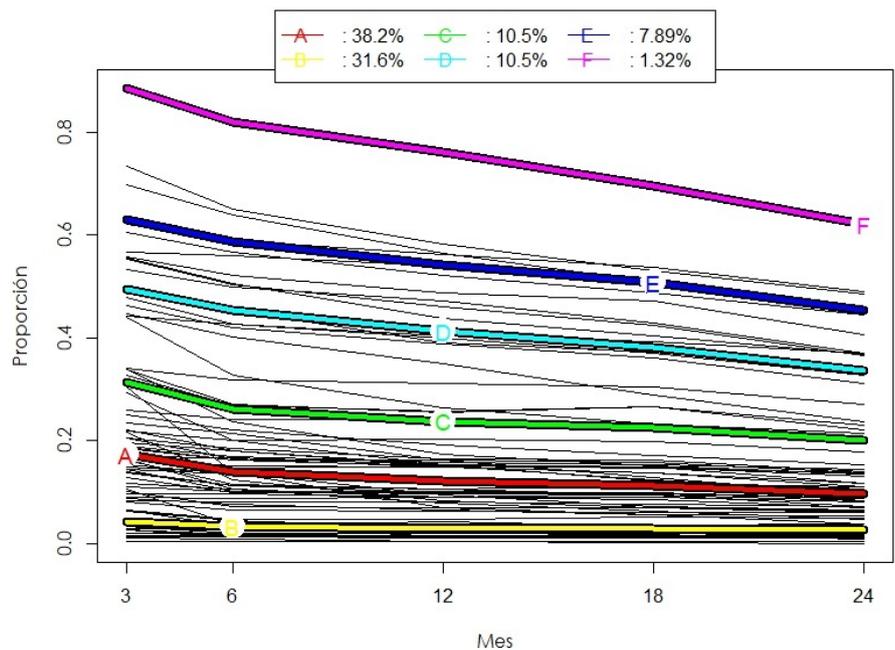
- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Figura 18. Demostración del número de clústeres óptimo en base al criterio gap statistics**



Posteriormente se realizó un análisis clúster longitudinal para determinar las y los pacientes que presentan una tendencia similar en función de los grupos de síntomas a lo largo del tiempo (figura 19).

**Figura 19. Evolución de los síntomas agrupados en clústeres**



- 07
- 08
- 09
- 10

Se detectaron 6 grupos de síntomas en función de su evolución. Se puede observar cómo todos presentan una tendencia decreciente. En el lapso de tres a seis meses se observa la disminución más brusca,

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

manteniéndose desde entonces un decrecimiento menos pronunciado. Los síntomas que componen cada clúster se incluyen en la siguiente tabla.

**Tabla 14. Grupos de síntomas obtenidos en el análisis clúster longitudinal**

Clúster (número de síntomas)	Síntomas incluidos
A (29)	Febrícula, pérdida de peso, alteraciones del lenguaje, disautonomía, ageusia, estrés postraumático, HTA, varices, dolor torácico, picores, dermatopatía, alopecia, dispepsia, molestias gastrointestinales, reflujo, diarrea, dolor abdomen, rinorrea, estornudos, saturación O <sub>2</sub> , ojos secos, molestias faríngeas, disfonía, acúfenos, vértigo, molestias acto sexual, disuria, sarcopenia.
B (22)	Fiebre, alucinaciones, cuadro confusional, parálisis facial, bradicardia, hipotensión, trombos, urticaria, exantemas, perniosis, disfagia, colon irritable, anorexia, neumonía, alteraciones en la menstruación, debut diabético, empeoramiento diabetes, patología tiroidea, nuevas respuestas inmunitarias, aumento actividad autoinmune, alergias, intolerancias-
C (8)	Sofocos, sudoración, deterioro estado general, parestesias, anosmia, depresión, tos seca, visión borrosa
D (8)	Exacerbación de la patología previa asociada a síndrome post COVID-19 tras esfuerzo, niebla mental, bloqueo mental, cefaleas, ansiedad, bajo estado de ánimo, taquicardias, debilidad muscular
E (6)	Debilidad general, pérdida de memoria, trastorno del sueño, disnea, mialgias, artralgias
F (1)	Cansancio

Se estudió el efecto de cada uno de los síntomas sobre el tiempo de incapacidad de la muestra de pacientes. Los HR<sup>14</sup> y los p-valores obtenidos quedan reflejados en la Tabla 15.

- 07
- 08
- 09
- 10

14. HR significa hazard ratio o hazard rate ratio. Se trata de un cociente que se obtiene mediante el exponencial del coeficiente de una regresión de Cox ordinaria con un programa estadístico.

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Tabla 15. Asociación de síntomas y tiempo de incapacidad**

Tipo de síntomas	HR	IC95%(HR)	p-valor
Neuropsiquiátrico	0,749	(0,581 – 0,967)	0,026
Cardiovascular	0,791	(0,605 – 1,034)	0,086
Pulmonar	0,795	(0,599 – 1,055)	0,112
Neurológico	0,801	(0,552 – 1,162)	0,243
Reproductivo	0,854	(0,636 – 1,145)	0,291
Otorrinolaringológico	0,868	(0,667 – 1,130)	0,294
Sistémico	0,986	(0,667 – 1,453)	0,943
Musculoesquelético	0,992	(0,740 – 1,331)	0,959
Dermatológico	0,995	(0,746 – 1,325)	0,971
Gastrointestinal	1,074	(0,819 – 1,409)	0,607
Inmunológicos	1,338	(0,781 – 2,291)	0,289

Se observó que el único tipo de síntomas con influencia significativa sobre el tiempo de incapacidad fue el de los síntomas neuropsiquiátricos. Se estimó que la presencia de dichos síntomas a lo largo del tiempo reduce en un 25,08% la probabilidad de retorno al trabajo.

Dentro de los síntomas neuropsiquiátricos, aquellos con un efecto significativo sobre el tiempo de incapacidad fueron la depresión (HR=0,62 (IC95%: 0,443-0,875)) y el bajo estado de ánimo (HR=0,72 (IC95%: 0,544-0,946)). Estos datos se pueden extrapolar, implicando que la presencia de depresión a lo largo del tiempo reduce en un 38% la probabilidad de retorno al trabajo, y el bajo estado de ánimo reduce dicha probabilidad en un 28%.

Excluyendo al conjunto de pacientes que finalizó el episodio en IP, el grupo de pacientes con IT tuvo un tiempo mediano hasta su incorporación de 3 meses y 15 días (IC95%: 3 – 4 meses). En aquel conjunto de pacientes que pudo beneficiarse de una adaptación en el puesto de trabajo que les permitió una reincorporación, el tiempo mediano de IT fue de 5 meses y 6 días (IC95%: 4 – 7 meses), por lo que la diferencia es significativa y por tanto se aconseja adaptar el trabajo a la población trabajadora con síndrome post COVID-19 lo antes posible.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Identificación de la variabilidad de las repercusiones laborales según sexo y grupo de edad.**

Para valorar las implicaciones que tienen tanto la edad como el sexo en la repercusión laboral de la enfermedad, se estudiaron las diferencias existentes en la distribución de la situación laboral, los tiempos de incapacidad y sus respuestas a los cuestionarios.

En primer lugar, se estudió el posible efecto del sexo y la edad sobre la probabilidad de presentar las diferentes situaciones laborales a los 3 meses. Los resultados del modelo de regresión logística multinomial, donde las categorías de referencia fueron para la situación laboral "Trabajando actualmente"; para el sexo "Hombre"; y para la edad "Edad 30-45 años", arrojaron los resultados recogidos en la Tabla 16.

**Tabla 16. OR asociados al sexo y la edad sobre la situación laboral a los tres meses**

Situación laboral	Sexo (Mujer)			Edad (45-60)			Edad (60-70)		
	OR	IC95%(OR)	p-valor	OR	IC95%(OR)	p-valor	OR	IC95%(OR)	p-valor
Trabajando con adaptación	1,526	(0,732 – 3,184)	0,260	0,752	(0,311 – 1,818)	0,527	0,990	(0,359 – 2,729)	0,984
Incapacidad temporal	0,923	(0,581 – 1,464)	0,733	2,228	(1,156 – 4,294)	0,017	1,624	(0,757 – 3,482)	0,213
Incapacidad permanente	0,226	(0,085 – 0,602)	0,003	2,650	(0,561 – 12,530)	0,219	3,358	(0,651 – 17,325)	0,148

En base a los OR significativos se puede afirmar que a los 3 meses:

- Las mujeres tienen una probabilidad de presentar IP un 77,4% inferior que los hombres (los hombres presentan 4,42 veces más probabilidad de presentar IP que las mujeres).
- En comparación con los sujetos de entre 30 y 45 años, aquéllos con edades comprendidas entre los 45 y 60 años tienen una probabilidad de presentar IT 2,23 veces superior.

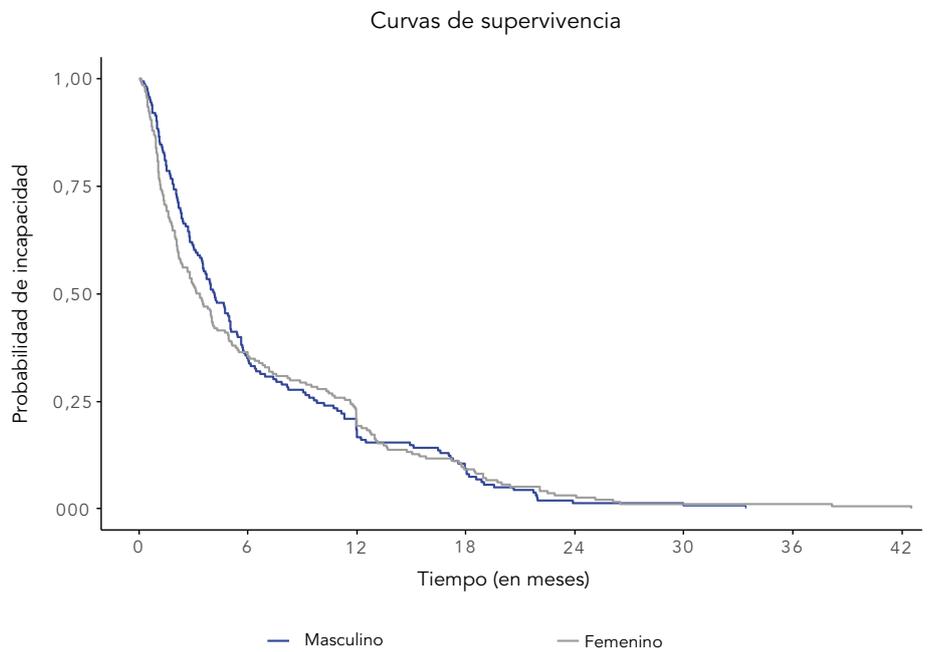
Los resultados obtenidos cuando se realizó el análisis en el resto de los meses son muy similares en cuanto al sexo, manteniéndose significativo el OR relativo a la IP. Sin embargo, el OR asociado a la IT de los sujetos de entre 45 y 60 años dejó de ser significativo en todas las mediciones posteriores al mes tres.

Para conocer el efecto que tiene tanto el sexo como la edad en los tiempos de incapacidad se estimaron las curvas de supervivencia representadas en la figura 20.

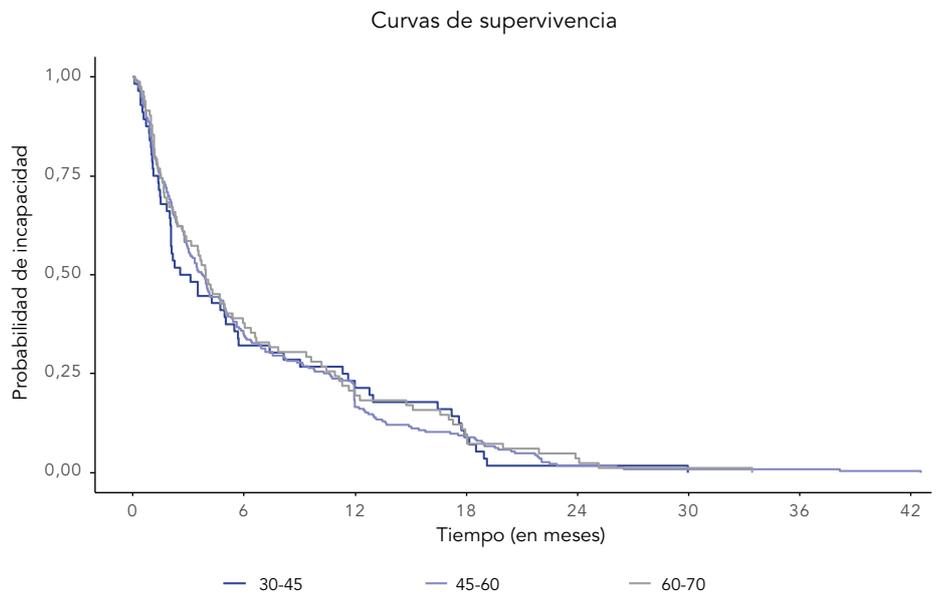
- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Figura 20. Tiempo de incapacidad según el sexo y la edad



Sujetos con incapacidad								
Masculino	163	57	27	15	2	1	0	0
Femenino	198	70	38	18	6	2	2	1



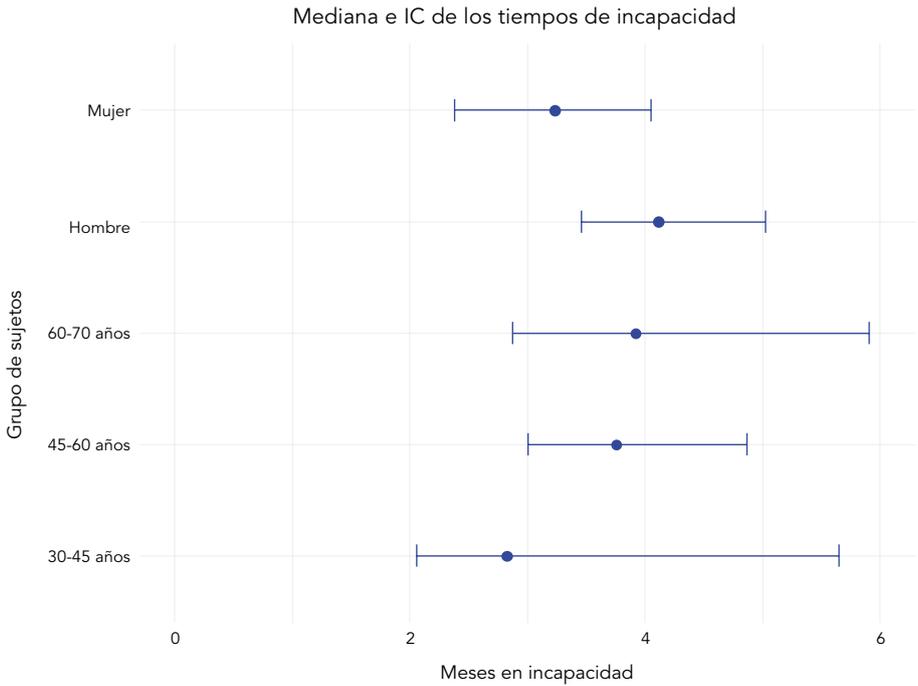
Sujetos con incapacidad								
30-45	56	18	12	5	1	0	0	0
45-60	223	78	37	20	4	2	2	1
60-70	82	31	16	8	3	1	0	0

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Se evaluó la existencia de diferencias significativas entre las curvas y se concluyó que ni el sexo ( $p$ -valor=0,85) ni la edad ( $p$ -valor=0,84) tenían un efecto significativo sobre los tiempos de incapacidad. Los tiempos medianos de incapacidad y su IC al 95% se representan en la figura 21.

**Figura 21. Mediana e IC de los tiempos de incapacidad según sexo y edad**

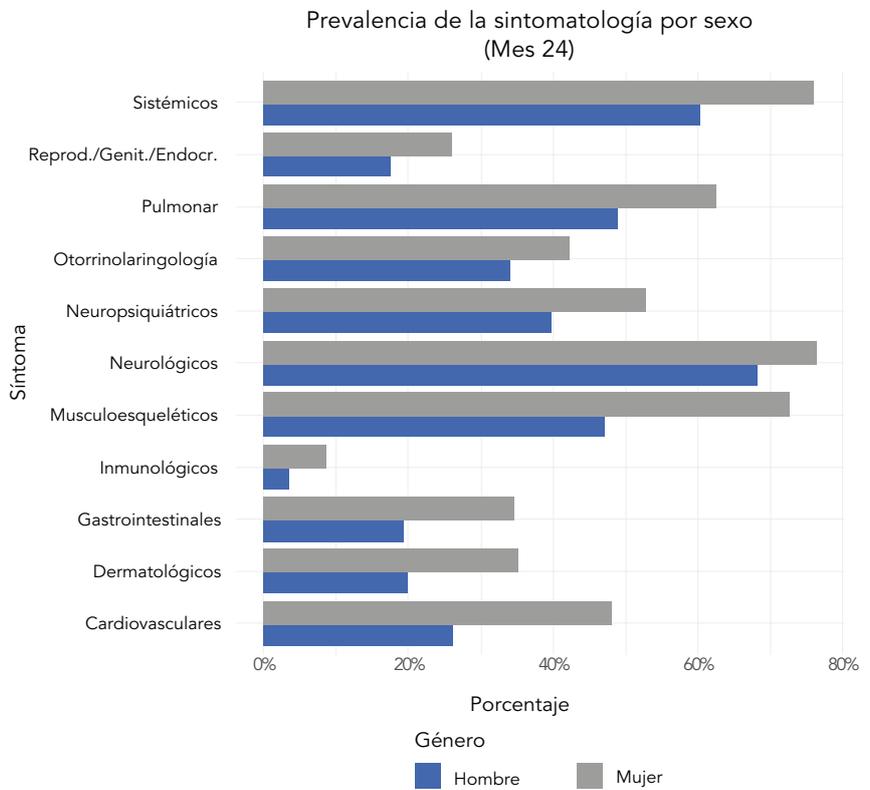
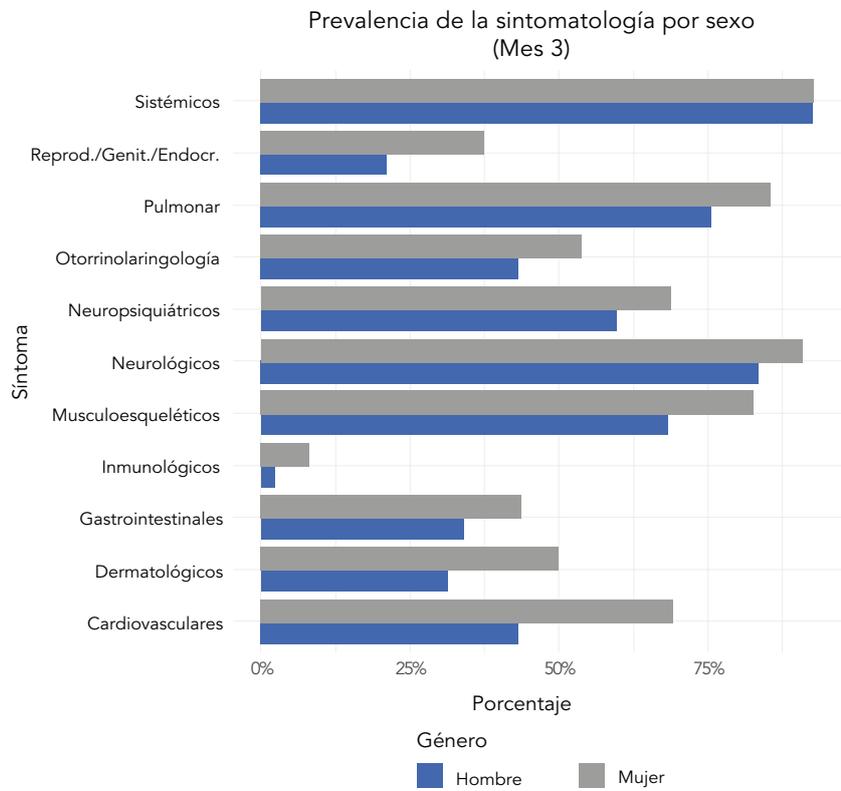


La distribución de la sintomatología al mes 3 y al mes 24 en función del sexo queda representada en la figura 22.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Figura 22. Distribución de síntomas según sexo (en mes 3 y mes 24)



Se encontraron diferencias significativas en la distribución de todos los síntomas, a excepción de los síntomas otorrinolaringológicos, neurológicos, reproductivos e inmunológicos.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

La implicación del sexo y la edad en los cuestionarios se analizó mediante un modelo de regresión logística multinomial. Se incluyó la variable relativa a la situación de incapacidad para eliminar la posible confusión que pudiera existir entre esta variable y las puntuaciones obtenidas a través de los cuestionarios. Las categorías de referencia de los cuestionarios fueron las relativas a la puntuación más baja, esto es, para WAI: capacidad laboral pobre, para GAD: Ausencia de ansiedad y para PHQ: Ausencia de depresión; la de sexo "Hombre"; y la edad "Edad 30-45 años". Los OR quedan reflejados en las tablas 17-20.

**Tabla 17. OR asociados al sexo y la edad sobre la capacidad laboral según cuestionario WAI**

Categoría WAI	Sexo (Mujer)			Edad (45-60)			Edad (60-70)		
	OR	IC95%(OR)	p-valor	OR	IC95%(OR)	p-valor	OR	IC95%(OR)	p-valor
Moderada	1,987	(1,079 – 3,662)	0,028	1,596	(0,695 – 3,664)	0,270	1,534	(0,570 – 4,128)	0,397
Buena	1,385	(0,767 – 2,500)	0,280	2,033	(0,871 – 4,750)	0,101	2,345	(0,872 – 6,307)	0,091
Excelente	0,699	(0,335 – 1,458)	0,340	0,766	(0,307 – 1,911)	0,567	0,813	(0,263 – 2,510)	0,719

El único OR estadísticamente significativo es el asociado al sexo mujer en la capacidad laboral moderada (p valor 0,028). Por lo tanto, se puede decir que la probabilidad de presentar una capacidad laboral moderada (en lugar de pobre) en las mujeres es un 98% superior. No existen diferencias significativas en base a la edad.

**Tabla 18. OR asociados al sexo y la edad sobre los síntomas de ansiedad según cuestionario GAD**

Ansiedad según GAD	Sexo (Mujer)			Edad (45-60)			Edad (60-70)		
	OR	IC95%(OR)	p-valor	OR	IC95%(OR)	p-valor	OR	IC95%(OR)	p-valor
Leve	2,336	(1,410 – 3,868)	0,001	2,165	(1,018 – 4,602)	0,045	1,522	(0,648 – 3,576)	0,335
Moderada	3,237	(1,705 – 6,148)	<0,001	1,119	(0,493 – 2,538)	0,788	0,882	(0,339 – 2,296)	0,797
Severa	1,430	(0,769 – 2,663)	0,259	1,568	(0,656 – 3,751)	0,312	0,775	(0,271 – 2,218)	0,635

- 07
- 08
- 09
- 10

Los OR asociados al sexo son significativos en dos de las tres categorías:

- Las mujeres tienen una probabilidad 2,3 veces superior de presentar síntomas de ansiedad leves (en lugar de ausencia) cuando se comparan con los hombres.

01

02

03

04

05

06

- Las mujeres tienen una probabilidad 3,2 veces superior de presentar síntomas de ansiedad moderados (en lugar de ausencia) cuando se comparan con los hombres.
- En comparación con los sujetos de entre 30 y 45 años, aquéllos con edades comprendidas entre los 45 y 60 años tienen una probabilidad de presentar síntomas de ansiedad leves (en lugar de ausencia) 2,16 veces superior.

**Tabla 19. OR asociados al sexo y la edad sobre los síntomas de depresión según cuestionario PHQ**

Depresión según PHQ	Sexo (Mujer)			Edad (45-60)			Edad (60-70)		
	OR	IC95%(OR)	p-valor	OR	IC95%(OR)	p-valor	OR	IC95%(OR)	p-valor
Leve	1,573	(0,939 – 2,637)	0,086	1,236	(0,603 – 2,533)	0,564	0,948	(0,416 – 2,160)	0,899
Moderada	2,455	(1,343 – 4,490)	0,003	1,459	(0,623 – 3,413)	0,384	1,119	(0,427 – 2,936)	0,819
Moderada-grave	2,327	(1,142 – 4,740)	0,020	2,351	(0,786 – 7,033)	0,126	1,128	(0,317 – 4,018)	0,853
Severa	3,466	(1,308 – 9,184)	0,012	1,846	(0,531 – 6,413)	0,335	0,334	(0,053 – 2,111)	0,244

Los OR asociados al sexo son significativos en tres de las cuatro categorías:

- Las mujeres tienen una probabilidad 2,5 veces superior de presentar síntomas de depresión moderada (en lugar de ausencia) cuando se comparan con los hombres.
- Las mujeres tienen una probabilidad 2,3 veces superior de presentar síntomas de depresión moderada-grave (en lugar de ausencia) cuando se comparan con los hombres.
- Las mujeres tienen una probabilidad 3,5 veces superior de presentar síntomas de depresión severa (en lugar de ausencia) cuando se comparan con los hombres.

Con respecto al cuestionario GHQ, se han utilizado los valores numéricos para la detección de diferencias significativas, dada la no existencia de categorías relativas a la puntuación global. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 20.

07

08

09

10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Tabla 20. Coeficientes asociados al sexo y la edad sobre la puntuación del cuestionario GHQ**

	Sexo (Mujer)			Edad (45-60)			Edad (60-70)		
	Coef.	IC95% (Coef.)	p-valor	Coef.	IC95% (Coef.)	p-valor	Coef.	IC95% (Coef.)	p-valor
Puntuación GHQ	2,875	(1,364 – 4,387)	<0,001	0,419	(-1,725 – 2,563)	0,701	-1,523	(-4,008 – 0,961)	0,229

El sexo tiene un efecto significativo sobre la puntuación obtenida en el cuestionario GHQ, observándose que, en media, las mujeres tienen unas puntuaciones en el cuestionario GHQ aproximadamente 2,9 unidades superior a los hombres, manteniendo el resto de variables (edad e incapacidad) constantes. La edad no tiene un efecto significativo en la puntuación de este cuestionario.

Debido a la posible implicación de tratamientos que regulen el estado emocional, se realizó un análisis comparativo del uso de dichos fármacos con respecto al sexo, no obteniéndose diferencias significativas.

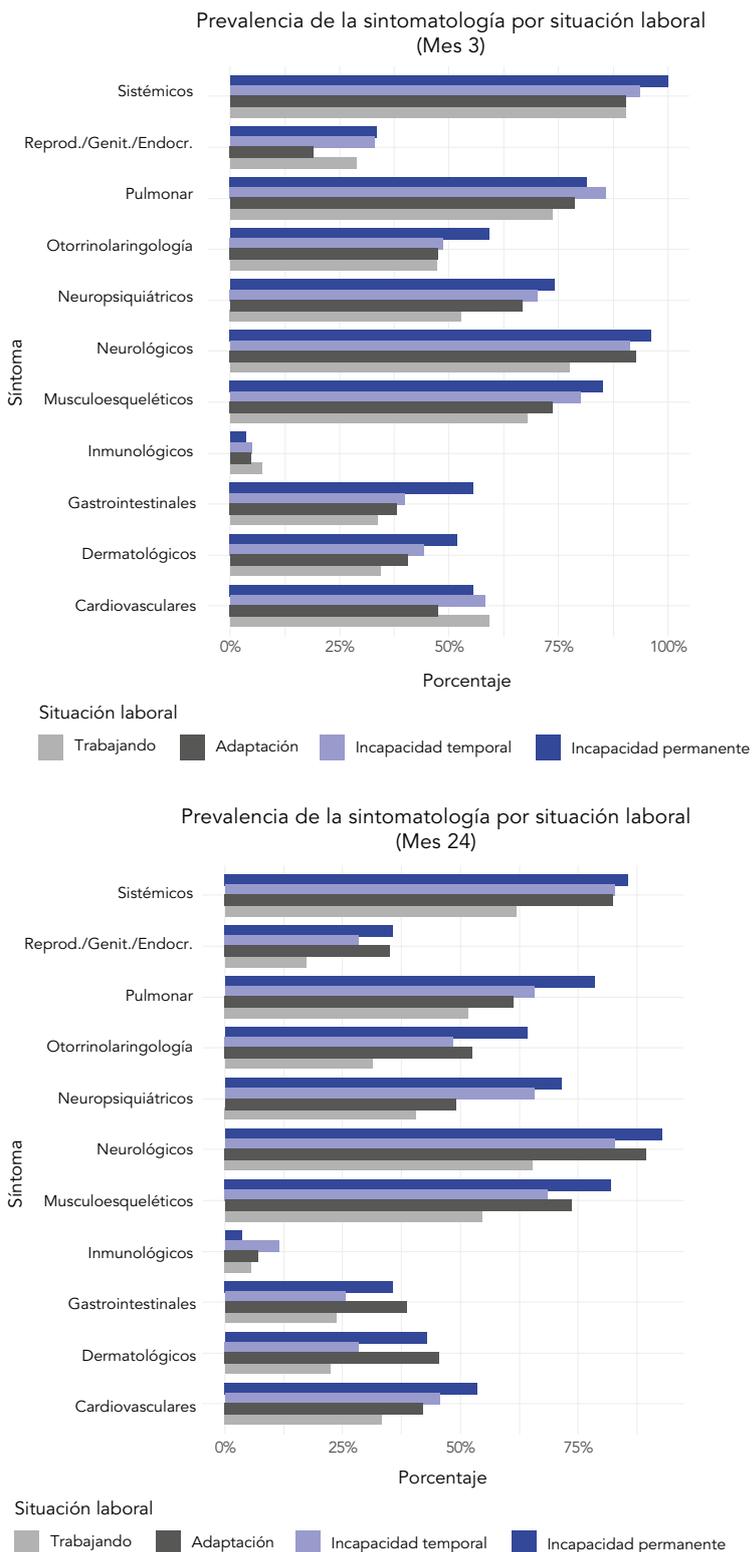
- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

### Diferenciación de la repercusión laboral según curso clínico y ámbito de tratamiento

Para valorar el porcentaje de la muestra que presenta determinados síntomas en función de su situación laboral al mes 3 y al mes 24, se ha realizado el siguiente análisis (figura 23):

**Figura 23. Distribución de síntomas según situación laboral (en mes 3 y mes 24)**



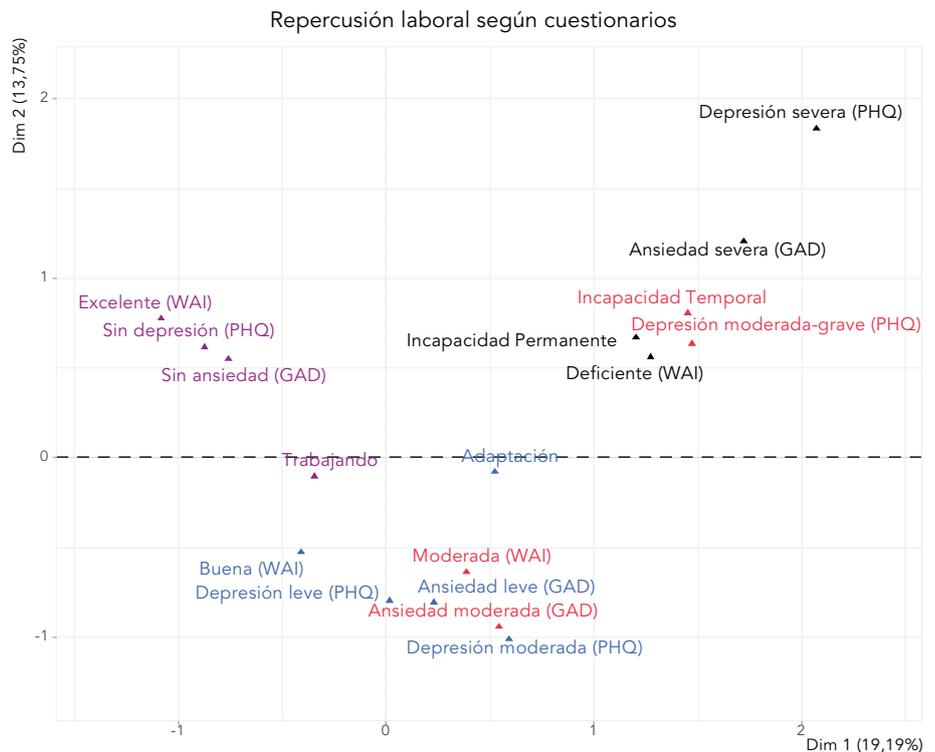
- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

A excepción de la clínica relativa al aparato gastrointestinal (p-valor=0,062) y al sistema inmunológico (p-valor=0,767), el resto presentaban diferencias significativas en la distribución según su situación laboral, siendo dichos resultados similares en todos los instantes de tiempo estudiados.

Se realizó un análisis de correspondencias para conocer la relación entre las diferentes categorías de los cuestionarios y su asociación con la situación laboral (figura 24).

**Figura 24. Análisis de correspondencias de las respuestas a los cuestionarios**



Se puede observar que existe una clara relación entre las categorías de todos los cuestionarios y las distintas situaciones laborales. Las categorías consideradas como "buenas" tienden a agruparse conjuntamente, mientras que las "malas" también están altamente relacionadas.

Atendiendo al seguimiento, se realizó un análisis comparando la situación laboral a los tres meses. Las categorías de referencia fueron "Trabajando" para la situación laboral y "Domiciliario" para seguimiento. Los resultados se recogen en la Tabla 21.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Tabla 21. OR asociados al tipo de seguimiento sobre la situación laboral**

Situación laboral	Seguimiento (Planta)			Seguimiento (UCI)		
	OR	IC95%(OR)	p-valor	OR	IC95%(OR)	p-valor
Trabajando con adaptación	1,072	(0,486 – 2,361)	0,864	1,783	(0,685 – 4,641)	0,236
Incapacidad temporal	1,582	(0,935 – 2,677)	0,087	4,359	(2,295 – 8,280)	<0,001
Incapacidad permanente	3,879	(0,975 – 15,437)	0,054	20,079	(5,236 – 76,991)	<0,001

En base a los OR significativos:

- Los sujetos con un seguimiento en UCI (en lugar de domiciliario) tienen una probabilidad 4,36 veces superior de presentar IT al mes 3.
- Los sujetos con un seguimiento en UCI (en lugar de domiciliario) tienen una probabilidad 20 veces superior de presentar IP al mes 3.
- El OR asociado a la IP en los sujetos con seguimiento en planta se encuentra próximo a ser significativo. Sin embargo, este OR se aleja de la significancia en todas las observaciones posteriores al mes tres.

No existen diferencias significativas al comparar las categorías “trabajando” y “trabajando con adaptación” en función del seguimiento (domiciliario, en planta o UCI).

Los resultados obtenidos cuando se realizó el análisis en el resto de los meses son similares, aunque el efecto producido por el seguimiento en UCI sobre la IP se estabiliza a partir del mes seis, representando un incremento de aproximadamente 10 veces sobre la probabilidad de padecer esta incapacidad.

No se encontraron diferencias significativas en las respuestas a los cuestionarios según el seguimiento.

La distribución de la sintomatología al mes 3 y al mes 24 en función del seguimiento queda representada en la figura 25.

- 07
- 08
- 09
- 10

01

02

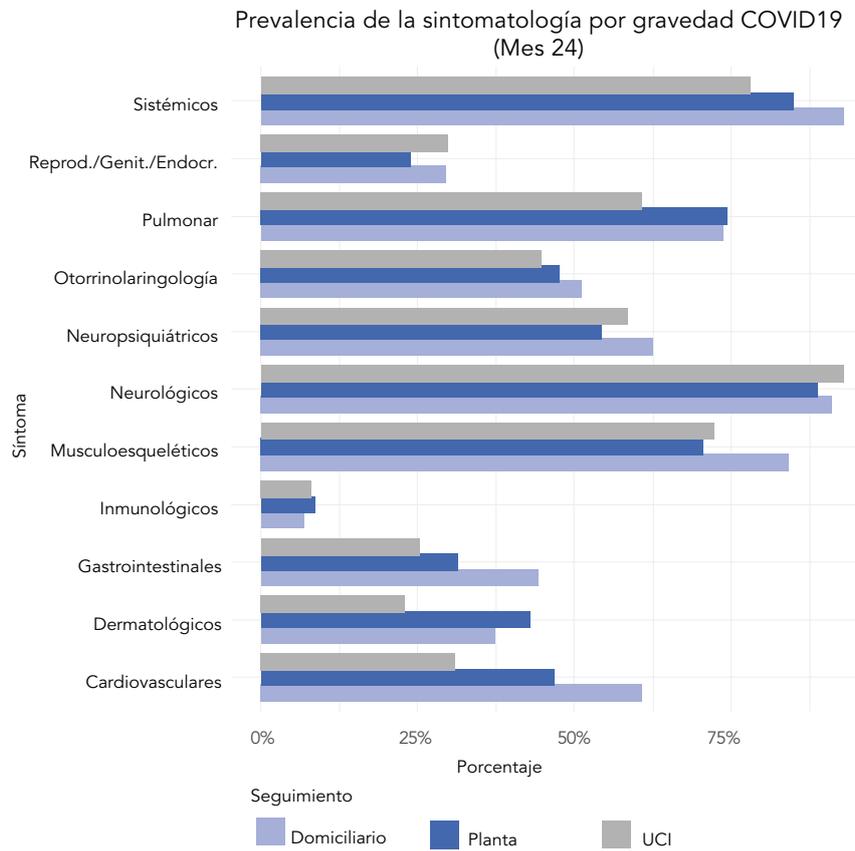
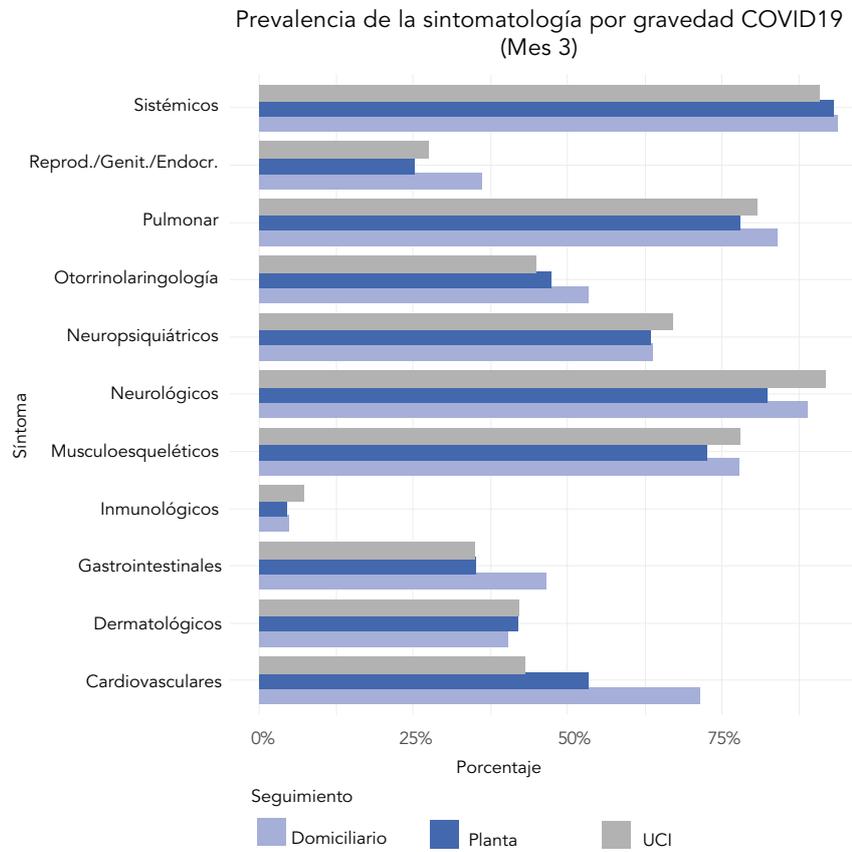
03

04

05

06

**Figura 25. Distribución de síntomas según seguimiento (en mes 3 y mes 24)**



07

08

09

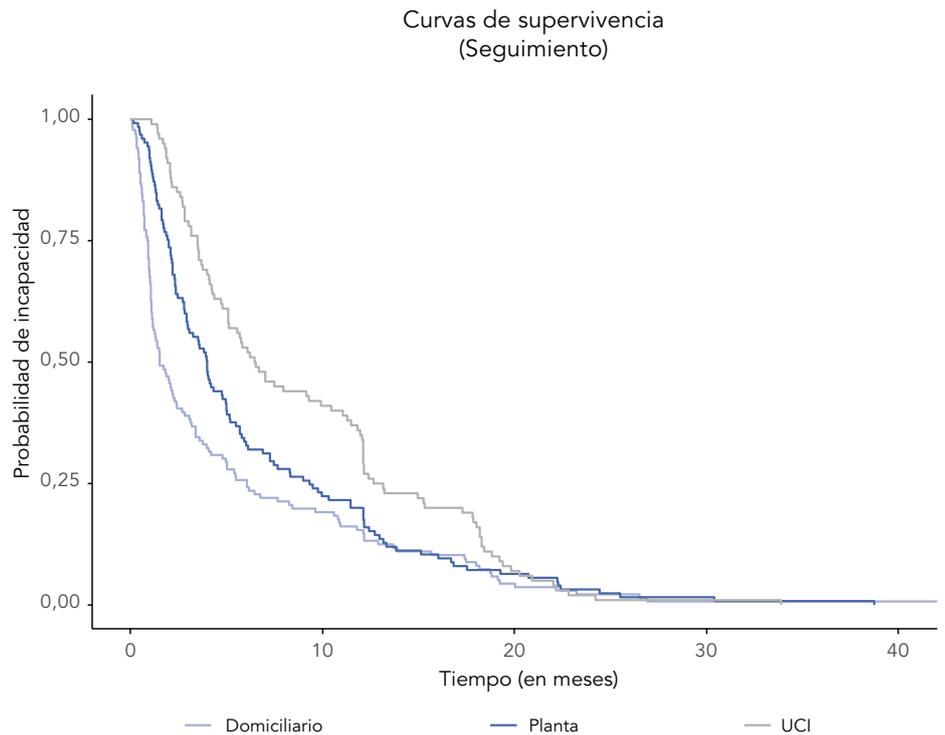
10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

Atendiendo a los resultados, aquellos síntomas cuya distribución difiere significativamente en función del seguimiento son los cardiovasculares, dermatológicos y gastrointestinales.

Por último, se estudió si existe un efecto estadísticamente significativo producido por el tipo de seguimiento en los tiempos de incapacidad (figura 26).

**Figura 26. Tiempo de incapacidad según seguimiento**



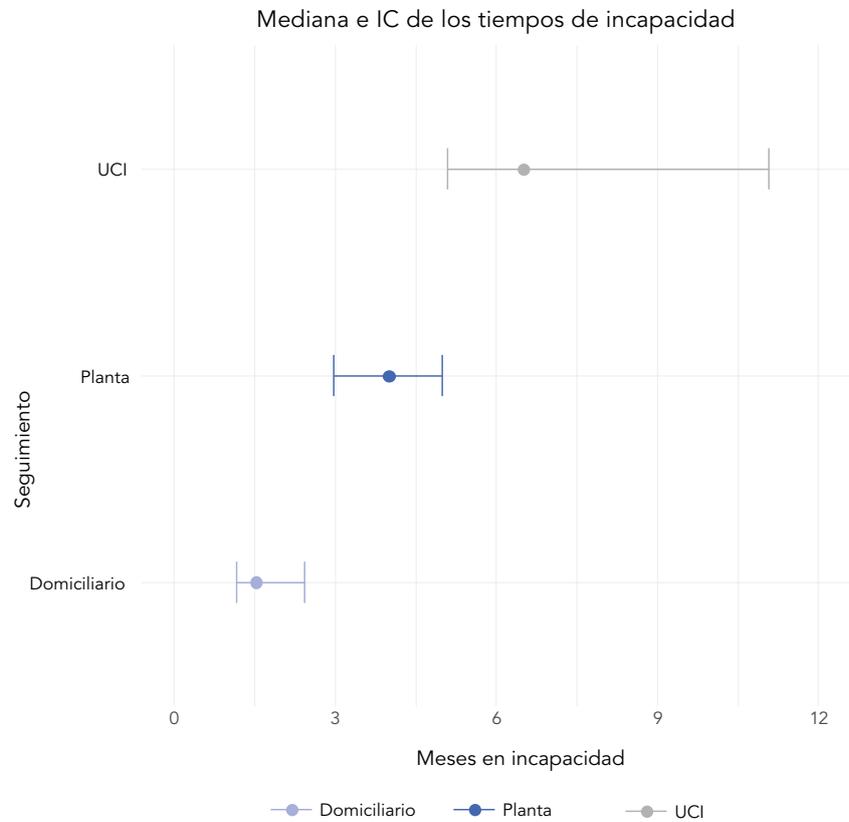
Sujetos con incapacidad					
Domiciliario	136	26	6	1	1
Planta	125	28	8	2	0
UCI	100	41	7	1	0

Tras analizar las curvas de supervivencia asociadas al tiempo de incapacidad en función del seguimiento se detectaron diferencias significativas entre las tres curvas ( $p < 0,001$ ). Dichas diferencias fueron significativas en los análisis dos a dos. Los tiempos medianos de incapacidad y su IC al 95% se representan en la figura 27.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Figura 27. Mediana e IC de los tiempos de incapacidad según seguimiento**



**Eficacia de un tratamiento común en los casos de síndrome post COVID-19 como factor que favorezca el retorno al trabajo**

Se estudió la existencia de algún tratamiento que tuviera un efecto significativo sobre los tiempos de incapacidad. Debido al escaso tamaño muestral en algunos de los tratamientos, únicamente se incluyeron los que presentaban una frecuencia superior a 5 personas tratadas.

Los tratamientos cuyo efecto provocaba una disminución de la probabilidad de reincorporarse al trabajo eran la corticoterapia, con un HR=0,60 (IC95%: 0,45-0,79), y el tratamiento con piperacilina con un HR=0,53 (IC95%: 0,33-0,84), provocando una reducción de dicha probabilidad del 40% y 47% respectivamente. Al contrario, la ausencia de tratamientos durante la COVID-19 aguda, con un HR=1,50 (IC95%: 1,13-1,98), aumentaba la probabilidad de reincorporarse al trabajo en un 50%.

- 07
- 08
- 09
- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06

**Situaciones compatibles con IP ligadas al síndrome post COVID-19.**

Se analizaron las siguientes variables para determinar si existía alguna asociación entre ellas y la IP en pacientes con síndrome post COVID-19: Sexo, edad, categoría CNAE, tiempo en el puesto de trabajo, sector económico, ámbito económico (privado/público), empleador, tipo de contrato, turno, tipo de seguimiento, recaídas, antecedentes clínicos, tratamiento COVID-19 aguda, tratamiento crónico, vacunación y reinfección.

De dichas variables, las significativas fueron las representadas en la Tabla 22.

**Tabla 22. Variables significativas en la comparación de personas trabajadoras con incapacidad permanente vs personas trabajadoras sin incapacidad permanente**

Variable	Grupo	No incapacidad permanente (n = 338)	Incapacidad permanente (n = 28)	p-valor
Sexo	Hombre	146 (43,2%)	21 (75%)	0,002
	Mujer	192 (56,8%)	7 (25%)	
CNAE	Carga mental<física	58 (17,3%)	14 (50%)	<0,001
	Carga mental=física	199 (58,9%)	5 (17,9%)	
	Carga mental>física	81 (24,0%)	9 (32,1%)	
Sector económico	Primario	9 (2,6%)	1 (3,6%)	0,008
	Secundario	33 (9,8%)	6 (21,4%)	
	Terciario	147 (43,5%)	15 (53,6%)	
	Cuaternario	32 (9,5%)	4 (14,3%)	
	Quinario	117 (34,6%)	2 (7,1%)	
Ámbito	Privado	172 (50,9%)	22 (78,6%)	0,009
	Público	166 (49,1%)	6 (21,4%)	
Seguimiento	Domiciliario	133 (39,4%)	3 (10,7%)	0,002
	Planta	117 (34,6%)	10 (35,7%)	
	UCI	88 (26,0%)	15 (53,6%)	

Se puede apreciar aquellas variables cuya distribución entre las personas trabajadoras con IP y el resto de pacientes presentan diferencias estadísticamente significativas. Dentro de las personas trabajadoras con IP se encuentra un mayor porcentaje de hombres, con una carga laboral más física que mental, pertenecientes al sector terciario, con contrato privado y cuyo seguimiento fue en UCI.

- 07
- 08
- 09
- 10

01

02

03

04

05

06

Debemos evidenciar que teniendo en cuenta el sector al que pertenece la persona trabajadora, el porcentaje relativo de IP es el mayor para los sujetos del sector secundario, representando el 15,38% de IP frente a los del sector primario que representan un 10%, los del sector terciario que representan un 9,25% y finalmente los del sector quinario que representan un 1,68%.

07

08

09

10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07



# DISCUSIÓN.



En este estudio, para conocer las implicaciones laborales del síndrome post COVID-19 y los posibles factores asociados, se ha seguido el protocolo del proyecto de manera íntegra, realizando las preguntas sugeridas a la muestra de pacientes reclutada. Su inclusión en el estudio queda reflejada de acuerdo con la Figura 1, apreciándose un aumento paulatino con una finalización del seguimiento coincidente con los meses de junio-octubre de 2023. En general, el tiempo de seguimiento ha variado en torno al año.

- 08
- 09
- 10

La principal debilidad del proyecto es el momento en el que se han recogido las muestras, ya que en varios casos han estado alejadas durante al menos un año y esto ha podido desembocar en un sesgo de

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07

memoria cuando se preguntaba a la población estudiada por los meses de baja debido al síndrome post COVID-19. En contraposición, la mayor fortaleza del estudio es que se trata de un seguimiento prospectivo que tiene por objetivo valorar procesos intercurrentes de IT o de IP y principalmente la ocurrencia de procesos mentales (en el caso de que ocurrieran).

Para entender los datos aportados en el proyecto, se ha descrito la homogeneidad o heterogeneidad de las distintas cohortes hospitalarias<sup>15</sup>. Relacionar los posibles sesgos asociados al sexo, la edad y el curso de la COVID-19 aguda es de vital importancia dada su posible implicación en el curso de la enfermedad [20], [46]. El análisis de dichas variables entre los distintos hospitales muestra que, con respecto a la edad y el sexo, no existen diferencias significativas, por lo que se puede concluir que estamos frente a una cohorte homogénea. Sin embargo, esto no se puede deducir de la distribución según el seguimiento de las y los pacientes.

El seguimiento de cada paciente puede ser considerado como una variable subrogada de la gravedad de la COVID-19 aguda, ya que las condiciones que determinaban el tipo de seguimiento se basaban en los criterios establecidos por la OMS para clasificar su gravedad. Así, los casos considerados leves estarían representados en "seguimiento domiciliario", los de gravedad moderada en "planta" y los de gravedad elevada en unidad de cuidados intensivos "UCI".

El principal motivo por el que la condición de seguimiento no es homogénea es debido a la sobrerrepresentación del grupo de pacientes incluido por el Hospital 12 de Octubre dentro de la categoría "UCI". Este efecto ha sido debido a los agentes de reclutamiento de cada hospital: mientras que en el Hospital 12 de Octubre predominaba el reclutamiento por el equipo de rehabilitación, en otros hospitales esta contribución no ha sido tan decisiva.

Dicho grupo trabajaba con el conjunto de pacientes que requería de adaptación tras un proceso hospitalario. Este grupo tendía a ser el de quienes ingresaban en UCI, explicando así esta desviación. Cabe decir que esta variabilidad en el reclutamiento entre hospitales ha permitido disponer de una muestra con un porcentaje similar de pacientes en cada categoría de seguimiento (en torno a un tercio).

Con respecto a la nacionalidad, la muestra presenta una mayoría de individuos de nacionalidad española. Dentro del marco laboral, se han empleado las clasificaciones CNO11 y CNAE para determinar las características laborales de los sujetos incluidos. Gracias a la clasificación CNAE se ha podido establecer una distribución según el tipo de requerimiento del perfil de trabajo en función de las necesidades más físicas y mentales de los mismos.

- 08
- 09
- 10

---

15. El apartado de Discusión relativo a la cohorte anidada del estudio inmunológico se encuentra en el Anexo II.

01

02

03

04

05

06

07

Dichas clasificaciones indican que nuestra cohorte reúne a individuos de la mayoría de ámbitos laborales, con un número importante de personas dedicadas a áreas científicas e intelectuales, profesionales de la restauración y personal administrativo. Esto puede estar relacionado con el hecho de que aquellos y aquellas pacientes con relación hospitalaria con los centros donde se ha desarrollado el estudio han podido tener un contacto más próximo con los equipos de reclutamiento. No es de extrañar por lo tanto que los sectores laborales predominantes sean el terciario y el quinario.

Además, aquellos trabajos con requerimientos repartidos fueron los mayoritarios. Los trabajos con mayor dependencia de actividad mental y mayor dependencia de actividad física representaron alrededor de un 25% del número total de individuos. Atendiendo al agente empleador, la proporción entre personas trabajadoras del sector público y privado es prácticamente la misma. Dentro de aquellos individuos que trabajan para el sector privado, la mayoría lo hacían por cuenta ajena, de forma indefinida y con horario de mañana o rotatorio. Gracias a esta distribución, se pueden valorar los efectos del síndrome post COVID-19 en las diferentes combinaciones de perfil laboral recogidas.

Respecto a la patología crónica, aproximadamente la mitad de la muestra no presentaba ninguna patología. De quienes sí tenían enfermedades crónicas, destacan el grupo de enfermedades cardiovasculares y la obesidad, siendo estas enfermedades propias del grupo de mayor edad y presentándose en una proporción similar a la reflejada en la población española [47], [48]. La mitad de nuestra cohorte requería de tratamiento crónico dada su situación previa, destacando los antihipertensivos, los antidiabéticos y los tratamientos sustitutivos de patologías tiroideas. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al consumo de antidepresivos entre varones y mujeres.

El tratamiento de la COVID-19 fue muy variable dependiendo del momento y del lugar donde se atendiese a cada paciente, dada la ausencia de un protocolo único acerca de su manejo. El conjunto de pacientes que no requirió tratamiento representa a quienes padecieron COVID-19 lo suficientemente leve como para no necesitarlo, por lo que su manejo consistió en seguir su evolución para actuar en caso de empeoramiento de su clínica. Se puede ver cómo el grupo de inmunomoduladores (corticoides, hidroxiquina y diversos monoclonales) son el grupo más frecuente, junto a los broncodilatadores. El manejo con anticoagulantes atendía a la posibilidad de que las y los pacientes desarrollasen trombos, algo que no se aplicaba en los momentos iniciales. Los antibióticos se aplicaron como mecanismo de prevención de la sobreinfección bacteriana, algo aún discutido en las últimas recomendaciones de manejo (cuando fueron atendidos/as). El uso de antivirales solía responder a un motivo científico más que técnico, ya que en el momento de aplicarlos no se conocía su efecto curativo frente a la COVID-19. Además, el empleo de mucolíticos se asociaba a un interés en aliviar los síntomas de la enfermedad (no interés curativo).

08

09

10

Por último, en relación con la descripción de la cohorte, previo a la infección aguda sólo un 3% había recibido vacunación. Desde entonces,

01

la mayor parte de pacientes ha seguido las indicaciones sanitarias, recibiendo dosis de vacunación para mantener respuestas inmunológicas aptas, la mayoría entre 2 y 3 dosis.

02

03

Con relación a la hipótesis principal, en la que se estipula que las puntuaciones por encima de 28 en el cuestionario WAI predicen el retorno al trabajo en aquellas personas trabajadoras con baja por síndrome post COVID-19, los datos confirman que dicha premisa es cierta.

04

05

El punto de corte a partir del cual se establece en esta cohorte la separación entre incapacidad y no incapacidad con máxima sensibilidad y especificidad queda establecido en 27 tanto al inicio como al final del seguimiento. Se calcularon la especificidad y sensibilidad de la puntuación 28 en ambos momentos, obteniendo unos resultados similares a los de 27 puntos.

06

07

Al analizar las diferencias entre ambas puntuaciones se puede discernir que dichas diferencias son mínimas, pudiendo concluir que la hipótesis principal es cierta y que el empleo tanto de 27 como de 28 como puntos de corte puede ser adecuada para predecir el retorno al trabajo en pacientes con síndrome post COVID-19.

Los síntomas asociados a la IT eran neuropsiquiátricos, pulmonares, neurológicos y dermatológicos. Sin embargo, los únicos síntomas asociados a la IP eran los neuropsiquiátricos, siendo en concreto la depresión la patología que está asociada. Esto podría indicar que los síntomas pulmonares, neurológicos y dermatológicos que provocan que una persona requiera de incapacidad sean susceptibles de que, al ser tratados lo antes posible, faciliten la reincorporación laboral de la persona afectada. Además, se debería profundizar en prevenir y tratar precozmente la aparición de la depresión, principal agente asociado a la IP.

Para analizar las secuelas asociadas a la situación de IT, las puntuaciones de los cuestionarios empleados pueden dar una idea de dichas implicaciones. Así, disponemos de respuestas que evocan a secuelas tanto físicas como mentales (Índice de capacidad laboral - WAI), así como sólo mentales (Escala del trastorno de ansiedad generalizada - GAD, Cuestionario general de salud de Goldberg - GHQ y Cuestionario sobre la salud del paciente - PHQ).

Todos los cuestionarios, a excepción del GAD al final del seguimiento, resultaron significativamente asociados a la situación de IT, mostrando que, a peores puntuaciones, mayor riesgo de presentar IT. De manera análoga, los análisis se volvieron a realizar sobre la IP. De nuevo, a excepción del cuestionario GAD, las puntuaciones peores en estos cuestionarios se asociaron a un mayor riesgo de IP. Englobando ambos resultados, podemos concluir que aquellas secuelas que impliquen peores puntuaciones en los cuestionarios empleados presentarán un incremento del riesgo de presentar incapacidad tanto temporal como permanente, siendo por lo tanto estos cuestionarios una adecuada herramienta para prever tales situaciones.

08

09

La actividad laboral de la muestra de pacientes con síndrome post COVID-19 ha ido mejorando en la mayoría de pacientes conforme se

10

01

02

03

04

05

06

07

avanzaba en el tiempo. Merece la pena analizar el descenso pronunciado de pacientes en situación de incapacidad hasta el mes 6, a partir del cual el descenso se estabiliza. Esto puede indicar que el conjunto de pacientes con cuadros más leves tendía a salir rápido de la incapacidad. Sin embargo, existe un incremento de pacientes cuyo puesto de trabajo ha sido adaptado a partir del mes 12 de diagnóstico y un estancamiento en la disminución de pacientes con incapacidad a partir del mes 18. Si además atendemos a los tiempos de incapacidad según si requirieron adaptación o no, se aprecia que a quienes se les ha adaptado el puesto de trabajo presentaron unos tiempos superiores de incapacidad. Esto se debe a que el perfil clínico de este grupo de pacientes era peor (constatado por las puntuaciones en los cuestionarios) y/o que la propuesta para acogerse a un programa de adaptación ha llegado muy tarde. Esto podría inferir que la necesidad de plantear adaptaciones al puesto de trabajo deba realizarse desde los momentos iniciales, puesto que puede evitar que pacientes con incapacidad laboral retrasen su incorporación al trabajo. Además, estos datos también implican que el conjunto de pacientes con un periodo prolongado de incapacidad tiene una menor propensión a salir de dicha situación.

Con respecto al perfil sintomatológico de nuestra muestra de pacientes, al igual que en la literatura ya descrita, los síntomas neurológicos, sistémicos, musculoesqueléticos y pulmonares son predominantes. El conjunto de síntomas se puede agrupar en tres clústeres: un grupo con síntomas sistémicos inespecíficos y poco floridos, otro clúster con síntomas de perfil neuropsiquiátrico y un último clúster que abarca el resto de síntomas. Todos los síntomas tienden a reducirse según pasa el tiempo, sin presentar ninguno una reducción diferenciada del resto. Esta prevalencia de síntomas se asemeja a lo ya recogido por otros grupos de estudio [49]. Sin embargo, sólo los síntomas neuropsiquiátricos, especialmente la depresión, tienen una asociación estadística con el tiempo de incapacidad, por lo que profundizar en prevenir y tratar precozmente estos síntomas pueden favorecer el retorno laboral.

La edad y sexo muestran relevancia en la situación laboral de la muestra de pacientes con síndrome post COVID-19: los hombres presentan un riesgo aumentado de presentar incapacidad laboral cuando se comparan con las mujeres, así como el grupo de 45-60 años cuando se compara con el de 30-45 años. Sin embargo, esto no se traduce en un aumento del tiempo de incapacidad más prolongado cuando se realizan las comparaciones entre estos grupos.

En referencia a las comparaciones entre hombres y mujeres, este dato tiene relación con la puntuación en el cuestionario WAI, el cual arroja que los hombres tienden a tener peores puntuaciones que las mujeres (pobre vs moderada), indicando posiblemente una autopercepción peor en cuanto su capacidad laboral que puede tener relación con su tendencia a la incapacidad laboral. Sin embargo, las mujeres puntúan peor en los cuestionarios de salud mental, es decir, padecen más situaciones de ansiedad moderada y de depresión (tanto moderada como grave), que los hombres. Además, ellas refieren mayor cantidad de síntomas que ellos.

08

09

10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07

Este dato podría tener relación con un mayor consumo de antidepresivos y eutímicos en este grupo pero, como se ha comentado durante la descripción de la cohorte, se descartó, ya que las mujeres no presentaban un aumento de su consumo. Las implicaciones de estos resultados parecen indicar que, en el contexto de síndrome post COVID-19, las mujeres presentan más síntomas ansioso-depresivos que los hombres pero que su repercusión laboral es menor. La posible explicación puede residir en que el perfil de trabajo de los hombres está sesgado hacia aquellos trabajos con mayores implicaciones físicas (mayor representación del sector primario), por lo que aquellas situaciones de ansiedad y depresión no tienen que implicar necesariamente una situación de incapacidad en ellos.

Con respecto a la edad, el grupo de 45-60 años, además de presentar un mayor riesgo de IT, se acompañaba de un aumento de niveles de ansiedad leves en lugar de ausencia. Esta categoría no representa una situación patológica de la presencia de ansiedad, por lo que no se debería extrapolar este resultado a la mayor presencia de IT. Con respecto a la edad no se apreciaron otras diferencias significativas en las puntuaciones de los cuestionarios.

Atendiendo a los análisis de repercusión laboral de los diferentes síntomas y tratamientos, los análisis muestran que el grupo de pacientes con incapacidad registra mayor presencia de todos los síntomas que quienes se encuentran trabajando (todas las categorías están significativamente aumentadas entre quienes tienen incapacidad, con la excepción de síntomas neurológicos e inmunitarios). Es llamativo que algunos síntomas de quienes están trabajando con adaptación (como los síntomas del aparato musculoesquelético o los neurológicos) se encuentren de manera más parecida a quienes presentan IT que respecto al grupo de pacientes que se encuentra trabajando sin adaptación. Esto puede deberse a que estos síntomas no les impiden trabajar o que, con la adaptación, consiguen revertir esta situación, permitiéndoles sobreponerse a dichos síntomas.

El análisis de correspondencia muestra una adecuada asociación entre las categorías análogas de los cuestionarios: aquellas respuestas que reflejan un mejor perfil de salud tienden a agruparse, así como las respuestas de perfil intermedio y de peor situación. Además de las respuestas, la situación laboral también se asocia con el tipo de respuestas, por lo que se puede deducir que los cuestionarios son buenos indicadores de la situación clínica de la muestra y que presentan una adecuada asociación con la situación laboral.

Aunque la mayoría de los estudios refieren que la probabilidad de padecer un síndrome post COVID-19 es independiente de la gravedad de la COVID-19 aguda, en el caso de la incapacidad laboral sí existe dependencia entre la gravedad de la COVID-19 aguda y los periodos de incapacidad y repercusión en el resultado de la incapacidad.

- 08
- 09
- 10

En cuanto a los tiempos de incapacidad en base a la gravedad de la COVID-19 aguda, aquellas personas con seguimiento en UCI presentan los mayores tiempos de incapacidad, seguidos de quienes tuvieron

01

un seguimiento en planta, siendo las personas que presentaron seguimiento domiciliario quienes menores tiempos de incapacidad tuvieron.

02

Con respecto a la gravedad de la COVID-19 aguda, haber tenido un ingreso tanto en UCI como en planta provoca un aumento significativo en la probabilidad de presentar IP cuando se compara con el haber requerido tan sólo seguimiento domiciliario.

03

04

Por lo tanto, es muy recomendable, para evitar la gravedad de la fase aguda, la inmunoprofilaxis mediante vacunación frente a la COVID-19 en todas las personas trabajadoras. Además, sería interesante investigar terapias que ayuden a evitar el agravamiento de esta patología.

05

06

07

Es relevante señalar que el conjunto de pacientes con seguimiento en UCI presenta menos síntomas relacionados con el síndrome post COVID-19 que aquél con seguimiento en domicilio. Sin embargo, toda diferencia significativa se elimina si se desagrega por sexo, ya que, como se ha comentado previamente, las mujeres (grupo con menor presencia en seguimiento por UCI y mayor en domiciliario) son las que más síntomas presentan.

Las comparaciones del síndrome post COVID-19 con ingreso en UCI con respecto al síndrome post-UCI por cualquier otra causa, son interesantes debido a la similitud de síntomas compartidos y que mantienen su duración durante un largo periodo, como por ejemplo la depresión [50], [51],[52]. En este estudio no hemos podido diferenciar si la situación que ha padecido la muestra de pacientes es debida a una condición u otra, ya que la descripción de aquellos/as con síndrome post COVID-19 e ingreso en UCI realizada es similar a la reportada en los casos de síndrome post-UCI.

Este proyecto ha sido el primero en determinar en España la implicación del síndrome post COVID-19 en la actividad laboral con una población de estudio diseñada previamente. Se suma así a los estudios realizados en el Reino Unido [18] y EE.UU. [19] interesados en dicho tema. Además, suma parámetros relativos a la inmunología (en el Anexo II) para conocer si había elementos de este ámbito que tengan implicaciones en la clínica y/o situación laboral. El hecho de que haya sido un estudio prospectivo a su vez permite estimar la evolución de dicha población, y conocer los factores involucrados tanto en el cambio del perfil clínico como en la reinserción laboral.

08

09

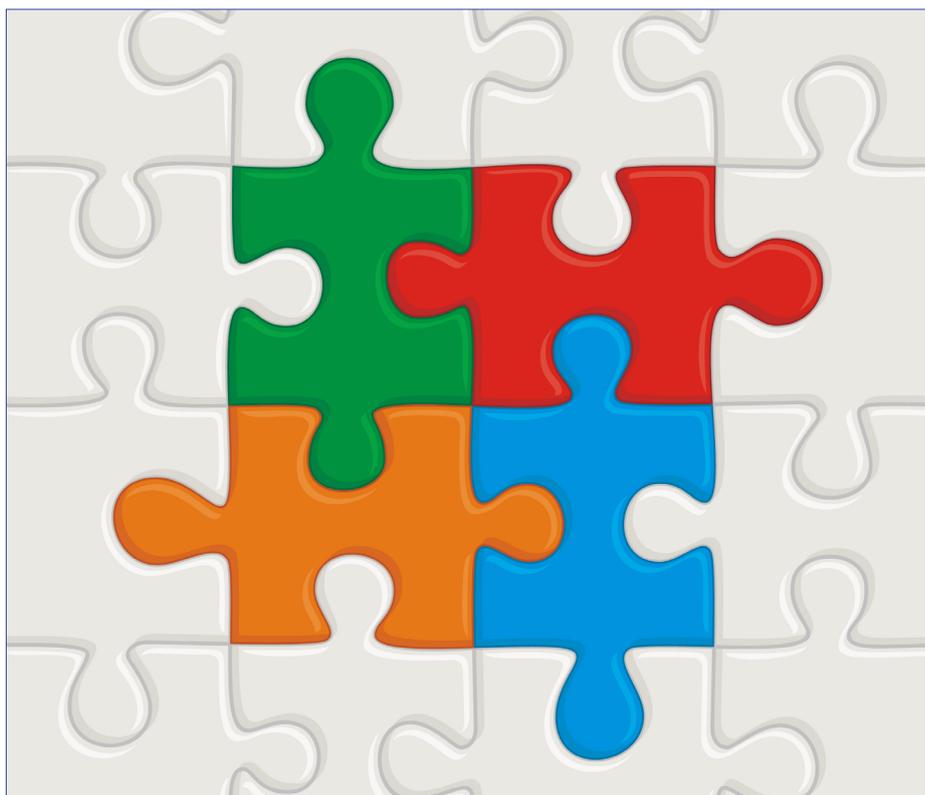
10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08



## CONCLUSIONES.

---



A la vista de los resultados obtenidos y teniendo en cuenta los distintos objetivos del estudio se pueden realizar las siguientes conclusiones<sup>16</sup>.

- 09
- 10

---

16. El apartado de Conclusiones relativo al estudio inmunológico se encuentran en el Anexo II.

01

**La capacidad laboral en el trabajo medida por el índice de capacidad en el trabajo (WAI) versión española, predice el retorno al trabajo en el síndrome post COVID-19 cuando ésta es mayor o igual a un valor de 28 en el resultado del cuestionario.**

02

03

04

05

06

07

08

- El cuestionario WAI es un buen predictor del retorno al trabajo en el SPC.
- A pesar de que el punto de corte óptimo obtenido en la muestra del estudio recae en 27, no existen diferencias significativas al fijar dicho punto en 28.

**Conocer las enfermedades intercurrentes y/o secuelas tanto físicas como de salud mental tras el alta por COVID-19 que causan situaciones de IT.**

- Los síntomas cuya presencia aumentaron significativamente la probabilidad de presentar IT fueron los neuropsiquiátricos, los pulmonares, los neurológicos y los dermatológicos.
- Todos los cuestionarios, a excepción del GAD al finalizar el seguimiento, estaban altamente relacionados con la probabilidad de presentar dicha incapacidad.

**Conocer las enfermedades intercurrentes y/o secuelas tanto físicas como de salud mental tras el alta por COVID-19 que causan situaciones de IP.**

- Los síntomas cuya presencia aumentó significativamente la probabilidad de presentar IP fueron los neuropsiquiátricos, dentro de los cuales destacó la depresión.
- Todos los cuestionarios, a excepción del GAD, estaban altamente relacionados con la probabilidad de presentar dicha incapacidad.

**Caracterizar el cuadro de "síndrome post COVID-19" y su repercusión en la actividad laboral.**

- El mayor descenso en el porcentaje de personas trabajadoras con IT se produjo entre el mes 3 y el mes 6. El porcentaje de sujetos trabajando sin adaptación pasó del 32,6% a los 3 meses hasta el 64,8% a los 24 meses.
- Al final del seguimiento, el porcentaje de personas trabajadoras trabajando sin adaptación es del 68,6%, con adaptación del 15,6%, en IT del 4,4% y en IP del 7,7%. El resto de personas se encuentran en situación de incapacidad por otras causas, en situación de desempleo o han comenzado la jubilación.
- Los síntomas que presentaron mayor frecuencia fueron los neurológicos, los sistémicos, los musculoesqueléticos y los pulmonares. Específicamente destacaron el cansancio, la artralgia, la debilidad, la disnea, la pérdida de memoria y la mialgia.

09

10

01

02

03

04

05

06

07

08

- Se detectaron dos grupos de síntomas altamente relacionados entre ellos: un primer grupo que engloba diferentes síntomas sistémicos inespecíficos y otro grupo con predominio de patología neuropsiquiátrica.
- Se detectaron seis grupos de síntomas cuyas frecuencias y tendencias a lo largo del tiempo fueron similares (ver Tabla 14).
- Los síntomas neuropsiquiátricos tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre el tiempo de incapacidad. Dentro de ellos destacaron la depresión y el bajo estado de ánimo.
- En términos globales, el tiempo mediano que los sujetos han estado en situación de incapacidad es de 3 meses y 15 días (IC95%: 3 – 4 meses).

**Identificar la variabilidad de las repercusiones laborales según sexo y grupo de edad.**

- La probabilidad de presentar IP es superior en hombres.
- No se encontraron diferencias significativas en los tiempos de IT, ni por sexo ni por estratos de edad.
- Las mujeres registraron mayor presencia de síntomas, a excepción de los síntomas otorrinolaringológicos, neurológicos, reproductivos/genitourinarios, endocrinos e inmunológicos.
- Se observa en las mujeres una mayor probabilidad de presentar una capacidad laboral “moderada”, síntomas de ansiedad “leve” y “moderados” y depresión “moderada”, “moderada-grave” y “severa”. Además, las puntuaciones obtenidas en el cuestionario GHQ fueron estadísticamente superiores al compararlas con las obtenidas por los hombres.

**Diferenciar la repercusión laboral según las siguientes variables: curso asintomático o no, ámbito del tratamiento médico: domiciliario, hospitalario en planta o UCI.**

- A excepción de los síntomas gastrointestinales e inmunológicos, se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la distribución del resto de síntomas entre las distintas situaciones laborales.
- Se observó una alta relación en las distintas categorías de los cuestionarios, entre ellas y con la situación laboral.
- El grupo de pacientes con seguimiento en UCI registró una probabilidad de presentar incapacidad, tanto temporal como permanente, notablemente superior.
- La muestra de pacientes con IP es predominantemente de seguimiento en UCI (probabilidad 10 veces superior de acabar en IP, en comparación con quienes tuvieron seguimiento domiciliario).

09

10

01

02

03

04

05

06

07

08

- Los síntomas cuya distribución fue estadísticamente diferente en función del seguimiento fueron los dermatológicos, cardiovasculares y gastrointestinales. Los primeros presentaron una mayor incidencia en el grupo de sujetos con ingreso en planta y los dos últimos en los sujetos con seguimiento domiciliario.
- Se encontraron diferencias significativas en los tiempos de incapacidad de la muestra en función del seguimiento, siendo el grupo de pacientes en UCI quienes presentaron unos tiempos superiores, seguido por el compuesto por personas ingresadas en planta y cerrando con quienes tuvieron seguimiento domiciliario.

**Definir situaciones compatibles con IP ligadas al síndrome post COVID-19.**

- Dentro de las personas trabajadoras con IP, el perfil destacado significativamente son los hombres, con una carga laboral más física que mental, pertenecientes al sector terciario, con contrato privado y cuyo seguimiento requirió ingreso en UCI.

09

10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09



# ANEXOS.



## Anexo I. Recomendaciones

### ¿Qué es el síndrome post covid-19 o afección posterior a la COVID-19?

Según la OMS, la afección posterior a la COVID-19 "suele ser diagnosticada por un profesional de la salud al menos tres meses después de que el paciente haya enfermado de COVID-19. Ese periodo de tres meses permite a los profesionales de la salud descartar el proceso habitual de recuperación de un cuadro agudo de la enfermedad. A veces, ese período de recuperación puede ser largo, especialmente si alguien está muy enfermo".

01

02

03

04

05

06

07

08

09

- **Es recomendable adaptar el trabajo de las personas trabajadoras con SPC lo antes posible.**
  - Se propone que el seguimiento clínico de las personas con SPC se acorte entre el mes 6 y el mes 12, estableciendo un seguimiento al mes 9 en consulta para revisar una posible adaptación que permita la reincorporación de la persona trabajadora lo antes posible.
  - Los datos obtenidos también implican que el conjunto de pacientes con un periodo prolongado de incapacidad es menos propenso a salir de dicha situación.
- Se recomienda **profundizar en la prevención de la aparición de la depresión** ya que es la **principal patología** asociada a la IP.
  - Se debería prevenir y tratar precozmente la aparición de esta patología.
- Es recomendable un **tratamiento precoz y eficaz** de los **síntomas pulmonares, neurológicos y dermatológicos** (los más asociados a la IT-IP) **de cara a facilitar la reincorporación laboral de la persona trabajadora.**
- Se recomienda la **utilización de cuestionarios específico** <sup>17</sup> entre quienes presenten diagnóstico de **síndrome post COVID-19** para **prever el riesgo** de presentar **incapacidad** tanto **temporal como permanente** entre la población trabajadora.
  - Aquellas secuelas que impliquen peores puntuaciones en los cuestionarios empleados supondrán un incremento del riesgo de presentar incapacidad tanto temporal como permanente.
- Se aconseja tratar los **síntomas neuropsiquiátricos de forma prioritaria** para favorecer el **retorno laboral**, ya que éstos los síntomas que parecen tener una **asociación** estadística con el **tiempo de incapacidad.**
- Es recomendable **la inmunoprofilaxis mediante vacunación frente a COVID-19 de toda la plantilla** ya que ha sido demostrado que esta medida **previene la gravedad** de los síntomas frente a COVID-19 tras la infección o reinfección.
  - Haber tenido un seguimiento tanto en UCI como en planta provoca un aumento significativo en la probabilidad de presentar una IP cuando se compara con seguimiento domiciliario.
  - Una correcta reintroducción al mercado laboral debe tener en cuenta la gravedad de la COVID19 aguda para que los síntomas mencionados no impliquen un deterioro funcional relevante.

17. Como el Índice de capacidad de trabajo o *Work Ability Index* (WAI), el Cuestionario de Salud General de Goldberg o *General Health Questionnaire* (GHQ-28) así como el *Patient Health Questionnaire 8 items* (PGQ-8), ver Anexo III.

10

01

02

03

04

05

06

07

08

09

## Anexo II. Estudio Inmunológico

### Cohorte anidada para estudio de la inmunidad celular y repercusión clínico-laboral

Adicionalmente al estudio multicéntrico se incluyó en la investigación dicha cohorte, para lo cual se recogieron determinadas muestras biológicas. De cara a comparar la distribución poblacional de nuestra cohorte, se enfrentó a los datos reflejados en otra cohorte de pacientes que pasaron COVID19 sin desarrollar SPC. Las muestras de sangre periférica obtenidas por venopunción se requirieron:

- Dos tubos de 5 cc de sangre en EDTA.
- Un tubo de 5 cc de sangre en tubo seco o gel separador de suero.

### Análisis de Subpoblaciones linfocitarias

En los tubos con EDTA se llevó a cabo un estudio de las subpoblaciones celulares sanguíneas por citometría de flujo. La sangre total-EDTA se incubó con anticuerpos monoclonales para la caracterización de poblaciones de linfocitos T, linfocitos B, células NK y monocitos. La adquisición de las células se llevó a cabo con el citómetro AQIOS. Los resultados se analizarán con el software FlowJo.

### Análisis de la inmunidad celular T específica frente a SARS-CoV-2 mediante Fluorospot

Del tubo con sangre en EDTA se aislaron las PBMC (células mononucleares de sangre periférica) por gradiente de Ficoll. Las células se dispensaron en pocillos de placas de 96 pocillos precubiertas con anticuerpos para IFN- $\gamma$  e IL-2 (300.000 células por pocillo, FluoroSpot assay, Mabtech®) y se estimularon con péptidos de SARS-CoV-2 relevantes (espícula, membrana y nucleoproteína Mabtech® y JPT®) junto con los controles negativo y positivo correspondientes. La activación celular específica y su cuantificación se analizaron con el lector FluoroSpot IRIS (Mabtech®). Se cuantificó el número de linfocitos T respondedores por producción de IFN- $\gamma$  e IL-2.

### Análisis de la inmunidad humoral por determinación de anticuerpos específicos frente a SARS-CoV-2 mediante ELISA

En los sueros de los y las pacientes se caracterizó la magnitud de la respuesta de anticuerpos general cuantificando los títulos de anticuerpos específicos frente al dominio S1 de la glicoproteína de la espícula de SARS-CoV-2 mediante ELISA (Euroimmun®). Sobre placas de 96 pocillos tapizadas con péptidos de S1 se reveló la presencia de anticuerpos específicos en el suero de los y las pacientes con un anticuerpo secundario anti-humano marcado con enzima (HRP). La absorbancia de cada pocillo se midió en lector de placas. El título de anticuerpos se determinó semicuantitativamente usando como referencia el valor de extinción del calibrador.

10

01

02

03

04

05

06

07

08

09

### **Destino de las muestras obtenidas para este estudio**

Las muestras sobrantes tras la realización de las tres técnicas indicadas arriba (determinación de respuesta celular, análisis de anticuerpos y citometría de flujo) se guardaron de forma pseudoanonimizada, siguiendo la ley de Protección de Datos 3/2018. Se almacenarán en congeladores situados en dependencias del Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre (planta 7 bloque D del Centro de Actividades Ambulatorias) por un tiempo de 15 años. La responsable de las mismas será Estela Paz Artal, Jefa de Servicio de Inmunología, investigadora colaboradora de este estudio. El objetivo de la conservación de estas muestras será poder utilizarlas si en el futuro surgieran nuevos proyectos de investigación, en cuyo caso se solicitaría a los sujetos participantes un nuevo consentimiento. Las muestras se incluirán en la colección inscrita en el Registro Nacional de Biobancos, Sección Colecciones, del ISCIII, con la referencia C.0005900 (responsable: Estela Paz Artal).

## **RESULTADOS**

### **Análisis de parámetros inmunológicos y posible influencia de tratamientos con influenza en el retorno al trabajo**

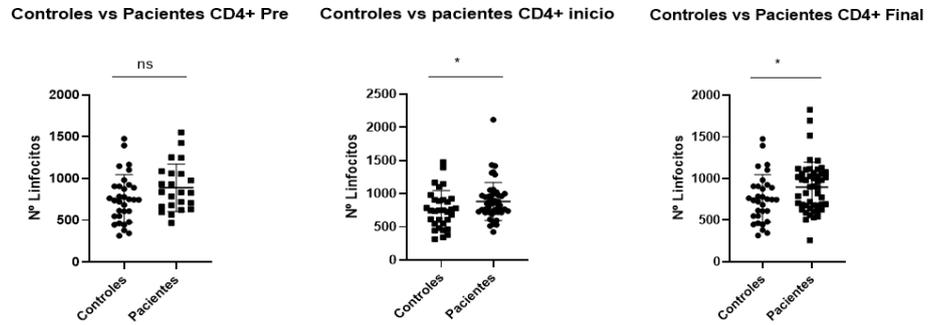
El análisis inmunológico se realizó a 48 pacientes del Hospital 12 de Octubre. De este grupo de pacientes se obtuvieron las muestras en cada momento del seguimiento (inicial, n=48 y final, n=48), teniendo 23 de estas personas (población "pre-") una analítica previa con las poblaciones linfocitarias estudiadas. Sólo hubo una paciente a la que no se le pudo realizar la respuesta humoral y celular frente a SARS-CoV-2 al final del estudio, siendo el resto de muestras completadas.

Para detectar la presencia de factores inmunológicos que puedan estar asociados al síndrome post COVID-19 identificado en el conjunto de pacientes se han tenido en cuenta los niveles de las poblaciones linfocitarias mayoritarias (linfocitos T CD4+, linfocitos T CD8+, linfocitos B y linfocitos NK), así como las respuestas humorales y celulares frente al SARS-CoV-2. A continuación se indican los análisis realizados con dichos resultados.

Al realizar el estudio comparativo con los controles sanos podemos observar que la muestra de pacientes presenta un número absoluto de linfocitos T CD4+ superior a la de los controles en los momentos de inicio del seguimiento y final (figura 28). No se encontraron diferencias en ningún momento entre controles y pacientes para linfocitos T CD8+, linfocitos B y células NK.

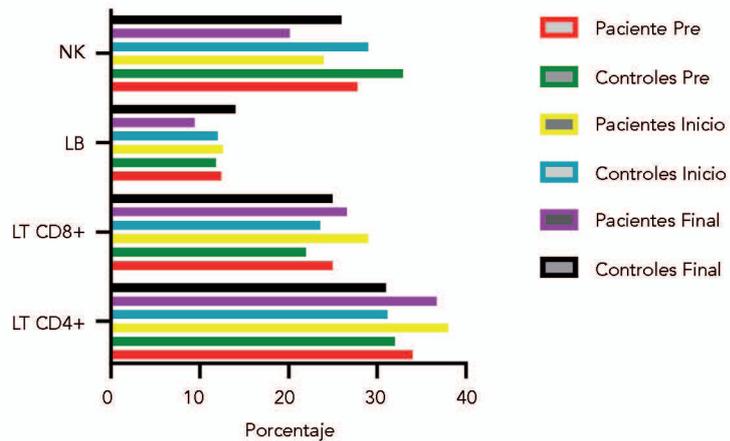
- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

**Figura 28. Análisis de las poblaciones de linfocitos T CD4+. ns= no significativo; \*=p<0,05**



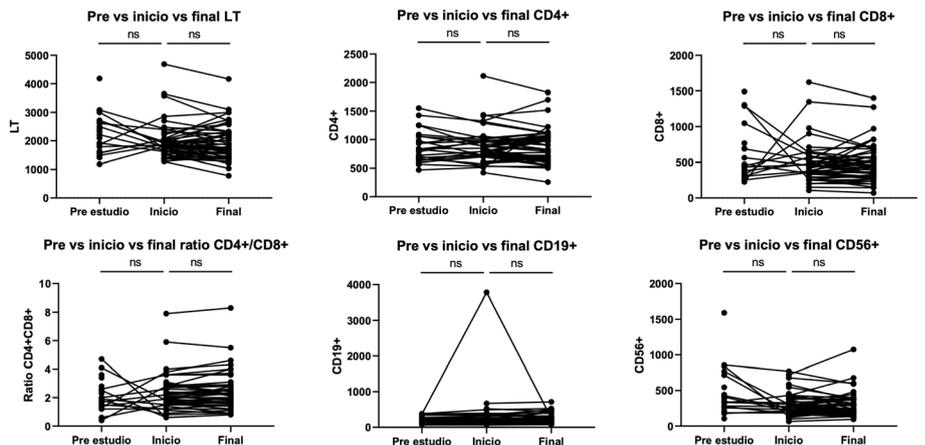
El análisis que comparó la proporción de las distintas poblaciones linfocitarias entre controles y pacientes, en todos los tiempos, no arrojó ninguna diferencia significativa (figura 29).

**Figura 29. Análisis de la proporción de las poblaciones celulares**



No se detectaron diferencias entre los tres puntos evaluados (pre-estudio, inicio y final) en las distintas poblaciones celulares analizadas (figura 30).

**Figura 30. Análisis de la variación de las distintas poblaciones estudiadas en la muestra de pacientes a lo largo del tiempo**



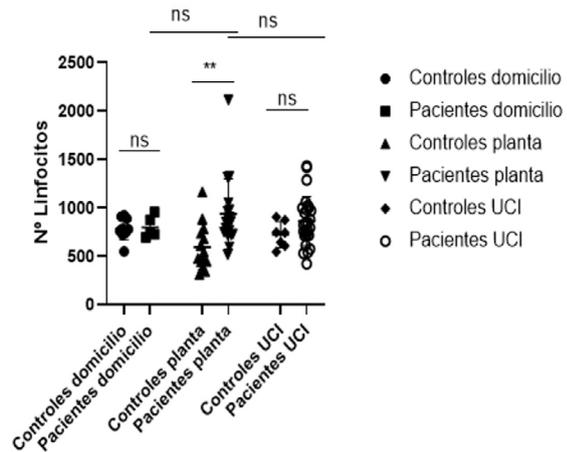
- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

Para saber si estos resultados estaban sesgados por algún otro factor, se realizó el mismo análisis teniendo en cuenta las categorías de edad, sexo y gravedad de COVID-19 aguda (grupos de seguimiento domiciliario, en planta o en UCI). No se detectaron diferencias significativas en relación con sexo y edad. Sin embargo, sí que se apreciaron diferencias en relación con la distinta gravedad del conjunto de pacientes.

Estas diferencias se detectaban al analizar las poblaciones de linfocitos T CD4+ en el grupo de pacientes que había ingresado en la planta, que presentaba, tanto al inicio (figura 31) como al final (Fig 32), niveles estadísticamente elevados con respecto a los controles que estuvieron en planta, pero no desarrollaron síndrome post COVID-19. No hubo otras poblaciones linfocitarias (T CD8+, B, NK) con cambios respecto a sus controles. La elevación de linfocitos T CD4+ no se pudo detectar en el momento pre-estudio.

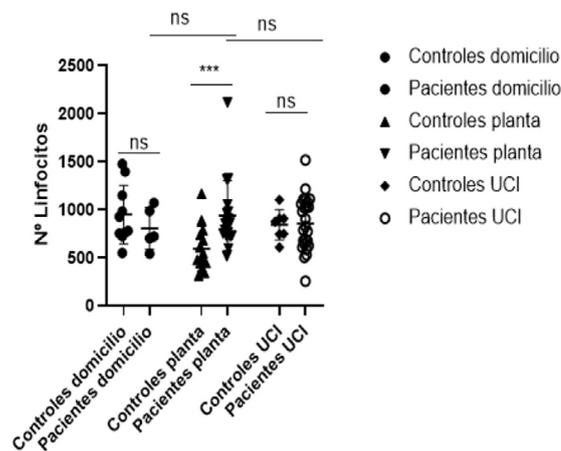
**Figura 31. Análisis del número de linfocitos T CD4+ según gravedad de COVID-19 aguda al inicio del estudio**

Comparativa CD4+ al inicio según seguimiento Pacientes vs Controles



**Figura 32. Análisis del número de linfocitos T CD4+ según gravedad de COVID-19 aguda al finalizar el estudio**

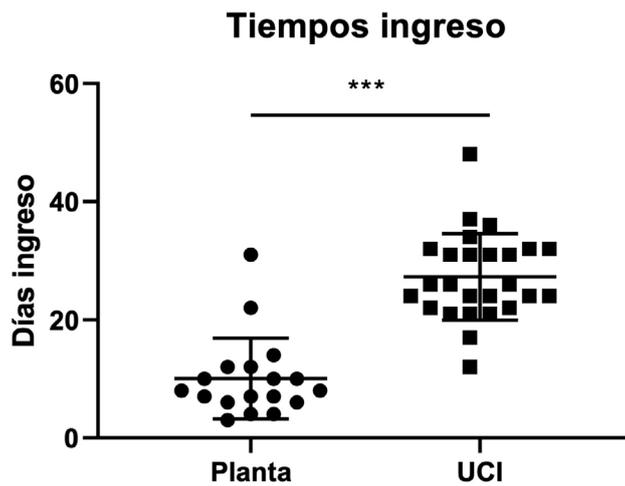
Comparativa CD4+ al final según seguimiento Pacientes vs Controles



- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

Para encontrar un significado a por qué el conjunto de pacientes de planta era el único que mostraba elevación de LT CD4+, se valoró la posibilidad de que la gravedad de la COVID-19 aguda fuese el efecto gatillo que provocase dicha elevación y su persistencia posterior, puesto que hay que recordar que las determinaciones de los parámetros inmunológicos propósito de este trabajo se realizaron aproximadamente dos años después (momento "inicio" del estudio) y tres años después (momento "final" del estudio) tras la fase aguda de la infección. Sin embargo, los sujetos con ingreso en UCI no presentaban la elevación de LT CD4+, por lo que debería haber algún factor adicional en este grupo de sujetos que pudiera explicar esta circunstancia. En este sentido, se decidió realizar el análisis de los tiempos de ingreso y tratamientos de la COVID-19 aguda. Los datos mostraban que los y las pacientes con ingreso en planta presentaban unos tiempos de ingreso inferiores a los pacientes con ingreso en UCI (figura 33).

**Figura 33. Días de ingreso de los pacientes con estudio inmunológico**

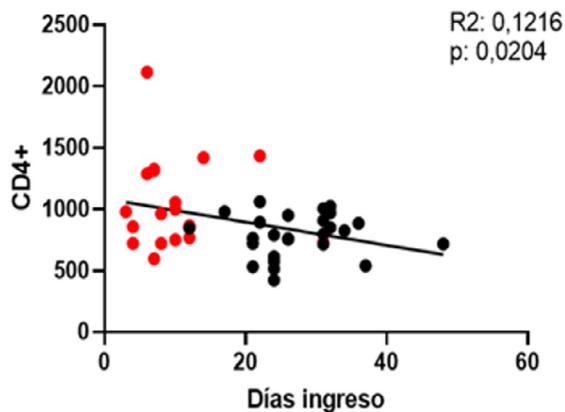


De acuerdo con esta observación, se pudo establecer una correlación significativa entre niveles de LT CD4+ cuantificados en el momento de inicio del estudio y tiempo de ingreso (figura 34). Al final del seguimiento dicha correlación no llegó a alcanzar la significación (figura 35).

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

**Figura 34. Correlación entre días de ingreso y población de LT CD4+ al inicio del seguimiento**

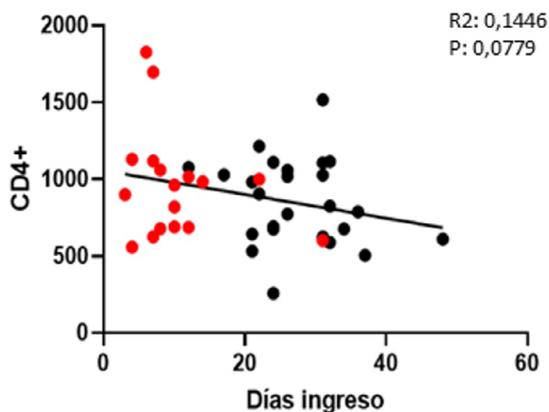
**Comparación CD4+ vs días de ingreso Inicio**



En rojo, pacientes con un seguimiento en planta. En negro, pacientes con seguimiento en UCI.

**Figura 35. Correlación entre días de ingreso y población de LT CD4+ al final del seguimiento**

**Comparación CD4+ vs días de ingreso Final**



En rojo, pacientes que tuvieron un seguimiento en planta. En negro, pacientes con seguimiento en UCI.

Durante el ingreso, la muestra de pacientes recibió diversos tratamientos, incluyendo fármacos inmunomoduladores que quizás podrían estar influyendo en la relación observada entre el descenso de LT CD4+ y los días de ingreso.

Al analizar los tratamientos por COVID-19 aguda (pacientes que tomaban dicho tratamiento vs pacientes que no lo tomaron, Tabla 7) y las poblaciones inmunitarias no se observaron cambios en las mismas con ningún tratamiento a excepción del tratamiento con corticoides, que se encontró relacionado con un aumento significativo del número de

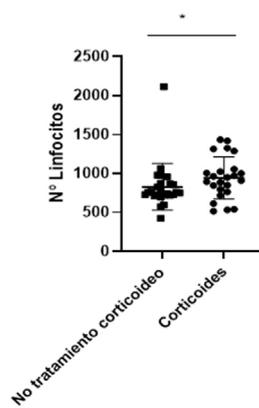
- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

linfocitos T CD4+ medidos al inicio del estudio en comparación con no haber recibido corticoides.

Además, se observó que el conjunto de pacientes que había recibido corticoides frente a todos los demás tratamientos presentó un aumento de linfocitos T CD4+, tanto cuando se consideró la cohorte completa (figura 36.) como cuando se analizó aisladamente el grupo de pacientes ingresado en planta (figura 37), aunque en este último caso la comparación no alcanzó la significación estadística. No se observó relación alguna entre tratamientos y otras poblaciones linfocitarias (T CD8+, LB, NK). Resultados análogos se obtuvieron al analizar todas las poblaciones linfocitarias al final del estudio.

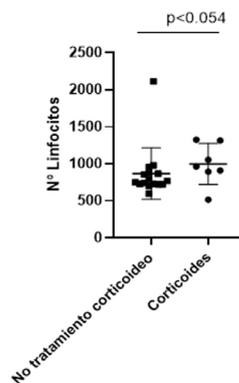
**Figura 36. Comparación de poblaciones T CD4+ entre pacientes que tomaron corticoides y quienes no tomaron corticoides durante la COVID aguda**

Otros tratamientos vs Corticoides CD4+



**Figura 37. Comparación de poblaciones T CD4+ entre pacientes con ingreso en planta que tomaron corticoides y quienes no tomaron corticoides durante el COVID aguda**

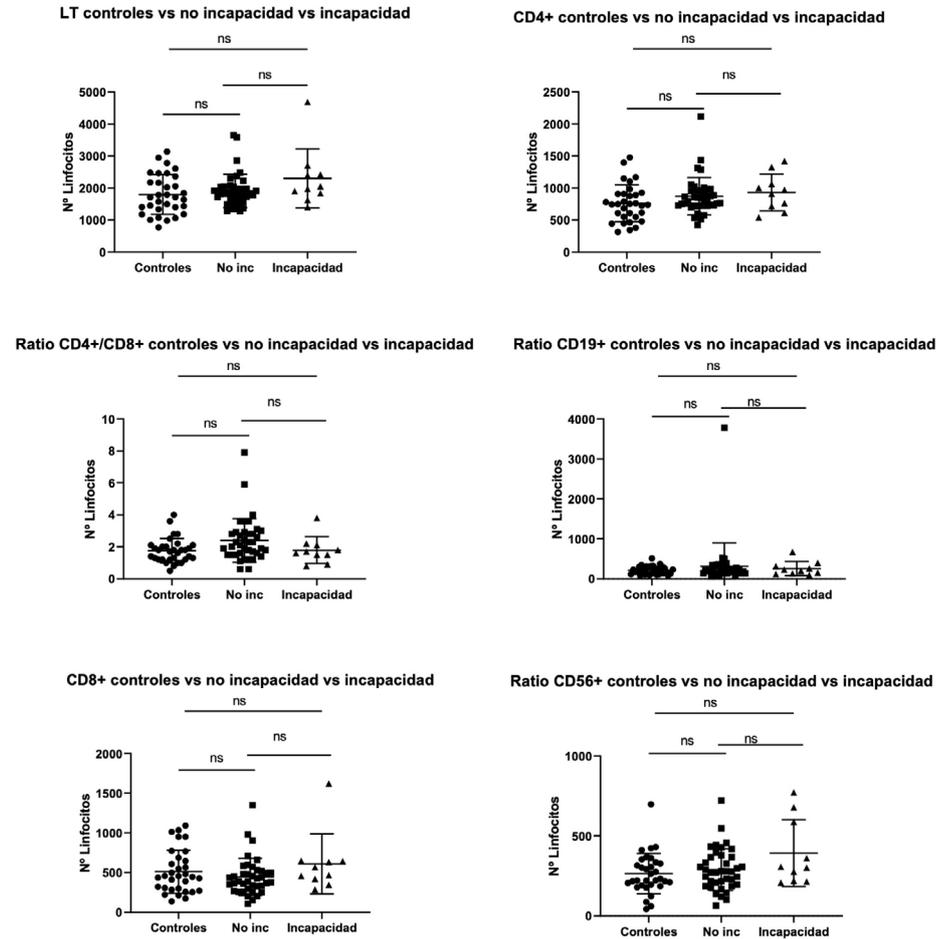
Otros tratamientos vs Corticoides en planta CD4+



Cuando se analizaron las poblaciones en función de si la muestra de pacientes había padecido incapacidad, no se observó ninguna significación, ni comparándose pacientes con incapacidad vs no incapacidad ni comparándose con controles (figura 38). Dicho análisis arrojó los mismos resultados con las poblaciones linfocitarias medidas al inicio o al final del seguimiento.

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

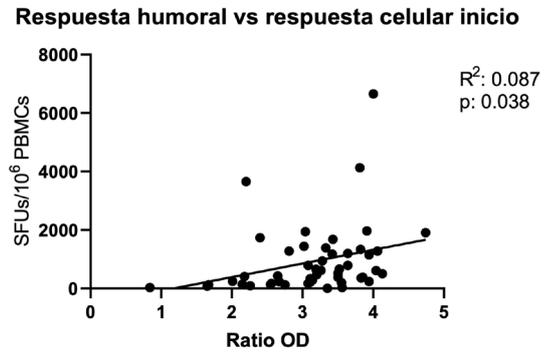
**Figura 38. Relación entre las poblaciones celulares e incapacidad al inicio del seguimiento. (CD19+: linfocitos B, CD56+: linfocitos NK)**



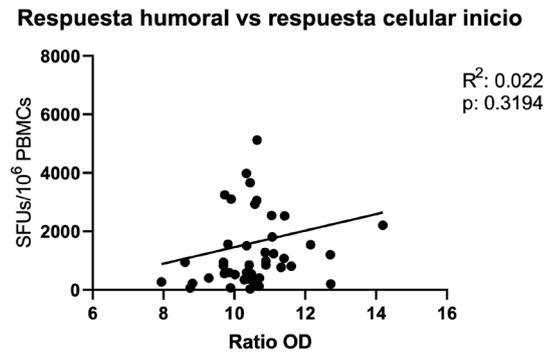
En relación con la respuesta humoral y celular de esta muestra de pacientes frente al SARS-CoV-2, la totalidad mostraba una adecuada respuesta. Además, presentó una correlación significativa entre las respuestas al inicio del estudio cuando el grupo de pacientes había recibido mayoritariamente 2 dosis de vacuna, además de haber sufrido COVID-19 aguda (figura 39). Al final del estudio (cuando los sujetos habían recibido mayoritariamente 4 dosis vacunales) se siguió observando esta tendencia, aunque se perdió la significación, ya que la repetición de la inmunización aumentó diferencialmente la respuesta humoral sobre la celular (figura 40).

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

**Figura 39. Correlación entre respuesta humoral y celular al inicio del estudio**



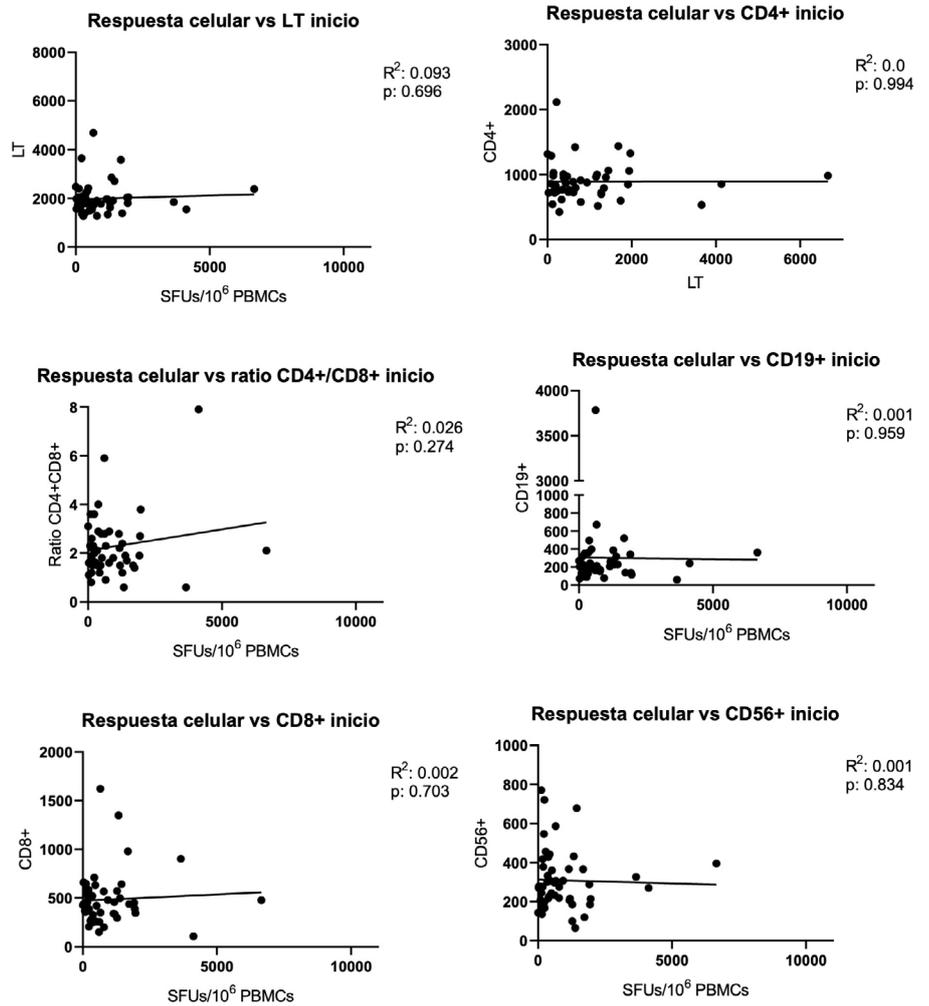
**Figura 40. Correlación entre respuesta humoral y celular al final del estudio**



También se analizó la asociación entre poblaciones celulares y respuesta celular (figura 41) y humoral (datos no mostrados), pero ninguna comparación fue significativa.

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

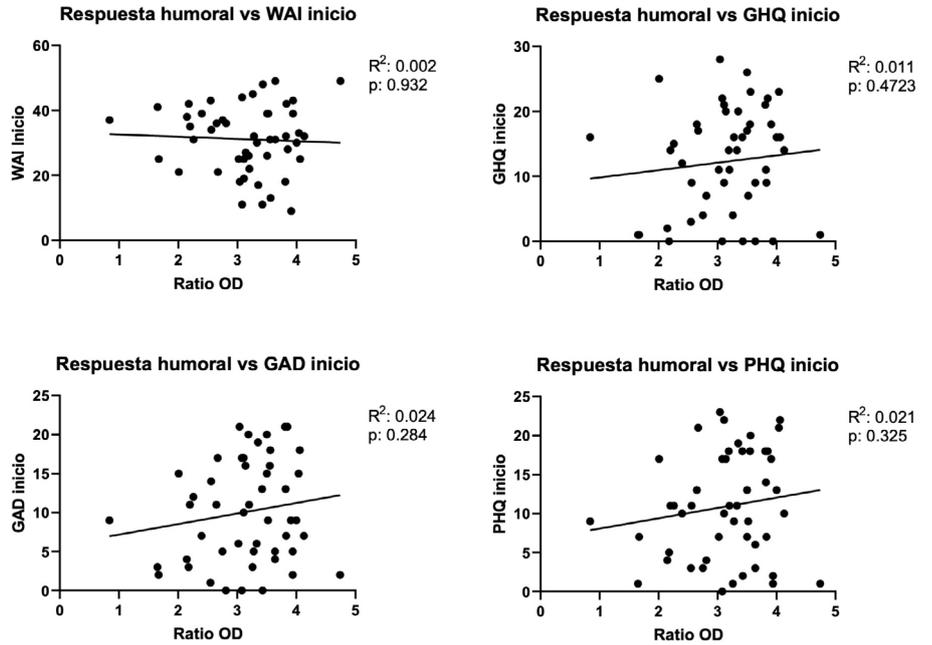
Figura 41. Correlación entre respuesta celular y poblaciones



También se quiso analizar si la intensidad de la respuesta celular y humoral, medidas al inicio y al final del estudio, tenían alguna relación con el desempeño funcional de la muestra de pacientes, por lo que se analizaron posibles correlaciones con las puntuaciones a los cuestionarios. No hubo ninguna asociación significativa (figura 42 y datos no mostrados).

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

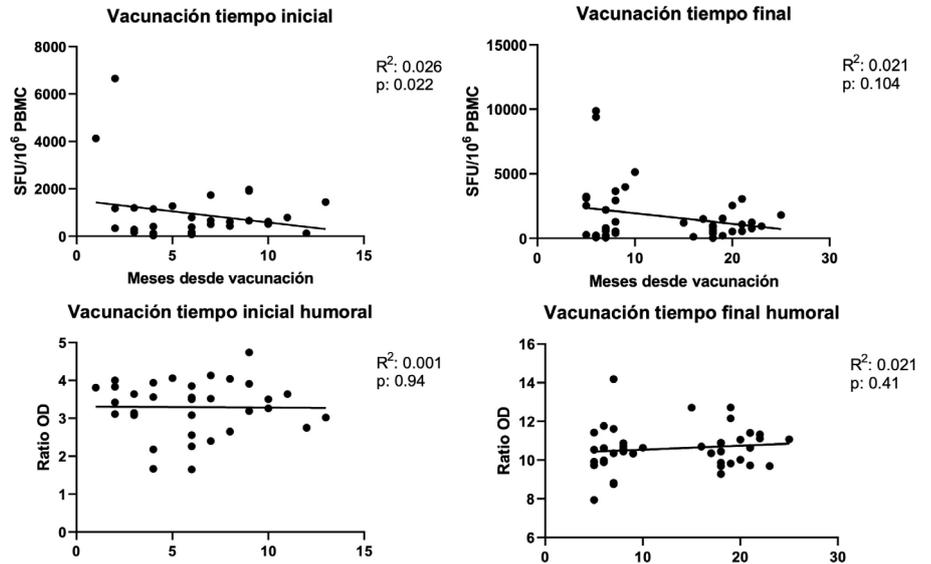
**Figura 42. Correlación entre respuesta humoral y puntuaciones en los cuestionarios**



Puesto que la muestra de pacientes analizada en el momento “inicio” o “final» mostraba tiempos diferentes desde el momento en que se recibe la última dosis vacunal, nos preguntamos si la ausencia de correlación entre respuestas a la inmunización y valores de los cuestionarios podría deberse a esas diferencias en el tiempo post-inmunización más que a la potencia de la respuesta a la misma. Se analizó la respuesta a la inmunización en función del tiempo transcurrido desde la última vacunación recibida y se apreció cómo la respuesta celular al inicio del seguimiento disminuía significativamente cuanto mayor era el tiempo transcurrido desde entonces. No se observaron otras relaciones con la respuesta celular ni con respuestas humoral o celular al final del seguimiento (figura 43).

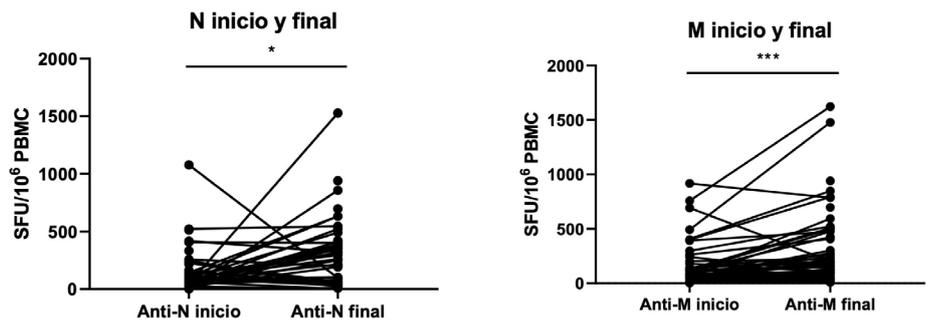
- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

**Figura 43. Relación entre respuesta frente a SARS-CoV-2 y período desde última vacunación**



La cohorte de pacientes con estudio inmunológico no presentaba historia de reinfección por SARS-CoV-2. Sin embargo, en el análisis de la respuesta celular se pudo analizar la respuesta frente a los antígenos N y M. En el análisis comparativo entre ambos momentos se observó que la respuesta a ambos antígenos se incrementó al final del estudio con respecto al inicio del mismo (figura 44), lo que sugería exposición asintomática posterior a la COVID-19 aguda.

**Figura 44. Evolución de la respuesta celular frente los antígenos N y M del SARS-CoV-2**

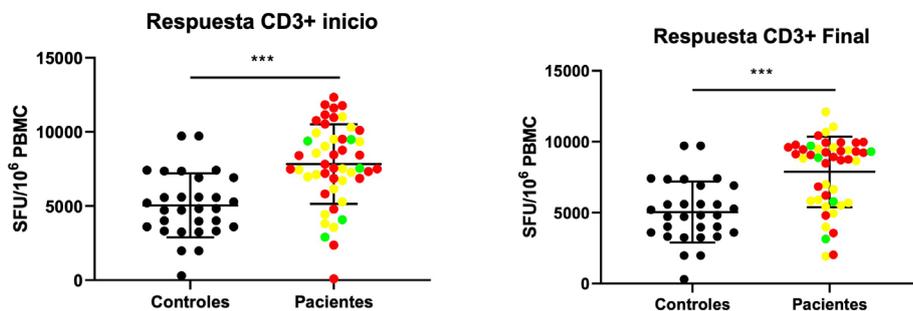


Otro elemento interesante del estudio es que la técnica de fluorospot empleada para determinar la respuesta celular requiere de un estímulo inespecífico que sirva como control positivo de la prueba. En este caso, el control positivo es la utilización de anticuerpos anti-CD3 sobre las células a estudiar. Cuando se comparan los resultados de estos controles positivos se aprecia que la cohorte de pacientes presenta un control positivo más reactivo que el de los controles. Estos resultados se produjeron tanto al inicio como al final del seguimiento de la COVID aguda por gravedad (seguimiento domiciliario, seguimiento en planta o seguimiento en UCI) (figura 45).

- 10

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

**Figura 45. Potencia de respuesta del control positivo de controles y pacientes**



En rojo seguimiento en UCI; en amarillo seguimiento en planta y en verde seguimiento domiciliario.

## DISCUSIÓN

El papel del sistema inmunitario en el transcurso de esta enfermedad ha sido planteado y estudiado desde múltiples puntos de vista. Este estudio se ha centrado en determinar si las poblaciones linfocitarias mayoritarias presentaban algún cambio significativo y si el tipo de respuesta inmunitaria (humoral y celular) estaba presente en este grupo de pacientes. El poder resolver estas dudas es fundamental para conocer la fisiopatología de la enfermedad, ya que se ha planteado como causas de la misma la presencia de material inmunogénico del SARS-CoV-2, como ha sido reflejado previamente [53], [54]. Esta teoría podría implicar o bien que el grupo de pacientes no presenta una adecuada respuesta y padece los estragos de la enfermedad de nuevo o bien que la activación continuada de la respuesta inmunitaria sería la causante de esta patología. Para poder desmentir alguna de estas teorías es, por lo tanto, necesario conocer si las personas que forman parte del estudio son capaces de responder frente al virus.

El análisis de las poblaciones celulares muestra que el grupo de pacientes con síndrome post COVID-19 muestra unos niveles superiores de LT CD4+ cuando se compara con controles que pasaron una COVID19 aguda sin síndrome post COVID-19. Esta elevación no supera los niveles considerados normales para la población general, pero se mantiene al menos un año sin grandes cambios. La descripción de alteraciones en la población de LT CD4+ en el contexto de síndrome post COVID-19 ha sido descrita junto con defectos en la funcionalidad de los mismos en la literatura [55], aunque dichas alteraciones no siempre han involucrado al número total [56].

Dicha elevación se debe en concreto a aquel grupo de pacientes cuyo seguimiento de la COVID-19 aguda se realizó en planta, es decir, tuvieron un curso moderado de la enfermedad. Es contraintuitivo que esto no ocurra en quienes tuvieron un ingreso en UCI, ya que en caso de que la infección actuase como evento desencadenante del síndrome post COVID-19 se esperaría que aquellas situaciones con mayor gravedad ocasionaran mayores alteraciones. La posible explicación a este fenómeno puede residir en que la muestra de pacientes de UCI tuvo

01

de media un ingreso mucho más prolongado que quienes estuvieron en la planta, pudiendo haber recibido terapias que hubieran evitado la elevación aberrante de la población LT CD4+.

02

03

Para valorar la posible implicación de las terapias inmunomoduladoras en este resultado, se analizaron tanto en la cohorte completa como en los grupos de distinta gravedad. Los resultados muestran que, de manera global, los corticoides son los únicos fármacos que producían algún cambio en las poblaciones linfocitarias, coincidiendo con que alteran el número de LT CD4+. En el análisis por grupos de gravedad, este aumento de LT CD4+ en el conjunto de pacientes tratado con corticoides y seguido en planta no es significativo. Sería conveniente ampliar el análisis, ya que el número de pacientes con dichas características no es muy numeroso y, por lo tanto, puede no ser una muestra representativa. Sin embargo, el tratamiento con corticoides sí que parece estar asociado a una disminución de la probabilidad de retorno laboral. Cabría preguntarse si el tratamiento con corticoides está asociado a cuadros severos de COVID-19 aguda y ser ésta la causa de la elevación de LT CD4+ y la disminución de retorno laboral. Hay artículos que sugieren que el tratamiento con corticoides se asocia con mejor resultado tras la enfermedad, de forma similar a lo encontrado en este estudio [57]. Un fenómeno parecido sucede con el tratamiento con piperacilina, un antibiótico intravenoso cuyo empleo destaca en pacientes con estancias prolongadas en el hospital.

04

05

06

07

08

09

Con respecto a la población con incapacidad, no se detectó ninguna alteración de las poblaciones celulares en ninguno de los momentos estudiados. Esto, junto con la ausencia de síntomas inmunológicos en este grupo de pacientes, parece indicar que la situación de incapacidad no es dependiente de las alteraciones inmunológicas detectables.

El análisis de la respuesta tanto humoral como celular reveló que toda la muestra de pacientes en el estudio inmunológico era capaz de responder frente a los antígenos virales. Esto apoyaría la hipótesis de que el síndrome post COVID-19 no se debe a un efecto viral directo con ausente o reducida respuesta inmunitaria, sino quizás a una reestimulación de los linfocitos que acaba produciendo una respuesta patológica.

Adicionalmente, en el análisis de este conjunto de pacientes se constató que la respuesta frente a los antígenos N y M era mayor al final que al inicio del estudio. El aumento de esta respuesta puede deberse a nuevas exposiciones frente al virus, pero no frente a las vacunas que recibieron, ya que dichas vacunas sólo producen un aumento de la respuesta frente al antígeno S. Si se tiene en cuenta además que ninguna de las personas con estudio inmunológico sufrió reinfección identificable por el virus, podríamos pensar que éstas son capaces de confrontar el virus sin haber padecido un nuevo cuadro de infección aguda, apoyando la teoría de que la respuesta generada es adecuada, al menos durante el tiempo del estudio.

La respuesta frente a los antígenos víricos no parece estar asociada a cambios en las poblaciones celulares (lo cual ha sido descrito en algunos grupos como posible causa de defecto en la respuesta humoral, ya

10

01

02

03

04

05

06

07

08

09

que se mencionaba que aquellos y aquellas pacientes con bajos números de linfocitos B podían desarrollar una respuesta diferente a aquéllos con números adecuados [58]) ni a la autopercepción de la enfermedad (descrita según las puntuaciones a los cuestionarios), por lo que una mayor magnitud de respuesta no tendría por qué asociarse a un mayor recrudecimiento de los síntomas. Esto es relevante para plantear nuevas vacunaciones, ya que se puede observar que, a mayor tiempo transcurrido desde la última vacunación, menor respuesta celular. Este fenómeno de pérdida de respuesta asociada al tiempo transcurrido desde la última exposición a los antígenos es esperable, por lo que se debe estudiar la posibilidad de que estos pacientes pueden recibir dosis adicionales necesarias para mantener una adecuada respuesta frente al SARS-CoV-2 sin empeorar su situación clínica.

Como dato curioso, la respuesta inespecífica obtenida tras estimular con un anticuerpo anti-CD3 (en el marco de obtener un control positivo para la respuesta celular) fue superior en el conjunto de pacientes cuando se compara frente a controles en ambos momentos del estudio, lo cual pudiera indicar un estado de preactivación en las poblaciones linfocitarias asociado a una mayor actividad inflamatoria de estas células y a la situación de síndrome post COVID-19.

Por último, se debe incidir que en esta cohorte la IP ha estado asociada al perfil de: hombre, con trabajo de mayor requerimiento físico (siendo estos trabajos mayoritariamente de empleo privado y asociado al sector terciario y cuyo episodio de COVID-19 aguda requirió de ingreso en UCI. Es difícil comparar este perfil con un grupo de referencia representativo de síndrome post COVID-19, ya que en los estudios realizados se parte de selecciones con distribuciones muy dispares entre sí [59] [60] [61]. Este perfil detallado debe ayudar a reconocer aquellos casos que sean más propicios a recibir una incapacidad y, como se ha planteado previamente, intentar introducir una adecuada adaptación laboral para acelerar su reincorporación al ámbito laboral.

## CONCLUSIONES

**Identificación de factores que favorezcan la inclusión laboral y el retorno al trabajo, entre otros: existencia de parámetros comunes inmunológicos y eficacia de un tratamiento común en los casos de COVID-19 - síndrome post COVID-19.**

- Las poblaciones linfocitarias T (CD4+ y CD8+), B y NK no variaron significativamente durante el estudio.
- La muestra de pacientes con síndrome post COVID-19 que requirió ingreso hospitalario en planta presenta una elevación de la población CD4+ con respecto a los controles, tanto al inicio como al finalizar el seguimiento.
- El uso de corticoides durante la fase aguda puede estar relacionado con el aumento de linfocitos T CD4+ de la muestra de pacientes con síndrome post COVID-19. El conjunto de pacientes

10

01

02

03

04

05

06

07

08

09

con ingreso en planta presentaba un menor tiempo de ingreso que quienes tuvieron ingreso en UCI, por lo que quizás sea necesario para esta elevación una noxa de suficiente gravedad que no haya sido tratada de forma prolongada con inmunosupresión, como fue el caso del grupo de pacientes en UCI.

- No se detectaron variaciones en las poblaciones con respecto a la situación de incapacidad.
- Todos los sujetos con síndrome post COVID-19 estudiados presentan una adecuada respuesta humoral y celular. Existe una asociación significativa en la magnitud de ambas respuestas en el momento inicial del estudio.
- Ni la respuesta humoral ni la respuesta celular se asocian a ninguna población linfocitaria. Tampoco presentan asociación con las respuestas a los cuestionarios.
- La magnitud de la respuesta celular detectada al inicio del estudio es significativamente menor cuanto mayor tiempo pasa desde la última vacunación frente a SARS-CoV-2. Esto no se detecta en las restantes determinaciones.
- La muestra de pacientes respondió significativamente con mayor magnitud frente a los antígenos N y M al final del estudio comparados con el inicio del estudio, lo que sugiere exposición asintomática.
- La respuesta frente a un estímulo inespecífico de linfocitos T es significativamente superior en la muestra de pacientes cuando se compara con los controles, lo que sugiere un estado de preactivación inmunitaria superior en los sujetos con síndrome post COVID-19 analizados aquí.
- La ausencia de tratamiento durante la COVID19 aguda aumentó la probabilidad de reincorporación al trabajo. Por su parte, la corticoterapia y el tratamiento con piperacilina redujeron dicha probabilidad, aunque puede ser debido a una selección sesgada de pacientes graves.

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

## Anexo III. Cuestionarios utilizados y su interpretación

### WORK ABILITY INDEX Versión Española

#### CUESTIONARIO

#### Índice de Capacidad Laboral

#### 1. Capacidad laboral actual comparada con la mejor capacidad laboral que ha tenido a lo largo de su vida laboral

Considere que su mejor capacidad laboral o capacidad laboral optima tiene un valor de 10 puntos. ¿Cuántos puntos dar a su capacidad de trabajo actual?

(0 significa que actualmente no puede trabajar)

#### 2. Capacidad laboral en relación a las exigencias del trabajo

¿Como valora su capacidad laboral actual respecto a las exigencias físicas de su trabajo?

Muy Buena	5
Mas bien Buena	4
Regular	3
Mas bien mala	2
Muy mala	1

¿Como valora su capacidad laboral actual respecto a las exigencias mentales de su trabajo?

Muy Buena	5
Mas bien Buena	4
Regular	3
Mas bien mala	2
Muy mala	1

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

**3. Enfermedades o lesiones diagnosticadas por un médico que padece actualmente**

De la lista siguiente marque sus enfermedades o lesiones actuales. Indique también si un médico ha diagnosticado o tratado estas enfermedades. Para cada enfermedad o lesión, por tanto, puede marcar dos alternativas, solo una o ninguna si no tiene esa enfermedad o lesión.

		Sí, en mi opinión	Sí, diagnosticadas por un médico
<b>Lesiones por accidentes</b>			
01	Espalda	2	1
02	Brazo/mano	2	1
03	Pierna/pie	2	1
04	Otras partes del cuerpo. ¿Dónde y que tipo de lesión?	2	1
...			
<b>Enfermedades musculoesqueléticas</b>			
05	Trastorno de la parte superior de la espalda o cervicales, episodios repetidos de dolor	2	1
06	Trastorno de la parte inferior de la espalda, episodios repetidos de dolor	2	1
07	Ciática, dolor irradiado desde la espalda hasta la pierna	2	1
08	Trastorno musculoesquelético que afecta las extremidades (manos, pies), episodios repetidos de dolor	2	1
09	Artritis reumatoide	2	1
10	Otro trastorno musculoesquelético, ¿cuál?	2	1
...			
<b>Enfermedades cardiovasculares</b>			
11	Hipertensión (presión arterial alta)	2	1
12	Enfermedad coronaria, dolor torácico durante la actividad física (angina de pecho)	2	1
13	Trombosis coronaria, infarto de miocardio	2	1
14	Insuficiencia cardíaca	2	1
15	Otra enfermedad cardiovascular, ¿Cuál?	2	1
...			

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

		Sí, en mi opinión	Sí, diagnosticadas por un médico
<b>Enfermedades respiratorias</b>			
16	Infecciones repetidas de las vías respiratorias (incluidas amigdalitis, sinusitis aguda, bronquitis aguda)	2	1
17	Bronquitis crónica	2	1
18	Sinusitis crónica	2	1
19	Asma bronquial	2	1
20	Enfisema	2	1
21	Tuberculosis pulmonar	2	1
22	Otra enfermedad respiratoria, ¿Cuál?	2	1
...			
<b>Enfermedades mentales</b>			
23	Enfermedad mental o trastorno mental grave (por ejemplo, depresión grave, desequilibrio mental)	2	1
24	Trastorno o problema mental leve (por ejemplo, depresión leve, tensión, ansiedad, insomnio)	2	1
...			
<b>Enfermedades neurológicas y sensoriales</b>			
25	Problema o lesión de oído	2	1
26	Enfermedad o lesión visual (distintos a alteraciones en la refracción como miopía, hipermetropía, astigmatismo o vista cansada)	2	1
27	Enfermedad neurológica (por ejemplo, embolia, neuralgia, migraña, epilepsia)	2	1
28	Otra enfermedad neurológica o sensorial, ¿Cuál?	2	1
...			
<b>Enfermedades digestivas</b>			
29	Cálculos biliares o enfermedad de la vesícula biliar	2	1
30	Enfermedad del hígado o del páncreas	2	1
31	Úlcera gástrica o duodenal	2	1

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

		Sí, en mi opinión	Sí, diagnosticadas por un médico
32	Gastritis o irritación del duodena	2	1
33	Irritación del colon, colitis	2	1
34	Otra enfermedad digestiva ¿Cuál?	2	1
...			
<b>Enfermedades genitourinarias</b>			
35	Infección del tracto urinario	2	1
36	Enfermedad de riñón	2	1
37	Enfermedad de los genitales (por ejemplo, infección de las trompas de falopio en mujeres o infección de próstata en hombres)	2	1
38	Otra enfermedad genitourinaria, ¿Cuál?	2	1
...			
<b>Enfermedades de la piel</b>			
39	Erupciones alérgicas, eczemas	2	1
40	Otros tipos de erupciones, ¿Cuáles?	2	1
...			
41	Otra enfermedad de la piel, ¿Cuál?	2	1
...			
<b>Tumores</b>			
42	Tumor benigno	2	1
43	Tumor maligno (cáncer) ¿dónde?	2	1
...		2	1
<b>Enfermedades endocrinas metabólicas</b>			
44	Obesidad		
45	Diabetes	2	1
46	Bocio u otras enfermedades de tiroides		1
47	Otra enfermedad endocrina metabólica, ¿Cuál?	2	1
...			

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

**4. Alteración de la capacidad laboral estimada debido a enfermedades**

¿Considera que su enfermedad o lesión es un impedimento para su trabajo actual? Marque más de una opción, si es necesario.

No hay ningún impedimento/ No tengo enfermedades	6
Soy capaz de realizar mi trabajo, pero me causa algunos síntomas	5
A veces debo reducir el ritmo de trabajo o cambiar mi forma de trabajar	4
A menudo debo reducir mi ritmo de trabajo o cambiar mi forma de trabajar	3
Debido a mi enfermedad, siento que solo puedo trabajar a tiempo parcial	2
En mi opinión me siento totalmente incapaz de trabajar	1

**5. Baja laboral por enfermedad durante el último año (12 meses)**

¿Cuántos días enteros ha faltado al trabajo por problemas de salud (enfermedad o cuidados o pruebas médicas) durante el último año (12 meses)?

Ninguno	5
Como máxima 9 días	4
10-24 días	3
25-99 días	2
100-365 Dias	1

**6. Su pronóstico sobre su capacidad laboral durante los próximos dos años**

¿Considera que, teniendo en cuenta su estado de salud, podrá realizar su trabajo durante los próximos dos años?

Es improbable	1
No es Seguro	4
Es bastante Seguro	7

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

**7. Recursos mentales**

¿Últimamente ha sido capaz de disfrutar de sus actividades habituales?

A menudo	4
Bastante a menudo	3
A veces	2
No muy a menudo	1
Nunca	0

¿Últimamente ha estado activo, despierto y lucido?

A menudo	4
Bastante a menudo	3
A veces	2
No muy a menudo	1
Nunca	0

¿Últimamente se ha sentido lleno de esperanza por el futuro?

Continuamente	4
Bastante a menudo	3
A veces	2
No muy a menudo	1
Nunca	0

Consentimiento informado (promoción y mantenimiento de la capacidad laboral en general)

¿Da su consentimiento para incluir un resumen de la información anterior y de la puntuación del índice de su capacidad laboral en su expediente medico?

- Sí
- No

Firma

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

### PUNTUACIÓN Y EVALUACIÓN

El WAI cubre siete dimensiones, cada uno de las cuales es evaluada en función de una o más preguntas. Se calcula sumando los valores asignados (véase referencia [45]).

Ítem	Nº pregunta	Puntos
Capacidad laboral percibida actual comparada con la mejor a lo largo de su vida laboral.	1	0-10 <i>(Valor marcado en el cuestionario)</i>
Ponderación en función del tipo de trabajo de la capacidad laboral percibida en relación con las exigencias mentales y físicas.	2	2-10 El valor es el resultado de la suma de los valores marcados por el trabajador ponderado en función de la naturaleza del trabajo. <i>(ver método de cálculo y ejemplo en Tabla 3)</i>
Enfermedades o lesiones diagnosticadas por un médico que padece actualmente.	1 (lista de 51 enfermedades)	5 enfermedades o más = 1 punto 4 enfermedades = 2 puntos 3 enfermedades = 3 puntos 2 enfermedades = 4 puntos 1 enfermedades = 5 puntos 0 enfermedades = 7 puntos <i>(solo las diagnosticadas por un médico)</i>
Alteración de la capacidad laboral estimada debido a enfermedades.	1	1-6 puntos <i>(Peor valor marcado en el cuestionario)</i>
Baja laboral por enfermedad durante el último año (12 meses).	1	1-5 puntos <i>(Valor marcado en el cuestionario)</i>
Pronóstico sobre su capacidad laboral durante los próximos dos años.	1	1, 4 o 7 puntos <i>(Valor marcado en el cuestionario)</i>
Recursos mentales.	3	Se suman todos los puntos y el valor se modifica de la siguiente forma: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Suma 0-3 = 1 punto</li> <li>• Suma 4-6 = 2 puntos</li> <li>• Suma 7-9 = 3 puntos</li> <li>• Suma 10-12 = 4 puntos</li> </ul>

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

En función de la clasificación del puesto de trabajo en cuanto a los requerimientos físicos (RF) y mentales (RM) y de los valores marcados por el trabajador en cuanto a la percepción de su capacidad laboral en función de RF (CRF) y RM (CRM) el valor (V) asignado a la pregunta 2 es:

	<i>Ejemplo para CRF=3 Y CRM=5</i>
Si $RF > RM$ , $V = (CRF \times 1,5) + (CRM \times 0,5)$	Si $RF > RM$ , $V = (3 \times 1,5) + (5 \times 0,5) = 7$
Si $RF < RM$ , $V = (CRF \times 0,5) + (CRM \times 1,5)$	Si $RF < RM$ , $V = (3 \times 0,5) + (5 \times 1,5) = 9$
Si $RF = RM$ , $V = CRF + CRM$	Si $RF = RM$ , $V = 3 + 5 = 8$

Las puntuaciones posibles van desde 7 (peor capacidad laboral) hasta 49 (mejor capacidad laboral), permitiendo clasificar al trabajador en una de las categorías especificadas (véase referencia [45]). En función de la categoría, se deberán tomar medidas dirigidas a restaurar, mejorar o mantener la capacidad de trabajo.

Puntuación	Capacidad laboral	Acción
7-27	Deficiente	Restaurar la capacidad de trabajo + Evaluaciones adicionales
28-36	Moderada	Mejorar la capacidad de trabajo
37-43	Buena	
44-49	Excelente	Mantener la capacidad de trabajo

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

**CUESTIONARIO DE SALUD GENERAL DE GOLDBERG (GHQ-28)**

Nos gustaría saber si tiene algún problema médico y cómo ha estado de salud, en general, durante las últimas semanas. Por favor, conteste a **TODAS** las preguntas subrayando la respuesta, que según su criterio, mejor se adapte a su situación. Recuerde que sólo debe responder sobre los problemas recientes, no sobre los que tuvo en el pasado. Es importante que intente contestar **TODAS** las preguntas.

**General Health Questionnaire (G.H.Q.-28 items)**

Nombre .....

Fecha.....

**POR FAVOR LEER CUIDADOSAMENTE**

Nos gustaría saber si Vd. ha tenido algunas molestias o trastornos y cómo ha estado de salud en las últimas semanas. Por favor conteste a **TODAS** las preguntas, simplemente subrayando las respuestas que a su juicio, se acercan más a lo que siente o ha sentido Vd. Recuerde que no queremos conocer los problemas que ha tenido en el pasado, sino los recientes y actuales.

Es **importante** que trate de responder a **TODAS** las preguntas. Muchas gracias por su colaboración.

**ÚLTIMAMENTE**

**A**

1. **¿Se ha sentido perfectamente bien de salud y en plena forma?**  
 Mejor que lo habitual                       Igual que lo habitual  
 Peor que lo habitual                       Mucho peor que lo habitual.
  
2. **¿Ha tenido la sensación de que necesita un reconstituyente?**  
 No, en absoluto                       No más de lo habitual  
 Bastante más que lo habitual                       Mucho más que lo habitual
  
3. **¿Se ha sentido agotado y sin fuerzas para nada?**  
 No, en absoluto                       No más de lo habitual  
 Bastante más que lo habitual                       Mucho más que lo habitual
  
4. **¿Ha tenido la sensación de que estaba enfermo?**  
 No, en absoluto                       No más de lo habitual  
 Bastante más que lo habitual                       Mucho más que lo habitual

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

5. ¿Ha padecido dolores de cabeza?

- No, en absoluto  No más de lo habitual
- Bastante más que lo habitual  Mucho más que lo habitual

6. ¿Ha tenido sensación de opresión en la cabeza, o de que la cabeza le va a estallar?

- No, en absoluto  No más de lo habitual
- Bastante más que lo habitual  Mucho más que lo habitual

7. ¿Ha tenido oleadas de calor o escalofríos?

- No, en absoluto  No más de lo habitual
- Bastante más que lo habitual  Mucho más que lo habitual

**B**

1. ¿Sus preocupaciones le han hecho perder mucho sueño?

- No, en absoluto  No más de lo habitual
- Bastante más que lo habitual  Mucho más que lo habitual

2. ¿Ha tenido dificultades para seguir durmiendo de un tirón toda la noche?

- No, en absoluto  No más de lo habitual
- Bastante más que lo habitual  Mucho más que lo habitual

3. ¿Se ha notado constantemente agobiado o en tensión?

- No, en absoluto  No más de lo habitual
- Bastante más que lo habitual  Mucho más que lo habitual

4. ¿Se ha sentido con los nervios a flor de piel y malhumorado

- No, en absoluto  No más de lo habitual
- Bastante más que lo habitual  Mucho más que lo habitual

5. ¿Se ha asustado o tenido pánico sin motivo?

- No, en absoluto  No más de lo habitual
- Bastante más que lo habitual  Mucho más que lo habitual

6. ¿Ha tenido la sensación de que todo se le viene encima?

- No, en absoluto  No más de lo habitual
- Bastante más que lo habitual  Mucho más que lo habitual

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

7. ¿Se ha notado nervioso y 'a punto de explotar' constantemente?

- No, en absoluto  No más de lo habitual
- Bastante más que lo habitual  Mucho más que lo habitual

**Anexo V b - 2**

**C**

1. ¿Se las ha arreglado para mantenerse ocupado y activo?

- Más activo que lo habitual  Igual que lo habitual
- Bastante menos que lo habitual  Mucho menos que lo habitual

2. ¿Le cuesta más tiempo hacer las cosas?

- Más rápido que lo habitual
- Igual que lo habitual
- Más tiempo que lo habitual
- Mucho más tiempo que lo habitual

3. ¿Ha tenido la impresión, en conjunto, de que está haciendo las cosas bien?

- Mejor que lo habitual  Aproximadamente lo mismo
- Peor que lo habitual  Mucho peor que lo habitual

4. ¿Se ha sentido satisfecho con su manera de hacer las cosas?

- Más satisfecho
- Aproximadamente lo mismo
- Menos satisfecho que lo habitual
- Mucho menos satisfecho que lo habitual

5. ¿Ha sentido que está jugando un papel útil en la vida?

- Más útil que lo habitual  Igual que lo habitual
- Menos útil que lo habitual  Mucho menos útil que lo habitual

6. ¿Se ha sentido capaz de tomar decisiones?

- Más que lo habitual  Igual que lo habitual
- Menos que lo habitual  Mucho menos que lo habitual

7. ¿Ha sido capaz de disfrutar sus actividades normales de cada día?

- Más que lo habitual  Igual que lo habitual
- Menos que lo habitual  Mucho menos que lo habitual

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

**D**

1. ¿Ha pensado que Vd. es una persona que no vale para nada?
 

<input type="checkbox"/> No, en absoluto	<input type="checkbox"/> No más de lo habitual
<input type="checkbox"/> Bastante más que lo habitual	<input type="checkbox"/> Mucho más que lo habitual
2. ¿Ha venido viviendo la vida totalmente sin esperanza?
 

<input type="checkbox"/> No, en absoluto	<input type="checkbox"/> No más de lo habitual
<input type="checkbox"/> Bastante más que lo habitual	<input type="checkbox"/> Mucho más que lo habitual
3. ¿Ha tenido el sentimiento de que la vida no merece la pena vivirse?
 

<input type="checkbox"/> No, en absoluto	<input type="checkbox"/> No más de lo habitual
<input type="checkbox"/> Bastante más que lo habitual	<input type="checkbox"/> Mucho más que lo habitual
4. ¿Ha pensado en la posibilidad de 'quitarse de en medio'?
 

<input type="checkbox"/> Claramente, no	<input type="checkbox"/> Me parece que no
<input type="checkbox"/> Se me ha cruzado por la mente	<input type="checkbox"/> Claramente lo he pensado
5. ¿Ha notado que a veces no puede hacer nada porque tiene los nervios desquiciados?
 

<input type="checkbox"/> No, en absoluto	<input type="checkbox"/> No más de lo habitual
<input type="checkbox"/> Bastante más que lo habitual	<input type="checkbox"/> Mucho más que lo habitual
6. ¿Ha notado que desea estar muerto y lejos de todo?
 

<input type="checkbox"/> No, en absoluto	<input type="checkbox"/> No más de lo habitual
<input type="checkbox"/> Bastante más que lo habitual	<input type="checkbox"/> Mucho más que lo habitual
7. ¿Ha notado que la idea de quitarse la vida le viene repetidamente a la cabeza?
 

<input type="checkbox"/> Claramente, no	<input type="checkbox"/> Me parece que no
<input type="checkbox"/> Se me ha cruzado por la mente	<input type="checkbox"/> Claramente lo he pensado

A.		B.	
C.		D.	
<b>Total</b>			

01

**Aplicación e interpretación del GHQ-28 ítems**

02

Las instrucciones en la cabecera del cuestionario son muy sencillas (páginas anteriores). El paciente tiene que contestar todas y cada una de las preguntas subrayando o rodeando con un círculo la respuesta que mejor se adapte a su estado psíquico. Es autoadministrado, los pacientes con cultura media lo rellenan por sí mismos; en caso de dificultad para comprenderlo, extrema en analfabetos, se les puede ayudar a completarlo (heteroadministrado), procurando no influir en sus respuestas.

03

04

05

06

La interpretación es sencilla y automática. En cada una de las subescalas se cuenta el número de respuestas en cualquiera de las dos columnas de la derecha subrayadas o rodeadas con un círculo, desechando las dos columnas de la izquierda; se anotan y se suman para dar una puntuación total.

07

08

Se trata de un cuestionario autoadministrado de 28 ítems divididas en 4 subescalas: A (síntomas somáticos), B (ansiedad e insomnio), C (disfunción social) y D (depresión grave).

09

La respuesta 1 y 2 (columnas de la parte izquierda) de cada una de las subescalas equivalen a una puntuación de 0 y las respuestas 3 y 4 equivalen a una puntuación de 1 (columnas de la derecha).

El punto de corte o umbral "caso probable", a la vista de los resultados de estandarización en nuestro medio, se ha fijado a nivel 5/6 (siendo el máximo de 7) en cualquiera de las categorías.

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

**GENERAL ANXIETY DISORDER 7 ITEMS SCALE [GAD-7] (Ansiedad)**

En los últimos 14 días, ¿con qué frecuencia le han supuesto una molestia los siguientes problemas?

	Nunca	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi cada día
	0	1	2	3
Sentirse nervioso/a, angustiado/a o muy tenso/a				
Ser incapaz de dejar la preocupación				
Preocuparse demasiado por diferentes cuestiones				
Tener problemas para relajarse				
Estar tan inquieto/a que le resulta difícil permanecer sentado/a				
Enfadarse o irritarse con facilidad				
Sentir miedo de que algo terrible pueda ocurrir				

**Referencias**

Newman MG, Zuellig AR, Kachin KE, et al. Preliminary reliability and validity of the generalized anxiety disorder questionnaire-IV: A revised self-report diagnostic measure of generalized anxiety disorder. *Behav Ther.* 2002;33(2):215-233. doi:10.1016/S0005-7894(02)80026-0

Spitzer, R. L.; Kroenke, K.; Williams, J. B. W.; Löwe, B.: A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder: The GAD-7. *Archives of Internal Medicine* 2006; 166(10):1092–1097

**Interpretación**

La escala del Trastorno de Ansiedad Generalizada consta de 7 preguntas puntuables entre 0 y 3, siendo por tanto las puntuaciones mínima y máxima posible 0 y 21 respectivamente. Para evaluar los resultados obtenidos al contestar el cuestionario sus autores sugieren las siguientes puntuaciones, recomendándose la consulta con un profesional de la salud al obtener una puntuación de 10 o superior.

Puntos de corte	
0-4	No se aprecia ansiedad
5-9	Se aprecian síntomas de ansiedad leve
10-14	Se aprecian síntomas de ansiedad moderados
15-21	Se aprecian síntomas de ansiedad severos

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

**PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE 8 ITEMS [PHQ- 8] (Depresión)**

Durante las últimas 2 semanas, ¿con qué frecuencia le ha molestado alguno de los siguientes problemas? (marque un número en cada línea)

	Nunca	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi cada día
	0	1	2	3
Poco interés o alegría por hacer cosas				
Sensación de estar decaído/a, deprimido/a o desesperanzado/a				
Problemas para quedarse dormido/a, para seguir durmiendo o dormir demasiado				
Sensación de cansancio o de tener poca energía				
Poco apetito o comer demasiado				
Sentirse mal consigo mismo/a; sentir que es un/a fracasado/a o que ha decepcionado a su familia o a sí mismo/a				
Problemas para concentrarse en algo, como leer el periódico o ver la televisión				
Moverse o hablar tan despacio que los demás pueden haberlo notado. O lo contrario: estar tan inquieto/a o agitado/a que se ha estado moviendo de un lado a otro más de lo habitual				

**Referencias**

Kroenke K, Strine TW, Spritzer RL, Williams JB, Berry JT, Mokdad AH. El PHQ-8 como medida de depresión actual en la población general. *J Afecta Desorden*. 2009; 114(1-3):163-73.

Razykov I, Ziegelstein RC, Whooley MA, Thombs BD. El PHQ-9 frente al PHQ-8: el elemento 9 es útil para evaluar el riesgo de suicidio en pacientes con enfermedad arterial coronaria? *Datos del Estudio del Corazón y el Alma. J Psicossom Res*. 2012; 73(3):163-168.

Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*. 2001;16(9):606-613. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x

**Interpretación**

La escala para valorar depresión "PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE 8 ITEMS [PHQ—8]" consta de 8 preguntas puntuables entre 0 y 3, siendo por tanto las puntuaciones mínima y máxima posible 0 y 24

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09

respectivamente. Para evaluar los resultados obtenidos al contestar el cuestionario sus autores sugieren las siguientes puntuaciones, recomendándose la consulta con un profesional de la salud al obtener una puntuación de 10 o superior.

Puntos de corte	
0-4	No se aprecian síntomas de depresión significativos
5-9	Se aprecian síntomas de depresión leve
10-14	Se aprecian síntomas de depresión moderada
15-19	Se aprecian síntomas de depresión moderada - grave
20-24	Se aprecian síntomas de depresión severa

Una puntuación de PHQ-8 de  $\geq 10$ , que tiene una sensibilidad del 88 % y una especificidad del 88 % para la depresión mayor (Kroenke y Spitzer, 2002) e, independientemente del estado de diagnóstico, típicamente representa una depresión clínicamente significativa (Corson et al., 2004; Kroenke et al., 2001).

01

02

03

04

05

06

07

08

09

## Anexo IV. Relación de personas colaboradoras en el estudio

**INVESTIGADORA PRINCIPAL:** Dra. Carmen Muñoz Ruiperez, Médico Especialista en Medicina del Trabajo Jefa del Servicio de Prevención de Riesgos Laborales del Hospital Universitario 12 de Octubre.

**INVESTIGADORES/AS COLABORADORES/AS:**

### Hospital 12 de octubre

- Servicio de Prevención de Riesgos Laborales:
  - Miguel Ángel Alonso López, Médico Especialista en Medicina del Trabajo.
  - Ana Isabel García Vaquero, Médico Especialista en Medicina del Trabajo.
  - Tito Leoncio Lizárraga Hurtado, Médico Especialista en Medicina del Trabajo.
  - Iulian Tenica, Médico Especialista en Medicina del Trabajo.
  - Trinidad Moriana Partal, Enfermera del Trabajo.
  - Mercedes Martín de la Torre Martín, Enfermera del Trabajo.
  - Cristina Veiras Lorenzo, Enfermera del Trabajo.
  - María Jesús Cotelo Vila, Enfermera del Trabajo.
  - Sonia Álvarez Paniagua, Enfermera del Trabajo.
- Servicio de Rehabilitación:
  - Mireya López Sáez, Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación.
  - Juan Castillo Martín, Jefe del Servicio de Medicina Física y Rehabilitación.
- Servicio de Neumología:
  - Ana Roca Noval, Médico Especialista en Neumología.
  - Rocío García García, Médico Especialista en Neumología.
- Servicio de Inmunología:
  - Estela Paz-Artal, Médico Especialista en Inmunología. Jefe del Servicio de Inmunología.
  - Patricia Almendro Vázquez, investigadora estudiante predoctoral.
  - Marta Chivite Lacaba, investigadora estudiante predoctoral.
  - Cecilia González Cuadrado, investigadora estudiante predoctoral.

### Hospital Universitario Gregorio Marañón

- Servicio de Prevención de Riesgos Laborales:
  - Ignacio Sánchez-Arcilla, Médico Especialista en Medicina del Trabajo, Jefe de SPRL.
  - Marco Marzola Payares, Médico Especialista en Medicina del Trabajo. Consulta Post COVID.

10

01

– Andrés José Santana Cabrera, Médico Especialista en Medicina del Trabajo. Consulta Post COVID.

02

– Joaquín Peiro García, MIR Medicina del Trabajo.

03

– Mayra Mevic Garrafa Nuñez, Médico Especialista en Medicina del Trabajo.

04

– Ana Tapias Martínez, MIR 3 Medicina del Trabajo.

05

– Karina Reinoso García, MIR 2 Medicina del Trabajo.

06

• Servicio de Rehabilitación:

– Marta Casallo Cerezo, Médico especialista en Medicina Física y Rehabilitación, Consulta Post COVID.

07

• Servicio de Medicina Interna:

– Cristina Ausín García. Medicina Interna, Consulta Post COVID.

08

– Eva Cervilla Muñoz. Medicina Interna, Consulta Post COVID.

09

• Servicio de Neumología:

– Javier De Miguel Díez, Neumólogo. Consulta Post COVID.

– Virginia Gallo González, Neumólogo. Consulta Post COVID.

### Complejo Asistencial Universitario de Salamanca

• Servicio de Prevención de Riesgos Laborales:

– José Lorenzo Bravo Grande, Médico Especialista en Medicina del Trabajo, Jefe de SPRL.

– M<sup>a</sup> Asunción Blanco González, Médico Especialista en Medicina del Trabajo.

– Carolina Di Stasio, MIR Medicina del Trabajo.

– Inmaculada Cano Trigueros, MIR Medicina del Trabajo.

– Valeria Virginia Olivier Morillo, MIR Medicina del Trabajo.

• Servicio de Cardiología:

– Lucia Moreno de Redrojo Cortés, MIR de Cardiología.

– Cristina Álvarez Martínez, MIR de Cardiología.

– Pedro Luis Sánchez Fernández, Jefe de Servicio de Cardiología.

– Servicio de Neumología:

– M<sup>a</sup> Teresa Antolín García, Médico Especialista en Neumología.

– Laura Gil Pintor, MIR Neumología.

– Tamara Clavero Sánchez, MIR Neumología.

• Servicio de Rehabilitación:

– Javier Nieto Blasco, Jefe de Servicio de Rehabilitación.

– Enrique Cano Llave, MIR Medicina Física y Rehabilitación.

– Esther Serrano Sanchez, MIR Medicina Física y Rehabilitación.

– Winnie Paola Gallardo Paz, MIR Medicina Física y Rehabilitación.

01

02

03

04

05

06

07

08

09

### Hospital Universitario Virgen Macarena

- Servicio de Prevención de Riesgos Laborales:
  - Juan Francisco Álvarez Zarallo. Coordinador de Vigilancia de la Salud. Especialista en Medicina del Trabajo.
  - María Ladisa. Especialista en Medicina del Trabajo.
  - José Ángel Martín Hernández. Especialista en Medicina del Trabajo.
  - Manuel Delgado Calderón. Residente Medicina del Trabajo.
  - Lara Estefanía Jiménez Ortega. Residente Medicina del Trabajo.
  - Fernando García Ponce. Residente Medicina del Trabajo.
  - Isabel Perales Castro. Residente Medicina del Trabajo.
  - David Melchor Domínguez, Residente Medicina del Trabajo.
- Servicio de Neumología:
  - Agustín S. Valido Morales. Director UGC Neumología. Especialista en Neumología.
  - Virginia Almadana Pacheco. Especialista en Neumología.

01

02

03

04

05

06

07

08

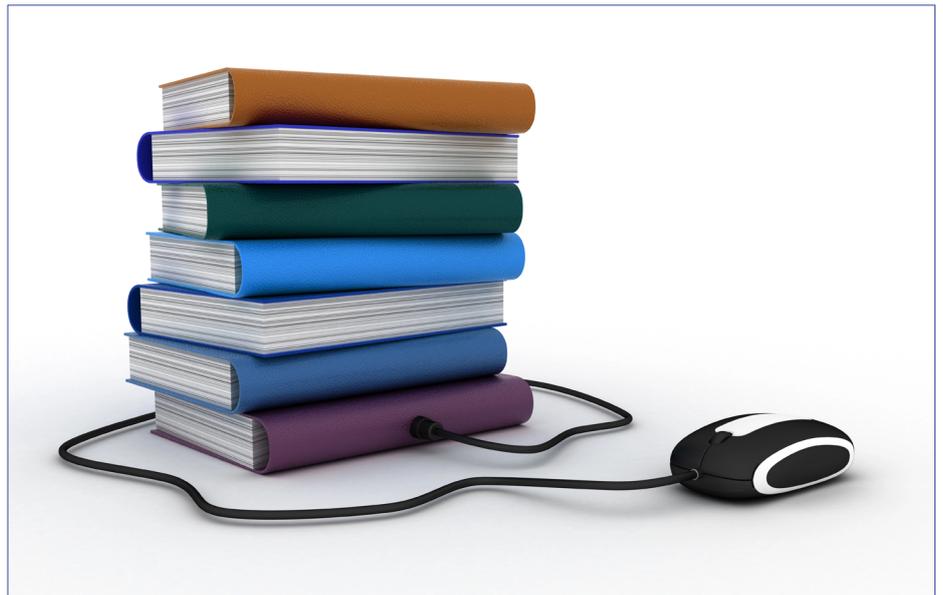
09

10



## BIBLIOGRAFÍA.

---



1. Ministerio de Sanidad. Información científica-técnica. Información clínica COVID-19. Actualización, 28 de octubre 2021. [Internet] 2021. Disponible en: [https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20211028\\_CLINICA.pdf](https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20211028_CLINICA.pdf)
2. Gonzalez D. COVID-19 persistente, un código más en la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS. Gacetamedica.com [Internet]. Disponible en: [https://gacetamedica.com/politica/la-covid-19-persistente-ya-tiene-un-codigo-en-la-clasificacion-internacional-de-enfermedades-de-la-oms/#:~:text=La%20COVID%2D19%20persistente%2C%20o,OMS\)%2C%20Mar%C3%ADa%20Van%20Kerkhove.](https://gacetamedica.com/politica/la-covid-19-persistente-ya-tiene-un-codigo-en-la-clasificacion-internacional-de-enfermedades-de-la-oms/#:~:text=La%20COVID%2D19%20persistente%2C%20o,OMS)%2C%20Mar%C3%ADa%20Van%20Kerkhove.)

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09
- 10

3. Organización Mundial de la Salud. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Internet] 2021. Disponible en: [https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)
4. Thaweethai T, Jolley SE, Karlson EW, et al. Development of a Definition of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. JAMA [Internet] 2023. Disponible en: doi: 10.1001/jama.2023.8823.
5. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación Internacional de Enfermedades [Internet] Undécima revisión (CIE-11)2019/2021. Disponible en: <https://icd.who.int/browse11>.
6. Marshall M. Long COVID: answers emerge on how many people get better. Nature [Internet]. 2023 619 (20). Disponible en: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-02121-7>
7. Meeting the challenge of long COVID. Nat Med [Internet]. 2020 [citado 18 de diciembre de 2020];26(12):1803-1803. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-01177-6>
8. Documento colaborativo entre asociaciones de pacientes y sociedades científicas. Guía clínica para la atención al paciente Long COVID/COVID persistente [Internet]. 2021. Disponible en: [https://www.semg.es/images/2021/Documentos/GUIA\\_CLINICA\\_COVID\\_Persistent\\_20210501\\_version\\_final.pdf](https://www.semg.es/images/2021/Documentos/GUIA_CLINICA_COVID_Persistent_20210501_version_final.pdf)
9. World Health Organisation Regional Office for Europe. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID. Policy Brief 39 [Internet]. 2021. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/339629/Policy-brief-39-1997-8073-eng.pdf>
10. World Health Organization. From emergency response to long-term covid-19 disease management: sustaining gains made during the COVID-19 pandemic [Internet]. 2023. Disponible en <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-WHE-SPP-2023.1>
11. Jacobson KB, Rao M, Bonilla H, Subramanian A, Hack I, Madrigal M, et al. Patients With Uncomplicated Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Have Long-Term Persistent Symptoms and Functional Impairment Similar to Patients with Severe COVID-19: A Cautionary Tale During a Global Pandemic. Clin Infect Dis. 2021 Aug 2;73(3):e826-e829. doi: 10.1093/cid/ciab103. PMID: 33624010; PMCID: PMC7929039.
12. Evans R. A , McAuley H. J. C, Harrison E. H, et al. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. The Lancet Respiratory Medicine [Internet] 2021. Vol 9:1275-1287. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0)
13. RECOVER: Researching COVID to Enhance Recovery. [Internet] Disponible en: <https://recovercovid.org/>

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09
- 10

14. Organización Mundial de la Salud. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19. Actualización 28 de marzo de 2023. [Internet]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition)
15. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Res. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020. PMID: 33257910; PMCID: PMC7491255.
16. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 2 February 2023. Actualizada en Febrero 2023. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthand-socialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/2february2023>
17. Office for National Statistics. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications [Internet]. 2020 [Consultado el 14 de enero de 2021]. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflong-covidsymptomsandcovid19complications>
18. Cirulli E.T, Schiabor Barrett K. M, Riffle S et al. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population. MedRxiv [Internet].2020. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.10.07.20208702v2>
19. Davis B, Rothrock AN, Swetland S, Andris H, Davis P, Rothrock SG. Viral and atypical respiratory co-infections in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. J Am Coll Emerg Physicians Open. 2020 Jun 19;1(4):533-548. doi: 10.1002/emp2.12128. PMID: 32838380; PMCID: PMC7323310.
20. López-Guillén García, A; Vicente Pardo, J M. El Síndrome POST COVID, Incapacidad Temporal Laboral y Prevención. Prevenir.com Internet] 2021 [Consultado 6 de agosto de 2021]. Disponible en: <https://prevenir.com/2021/04/15/el-sindrome-post-covid-incapacidad-temporal-laboral-y-prevencion/>
21. Instituto de Salud Carlos III. Equipo COVID-19. RENAVE. CNE. CNM Situación de COVID-19 en España a 04 de agosto de 2021. [Internet] 2021 Disponible en: <https://cne.isciii.es/documents/d/cne/informe-n-90-situacion-de-covid-19-en-espana-a-04-de-agosto-de-2021>
22. Farak Gomez J. Síndrome post COVID 19 ¿de Que se Trata? Archivos de Medicina [internet]; 2021 Vol.17(No.S1:5) iMedPub Journals doi: 10.3823/105 Disponible en: <https://www.archivos-demedicina.com/medicina-de-familia/sindrome-post-covid-19-de-que-se-trata.pdf>

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09
- 10

23. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/4-Planning-care>
24. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*[Internet].2021 [Consultado 24 de mayo de 2021];27(4):601-15. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z>
25. Garg P, Arora U, Kumar A and Wig N. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol* [Internet] 2021.Vol 93: 673-674. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>.
26. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y colectivo LONG COVID ACTS. Estudio sobre COVID de larga duración (2021). Disponible en: [https://www.semg.es/index.php/noticias/item/631-noticia-20210120\\_Resultados\\_Encuesta\\_COVID\\_Persistente.pdf](https://www.semg.es/index.php/noticias/item/631-noticia-20210120_Resultados_Encuesta_COVID_Persistente.pdf).
27. SEMG [Internet]. Noticias SEMG: Una aplicación gratuita ayudará a los profesionales sanitarios en el diagnóstico y seguimiento de la covid persistente.2023 [Consultado el 16 de Junio de 2023] Disponible en: <https://www.semg.es/index.php/noticias/item/947-noticia-20230503>
28. Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 Affects the Brain. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(6):682–683. [Doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.0500](https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0500)
29. Melamed E, Rydberg L, Ambrose AF, Bhavaraju-Sanka R, Fine JS, Fleming TK et al. Multidisciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of neurologic sequelae in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *PM and R*. 2023 May;15(5):640-662. [Doi: 10.1002/pmrj.12976](https://doi.org/10.1002/pmrj.12976)
30. Martínez-Mármol R, Giordano-Santini R, Kaulich E, et al. SARS-CoV-2 infection and viral fusogens cause neuronal and glial fusion that compromises neuronal activity. *Sci Adv*. 2023 Jun; 9(23):eadg2248. [Doi: 10.1126/sciadv.adg2248](https://doi.org/10.1126/sciadv.adg2248). [PMID: 37285437](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37285437/); [PMCID: PMC10246911](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10246911/).
31. Sherif ZA, Gomez CR, Connors TJ, Henrich TJ, Reeves WB; RECOVER Mechanistic Pathway Task Force. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife*. 2023 Mar 22;12:e86002. [Doi: 10.7554/eLife.86002](https://doi.org/10.7554/eLife.86002). [PMID: 36947108](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36947108/); [PMCID: PMC10032659](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10032659/).
32. Zhang HP, Sun YL, Wang YF, Yazici D, Azkur D, Ogulur I, Azkur AK, Yang ZW, Chen XX, Zhang AZ, Hu JQ, Liu GH, Akdis M, Akdis CA, Gao YD. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. *Allergy*. 2023 Feb;78(2):369-388. [Doi: 10.1111/all.15593](https://doi.org/10.1111/all.15593). [Epub 2022 Dec 5. PMID: 36420736](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36420736/); [PMCID: PMC10108124](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10108124/).

01

02

03

04

05

06

07

08

09

10

33. Wiech M, Chroscicki P, Swatler J, Stepnik D, De Biasi S, Hampel M et al. Remodeling of T Cell Dynamics During Long COVID Is Dependent on Severity of SARS-CoV-2 Infection. *Front Immunol.* 2022 Jun 10;13:886431. doi: [10.3389/fimmu.2022.886431](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.886431). PMID: 35757700; PMCID: PMC9226563.
34. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Mar;21(3):133-146. doi: [10.1038/s41579-022-00846-2](https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2). Epub 2023 Jan 13. Erratum in: *Nat Rev Microbiol.* 2023 Jun;21(6):408. Doi: [10.1038/s41579-023-00896-0](https://doi.org/10.1038/s41579-023-00896-0). PMID: 36639608; PMCID: PMC9839201.
35. Ramakrishnan RK, Kashour T, Hamid Q, Halwani R, Tleyjeh IM. Unraveling the Mystery Surrounding Post-Acute Sequelae of COVID-19. *Front Immunol.* 2021 Jun 30;12:686029. Doi: [10.3389/fimmu.2021.686029](https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.686029). PMID: 34276671; PMCID: PMC8278217.
36. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022 Mar 3;185(5):881-895.e20. Doi: [10.1016/j.cell.2022.01.014](https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.014). Epub 2022 Jan 25. PMID: 35216672; PMCID: PMC8786632.
37. Akbarialiabad H, Taghrir MH, Abdollahi A, Ghahramani N, Kumar M, Paydar Set al. Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection.* 2021 Dec;49(6):1163-1186. Doi: [10.1007/s15010-021-01666-x](https://doi.org/10.1007/s15010-021-01666-x). Epub 2021 Jul 28. PMID: 34319569; PMCID: PMC8317481.
38. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, Arachchillage DJ, Boyton RJ. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol.* 2023 Oct;23(10):618-634. Doi: [10.1038/s41577-023-00904-7](https://doi.org/10.1038/s41577-023-00904-7). Epub 2023 Jul 11. Erratum in: *Nat Rev Immunol.* 2023 Sep 18;: PMID: 37433988.
39. Utrero-Rico A, Ruiz-Ruigómez M, Laguna-Goya R, Arrieta-Ortubay E, Chivite-Lacaba M, González-Cuadrado C et al. A Short Corticosteroid Course Reduces Symptoms and Immunological Alterations Underlying Long-COVID. *Biomedicines.* 2021 Oct 26;9(11):1540. Doi: [10.3390/biomedicines9111540](https://doi.org/10.3390/biomedicines9111540). PMID: 34829769; PMCID: PMC8614904.
40. Thompson JS, Thornton AC, Ainger T, Garvy BA. Long-term high-dose immunoglobulin successfully treats Long COVID patients with pulmonary, neurologic, and cardiologic symptoms. *Front Immunol.* 2023 Feb 2;13:1033651. Doi: [10.3389/fimmu.2022.1033651](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1033651). PMID: 36818469; PMCID: PMC9932260.
41. Ahuja SK, Manoharan MS, Lee GC, McKinnon LR, Meunier JA, Steri M, et al. Immune resilience despite inflammatory stress promotes longevity and favorable health outcomes including resistance to infection. *Nat Commun.* 2023 Jun 13;14(1):3286. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38238-6>.

01

02

03

04

05

06

07

08

09

10

42. Lee GC, Restrepo MI, Harper N, et al. Immunologic resilience and COVID-19 survival advantage. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Nov;148(5):1176-1191. Doi: 10.1016/j.jaci.2021.08.021. Epub 2021 Sep 8. PMID: 34508765; PMCID: PMC8425719.
43. Tang JW. The persistence of influenza infection. *Emerg Infect Dis*. 2010 Nov;16(11):1817-8; author reply 1818-9. Doi: 10.3201/eid1611.101431. PMID: 21029561; PMCID: PMC3294535.
44. Prater E. Long COVID-like symptoms can happen after the flu, too. Here's how to prevent both. *Fortune Well* [Internet] 2023. Disponible en: <https://fortune.com/well/2023/04/18/how-avoid-long-covid-post-viral-illness-flu/>
45. INSST. Work Ability Index: versión española. NTP 1147. 2020. [Internet]. Disponible en: <https://www.insst.es/documents/94886/566858/NTP+1147+Work+Ability+Index+versi%C3%B3n+espa%C3%B1ola+-+A%C3%B1o+2020.pdf/9b01fef9-cbb1-c78a-0a42-af39b6dae737?version=1.0&t=1614697915028>.
46. Bahmer T, Borzikowsky C, Lieb W, Horn A, Krist L, Fricke J, et al. Severity, predictors and clinical correlates of Post-COVID syndrome (PCS) in Germany: A prospective, multi-centre, population-based cohort study. *EClinicalMedicine*. 2022 Jul 18;51:101549. Doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101549. PMID: 35875815; PMCID: PMC9289961.
47. Ministerio de Sanidad. Principales problemas crónicos de salud [Internet] Sanidad en datos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/home.htm>.
48. Ministerio de Sanidad. Porcentaje de personas con obesidad por sexo según comunidad autónoma [Internet] Sanidad en datos. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla10.htm>.
49. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021 Sep 28;18(9):e1003773. Doi: 10.1371/journal.pmed.1003773. PMID: 34582441; PMCID: PMC8478214.
50. Rabiee A, Nikayin S, Hashem MD, Huang M, Dinglas VD, Bienvenu OJ, et al. Depressive Symptoms After Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2016 Sep;44(9):1744-53. Doi: 10.1097/CCM.0000000000001811. PMID: 27153046; PMCID: PMC7418220.
51. Sivanathan L, Wunsch H, Vigod S, Hill A, Pinto R, Scales DC. Mental illness after admission to an intensive care unit. *Intensive Care Med* (2019) 45:1550–1558. Doi: 10.1007/s00134-019-05752-5. Epub 2019 Sep 3. PMID: 31482222.

01

02

03

04

05

06

07

08

09

10

52. Docherty C, McPeake J, Quasim T, MacTavish P, Devine H, O'Brien P, et al. The relationship between pain, anxiety and depression in patients with post-intensive care syndrome. *J Crit Care.* 2023 Dec; 78:154359. Doi: [10.1016/j.jcrc.2023.154359](https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2023.154359). Epub 2023 Jun 23. PMID 37356416.
53. Zurita-Cruz ND, Martín-Ramírez A, Rodríguez-Serrano DA, González-Álvaro I, Roy-Vallejo E, De la Cámara R, et al. Usefulness of real-time RT-PCR to understand the kinetics of SARS-CoV-2 in blood: A prospective study. *J Clin Virol.* 2022 Jul;152:105166. Doi: [10.1016/j.jcv.2022.105166](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2022.105166). Epub 2022 Apr 26. PMID: 35594784; PMCID: PMC9040491.
54. Zavala M, Ireland G, Amin-Chowdhury Z, Ramsay ME, Ladhani SN. Acute and Persistent Symptoms in Children With Polymerase Chain Reaction (PCR)-Confirmed Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Infection Compared With Test-Negative Children in England: Active, Prospective, National Surveillance. *Clin Infect Dis.* 2022 Aug 24;75(1):e191-e200. Doi: [10.1093/cid/ciab991](https://doi.org/10.1093/cid/ciab991). PMID: 34849658; PMCID: PMC8767867.
55. Yin K, Peluso MJ, Luo X, Thomas R, Shin MG, Neidleman J, et al. Long COVID manifests with T cell dysregulation, inflammation, and an uncoordinated adaptive immune response to SARS-CoV-2. *Nat Immunol.* 2024 Feb;25(2):218-225. Doi: [10.1038/s41590-023-01724-6](https://doi.org/10.1038/s41590-023-01724-6). Epub 2024 Jan 11. PMID: 38212464; PMCID: PMC10834368.
56. Yuan Y, Xu J, Ma B, Chen G, Wang Z, Wang S, et al. Characteristics of humoral and cellular responses to coronavirus disease 2019 (COVID-19) inactivated vaccine in central China: A prospective, multicenter, longitudinal study. *Front Immunol.* 2023 Mar 3;14:1107866. Doi: [10.3389/fimmu.2023.1107866](https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1107866). PMID: 36936962; PMCID: PMC10020218.
57. Catalán IP, Martí CR, Sota DP, Álvarez AC, Gimeno MJE, Juana SF, et al. Corticosteroids for COVID-19 symptoms and quality of life at 1 year from admission. *J Med Virol.* 2022 Jan;94(1):205-210. Doi: [10.1002/jmv.27296](https://doi.org/10.1002/jmv.27296). Epub 2021 Sep 4. PMID: 34436783; PMCID: PMC8662039.
58. Oliva-Ariza G, Fuentes-Herrero B, Lecrevisse Q, et al. Immune cell kinetics and antibody response in COVID-19 patients with low-count monoclonal B-cell lymphocytosis. *Am J Hematol.* 2023;98(12):1909-1922. doi:[10.1002/ajh.27119](https://doi.org/10.1002/ajh.27119).
59. Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, Safarpour A, Lunz Trujillo K, Simonson MD, et al. Prevalence and Correlates of Long COVID Symptoms Among US Adults. *JAMA Netw Open.* 2022 Oct 3;5(10):e2238804. Doi: [10.1001/jamanetworkopen.2022.38804](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.38804). PMID: 36301542; PMCID: PMC9614581.
60. Hua MJ, Gonakoti S, Shariff R, Corpuz C, Acosta RAH, Chang H, et al. Prevalence and Characteristics of Long COVID 7-12

- 01
- 02
- 03
- 04
- 05
- 06
- 07
- 08
- 09
- 10

Months After Hospitalization Among Patients From an Urban Safety-Net Hospital: A Pilot Study. *AJPM Focus*. 2023 Sep;2(3):100091. Doi: [10.1016/j.focus.2023.100091](https://doi.org/10.1016/j.focus.2023.100091). Epub 2023 Mar 24. PMID: [37131536](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37131536/); PMCID: [PMC10036151](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10036151/).

61. Ford ND, Slaughter D, Edwards D, Dalton A, Perrine C, Vahratian A, et al. Long COVID and Significant Activity Limitation Among Adults, by Age - United States, June 1-13, 2022, to June 7-19, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2023 Aug 11;72(32):866-870. Doi: [10.15585/mmwr.mm7232a3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7232a3). PMID: [37561665](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37561665/); PMCID: [PMC10415000](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC10415000/).

MATERIAL TÉCNICO

DOCUMENTOS TÉCNICOS



GOBIERNO  
DE ESPAÑA

MINISTERIO  
DE TRABAJO  
Y ECONOMÍA SOCIAL



NIPO (en línea):118-24-035-5



ET.174.1.24