

Artículo original

Factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos asociados con la aparición de síndrome poscovid: un estudio de cohorte retrospectivo

Maria Raad-Sarabia ¹, Gustavo Aroca-Martínez ², Carlos Cassiani Miranda ³,
Enrique Ramos-Clason ^{3,4}, Andrés Tirado Otálvaro ⁵, Rodrigo Daza Arnedo ⁶,
Daniel Porto-Corbacho ¹, Zulay Mondol Almeida ¹, Emilio Juan Guardela ¹,
Mario Pineda Paternina ¹, Kevin Llanos Almario ¹, Astrid Velasco Gómez ¹,
Libardo Gomez-Alvarez ⁷, María Benavides Guillem ^{8,9,10}, Jorge Rico-Fontalvo ¹¹

¹Departamento de Medicina Interna, Universidad del Sinú – Elías Bechara Zainúm, Cartagena, Colombia

²Departamento de Nefrología, Clínica de la Costa, Barranquilla, Colombia

³Grupo de Investigación GIBACUS, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad del Sinú, Cartagena

⁴Universidad del Sinú – Elías Bechara Zainúm, seccional Cartagena, Cartagena, Colombia

⁵Facultad de Enfermería, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín, Antioquia

⁶Comité de Nefrodiabetes, Asociación Colombiana de Nefrología e Hipertensión Arterial, Bogotá, Colombia

⁷Departamento de Medicina, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia

⁸Universidad de Cartagena, Cartagena, Colombia

⁹Universitat de València, Valencia, España

¹⁰Grupo de investigación Alquimistas, Cartagena, Colombia

¹¹Asociación Colombiana de Nefrología, Bogotá, Colombia

Cómo citar: Raad-Sarabia M, Aroca-Martínez G, Cassiani Miranda C, Ramos-Clason E, Tirado Otálvaro A, Daza Arnedo R, et al. Factores de riesgo cardiovasculares y metabólicos asociados con la aparición de síndrome poscovid: un estudio de cohorte retrospectivo. Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab. 2024;11(3):e878. <https://doi.org/10.53853/encr.11.3.878>

Recibido: 08/Febrero/2024

Aceptado: 29/Agosto/2024

Publicado: 24/Septiembre/2024

Resumen

Contexto: el síndrome metabólico (SM) se define como un conjunto de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular. El síndrome poscovid es una complicación a largo plazo de la infección por COVID-19, definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la perpetuación de los síntomas de la enfermedad aguda más allá de 12 semanas sin otra causa aparente. La asociación entre las enfermedades cardiometabólicas y las complicaciones de la infección aguda por SARS-CoV-2 ha estado clara desde el principio, no siendo así con el síndrome poscovid.

Destacados

- La presencia de enfermedades cardiovasculares como hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 constituyen un factor de riesgo que aumenta la posibilidad de un desenlace grave en el COVID-19 agudo.

 **Correspondencia:** Maria Raad-Sarabia, Distrito Turístico y Cultural, transversal 54 #41-117, Cartagena de Indias, Cartagena, Colombia. Correo-e: mariraad22@gmail.com

Objetivo: determinar la asociación existente entre la presencia de enfermedades cardiovasculares en el momento de la infección aguda por SARS-CoV-2 y el desarrollo de síndrome poscovid.

Metodología: estudio observacional de cohortes y retrospectivo, con un total de 278 pacientes, 140 en la cohorte expuesta y 138 en la cohorte no expuesta, para establecer la asociación entre la presencia de enfermedades cardiovasculares en la fase aguda de infección por COVID-19 y el síndrome poscovid.

Resultados: en la cohorte expuesta, el 74,1% presentó el síndrome poscovid, mientras que en la cohorte no expuesta el 25,9% presentó dicho desenlace. Luego del análisis multivariado, se estableció una asociación estadísticamente significativa entre el diagnóstico de síndrome metabólico en la fase aguda de la infección por COVID-19 y el desarrollo de síndrome poscovid, con un RRa de 3,18, IC 95% 1,42-7,14; $p = 0,005$.

Conclusiones: se logró establecer una asociación clara entre la presencia del síndrome metabólico en la fase de infección aguda por COVID-19 y la aparición de síndrome poscovid.

Palabras clave: infección por COVID-19, síndrome metabólico, síndrome poscovid, diabetes, hipertensión, dislipidemia, obesidad.

- El síndrome poscovid es una de las complicaciones más frecuentes y recientemente descritas asociadas a la infección por COVID-19.
- En el presente manuscrito logramos evidenciar una asociación entre la presencia de enfermedades cardiovasculares en la fase de infección aguda de COVID-19, con el desarrollo del síndrome poscovid.

Cardiovascular and metabolic risk factors associated with the development of post-COVID syndrome: A retrospective cohort study

Abstract

Background: Metabolic syndrome (MS) is defined as a set of risk factors that increase the likelihood of cardiovascular disease. Post-COVID syndrome is a long-term complication of COVID-19 infection defined by the WHO as the perpetuation of acute disease symptoms beyond 12 weeks with no other apparent cause. The association between cardiometabolic diseases and complications of acute SARS-CoV 2 infection has been clear from the beginning, but this is not the case with post-COVID syndrome.

Purpose: To determine the association between the presence of cardiovascular diseases at the time of acute SARS-CoV-2 infection and the development of post-COVID syndrome.

Methods: Observational, cohort, retrospective study with a total of 278 patients, 140 in the exposed cohort and 138 in the unexposed cohort, to establish the association between the presence of cardiovascular diseases in the acute phase of COVID-19 infection and post-COVID syndrome.

Results: In the exposed cohort, 74.1% presented post-COVID syndrome, while in the unexposed cohort, 25.9% presented this outcome. After multivariate analysis, a statistically significant association was established between the diagnosis of metabolic syndrome in the acute phase of COVID-19 infection and the development of post-COVID syndrome with an RRa 3.18, 95% CI 1.42-7.14 $p = 0.005$.

Conclusions: A clear association was established between the presence of metabolic syndrome in the acute phase of COVID-19 infection and the appearance of post-COVID syndrome.

Keywords: COVID-19 infection, Metabolic syndrome, Post-COVID-19 syndrome, Diabetes, Hypertension, Dyslipidemia, Obesity.

Highlights

- The presence of cardiovascular diseases such as arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus constitute a risk factor that increases the possibility of a serious outcome in acute COVID-19.
- Post-COVID syndrome is one of the most frequent and recently described complications associated with COVID-19 infection.
- In the present manuscript we were able to demonstrate an association between the presence of cardiovascular diseases in the acute infection phase of COVID-19 with the development of post-COVID-19 syndrome.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) es definido en la literatura como un conjunto de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular. Los criterios definitorios de SM fueron establecidos en el año 2001 por el panel de tratamiento para adultos III (ATP III) y modificados en el año 2005, e incluyen cinco criterios, donde el SM está presente si se cumplen tres de ellos:

Circunferencia de la cintura mayor de 102 centímetros en hombres u 88 centímetros en mujeres, sin embargo, este concepto varía de acuerdo con la etnia, además, para la población latinoamericana es similar a la población asiática, utilizando medidas de 90 centímetros en hombres y 80 centímetros en mujeres (obesidad abdominal o central),

1. Presión arterial mayor a 130/85 mmHg o hipertensión arterial en tratamiento,
2. Triglicéridos en ayunas superiores a 150 mg/dl o terapia hipolipemiente específica.
3. Nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en ayunas inferior a 40 mg/dl en hombres o 50 mg/dl en mujeres.
4. Glucemia en ayunas superior a 110 mg/dl o diabetes *mellitus* tipo 2 en tratamiento (1-3).

Para diciembre del año 2019, se describió por primera vez la enfermedad por COVID-19, una patología con un espectro clínico variado y cuyas manifestaciones clínicas en seres humanos abarcan desde cuadros asintomáticos o síntomas respiratorios leves asociados a fiebre y malestar general, hasta un compromiso pulmonar severo con neumonía multilobar que progresa a síndrome de dificultad respiratoria grave con una mortalidad elevada (4). En el mundo, la carga de la enfermedad es significativa; hasta el 1 de febrero de 2022, 380 575 810 personas fueron diagnosticadas con la enfermedad y 5 681 947 fallecieron, mientras que, en Colombia, 5 901 715 casos han sido confirmados y 134 551 personas fallecieron (5).

Recientemente, se han descrito efectos clínicos residuales de la infección aguda por SARS-CoV-2 que se engloban bajo el concepto de síndrome poscovid o COVID-19 prolongado,

que ha sido definido por la OMS como la persistencia de signos y síntomas multisistémicos por más de 12 semanas que surgen durante o después de un diagnóstico probable o confirmado de COVID-19, que no se explica por otro diagnóstico (6-7). Se estima que entre un 10% y un 35% de los pacientes afectados por la infección aguda de COVID-19 desarrollan síndrome poscovid, incluidos aquellos que presentaron un espectro leve de la enfermedad, alcanzando un 85% en pacientes hospitalizados (8). La fatiga crónica es el síntoma que se presenta con mayor frecuencia, con una prevalencia de un 17,5-72%, seguida de disnea de un 10-40%; otros síntomas descritos son alteraciones neurológicas o síntomas de trastornos emocionales, como ansiedad o depresión, además de dolor torácico y alteraciones olfatorias o del sentido del gusto en un 26%, 22% y 11% de pacientes, respectivamente (9). Esta entidad puede aparecer en pacientes que fueron asintomáticos o tuvieron formas leves, tengan o no comorbilidades, no obstante, se ha descrito recientemente que la coexistencia de enfermedades metabólicas aumenta el riesgo de padecer síndrome poscovid (10-11).

La asociación establecida entre la presencia del síndrome metabólico con los síntomas graves de la infección aguda por COVID-19 ha estado clara desde las primeras descripciones de la enfermedad; los estudios reflejan un mayor número de hospitalizaciones, la necesidad de ventilación mecánica invasiva y una mayor tasa de mortalidad para individuos con antecedentes de diabetes *mellitus*, hipertensión arterial y obesidad (12-15), sin embargo, la relación entre el síndrome poscovid y el síndrome metabólico aún no se ha establecido; aunque se esperaría que las personas con síndrome metabólico sean más propensas a desarrollar síndrome poscovid, debido a las características inflamatorias de ambas enfermedades.

Conocer los factores de riesgo, la patogénesis, el espectro clínico y el pronóstico del síndrome poscovid es una prioridad de investigación, debido a que es una enfermedad reciente con síntomas variables e inespecíficos y su carga de morbilidad es alta, por la reducción en la calidad de vida de los pacientes que lo desarrollan. Al tener en cuenta lo descrito con anterioridad, el objetivo

del presente estudio es determinar si existe una asociación entre la presencia del síndrome metabólico al momento de la infección aguda por SARS-CoV-2 y el desarrollo del síndrome poscovid en una población del caribe colombiano y, así mismo, describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con síndrome poscovid, tanto en ausencia como en presencia del síndrome metabólico, para caracterizar mejor el perfil de la enfermedad.

Materiales y métodos

Tipo de estudio

Investigación aplicada de carácter analítico, observacional, de cohortes.

Población

La población objeto del estudio fueron los pacientes adultos con diagnóstico de infección aguda por SARS-CoV-2, atendidos en la Clínica de la Costa de Barranquilla, Colombia, entre los meses de enero a junio de 2021.

Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años, residentes y provenientes de cualquier lugar de la costa del Caribe, atendidos en los meses de enero a junio de 2021 en la Clínica de la Costa de Barranquilla por infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR (*reverse transcriptase-polymerase chain reaction*) de una muestra nasofaríngea.

- **Cohorte expuesta:** pacientes con diagnóstico de síndrome metabólico al momento de la fase aguda de infección por COVID-19, cumpliendo con los criterios del panel de tratamiento para adultos III (ATP III).
- **Cohorte no expuesta:** pacientes sin diagnóstico de síndrome metabólico al momento de la fase aguda de infección por COVID-19, de acuerdo con los criterios del panel de tratamiento para adultos III (ATP III).

Criterios de exclusión: pacientes sin datos de contacto o que no pudieron ser contactados y no desearon participar en el estudio; pacientes con déficit cognitivo o cualquier otra condición

que afecte su capacidad de comunicación para atender la entrevista telefónica; pacientes que cursen con una infección aguda al momento de la entrevista; pacientes en estado de gestación; pacientes fallecidos; pacientes con diagnóstico de neoplasia antes de la infección aguda por COVID-19; pacientes con ERC estadio V o en terapia de reemplazo renal; pacientes con estancia en UCI mayor o igual a 15 días (evitar sesgo de confusión con síndrome post-UCI) y pacientes con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana.

Definición de síndrome poscovid

Para la definición de síndrome poscovid, se utilizó la definición dada por la OMS, que se refiere a los pacientes con persistencia de signos y síntomas multisistémicos por más de 12 semanas, que surgen durante o después de un diagnóstico probable o confirmado de COVID-19 y que no se explica por otro diagnóstico alternativo.

Muestra y muestreo

La técnica de muestreo utilizada en el presente estudio fue probabilístico y aleatorizado. En la determinación del tamaño muestral utilizamos el programa OpenEpi, donde los parámetros utilizados para el cálculo de la muestra fueron:

- Nivel de confianza: 95%
- Potencia: 80%
- Razón de tamaño de la muestra, expuesto/no expuesto: 1
- Porcentaje de no expuestos positivos: 35%
- Porcentaje de expuestos positivos 52%
- Riesgo relativo: 2
- Razón de riesgo/prevalencia 1,5

Se obtuvo un tamaño de muestra para cada cohorte (expuesta y no expuesta) de 135 a 147, para un tamaño total de 270 a 294.

Obtención de la información y seguimiento clínico

La fuente de información para el estudio fue primaria y secundaria. En una primera fase, se realizó la revisión de las historias clínicas de los pacientes atendidos en una clínica en la ciudad

de Barranquilla, Colombia, con diagnóstico de infección por COVID-19, con el fin de obtener información clara sobre: el estado agudo de dicha infección, los antecedentes clínicos de los pacientes, las variables antropométricas iniciales y el comportamiento inicial de la enfermedad infecciosa.

En una segunda fase, se realizó un seguimiento telefónico con una única entrevista por llamada a los seis meses del diagnóstico inicial de infección por COVID-19 a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio, para obtener datos clínicos sobre la presencia de síntomas relacionados con el síndrome poscovid, mediante la aplicación de la escala de estado funcional poscovid ("The Poscovid Functional Status Scale" o *PCFS*) (16) y para la autorización de la inclusión de su información en el presente estudio.

Análisis estadístico

Los datos de los pacientes se registraron en una base de datos construida en Excel y fueron analizados por medio del programa estadístico Jamovi. Las variables categóricas fueron expresadas en frecuencias absolutas y relativas, mientras que las cuantitativas con mediana (Me) y rango intercuartílico (RIC), por presentar una distribución diferente de la normal. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar la distribución de los datos, asumiendo como significativos los valores de $p < 0,05$. En el análisis descriptivo, las comparaciones entre variables numéricas se determinaron con la prueba U de Mann Whitney, y para las variables dicotómicas con chi cuadrado o la prueba exacta de Fisher, cuando en las casillas hubo valores inferiores al 5%.

Se analizó la asociación entre síndrome poscovid (variable de resultado) con el diagnóstico de síndrome metabólico (variable de exposición) y las covariables de interés; se calcularon los riesgos relativos (RR) y sus intervalos de

confianza del 95% (IC 95%). Para el análisis bivariado utilizamos la prueba de chi cuadrado, para determinar la significación estadística de la asociación y un valor $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo. Con el objetivo de ajustar por posibles variables de confusión, aquellas variables que cumplieron con los criterios de Hosmer-Lemeshow (valor $p < 0,25$) en el análisis bivariado (17), al igual que aquellas con plausibilidad biológica con el desenlace, ingresaron en un modelo lineal generalizado con distribución Poisson, función de enlace logarítmica y errores robustos para calcular las RR ajustadas (RRa) (18). Para el diagnóstico del ajuste, este modelo usó parámetros tales como la convergencia, la multicolinealidad y la sobredispersión.

La bondad del ajuste se evaluó con la prueba de la desviación, la cual mostró muy buen ajuste (grados de libertad = 109; valor = 54,66; $p = 0,99$). Además, se empleó el test Wald para examinar la significancia global del modelo de regresión multivariada y el *likelihood ratio test* (LRT).

Resultados

Se analizaron datos de 278 pacientes, de los cuales el 50,4% ($n = 140$) estaban en la cohorte de exposición y el 49,6% en la cohorte no expuesta ($n = 138$). El 58,3% de los pacientes ($n = 162$) fueron hombres, la edad promedio fue de $54,7 \pm 18,3$ años, teniendo la persona más joven 19 años y la de mayor edad de 94, ME = 56 RIC (40-70). La proporción de personas en la cohorte expuesta y no expuesta fue similar en cuanto al género, presencia de hipertiroidismo, hipotiroidismo, asma y lupus, sin embargo, la edad, los días de hospitalización y los días de estancia en UCI fueron mayores en la cohorte expuesta. En la tabla 1 se presentan las variables clínicas y demográficas de cada una de las cohortes del estudio.

Tabla 1. Variables clínicas y demográficas según la cohorte a la que pertenecen

Variable	Expuestos		No expuestos		Mann-Whitney U test	Valor p
Edad *	62 (22-94)		47,3 (19-93)		5259	< 0,001
Días de hospitalización *	5,5 (0-23)		3,14 (0-13)		6363	< 0,001
Días de estancia en UCI *	2,46 (0-13)		0,46 (0-10)		5645	< 0,001
Género	n	%	n	%	Total	Valor p
Masculino	83	51,2%	79	48,8%	162	0,730
Femenino	57	49,1%	59	50,9%	116	
Diabetes						
Sí	82	93,2%	6	6,8%	88	<0,001
No	58	30,5%	132	69,5%	190	
Dislipidemia						
Sí	138	82,1%	30	17,9%	168	<0,001
No	2	1,8%	108	98,2%	110	
Hipertensión						
Sí	133	65,2%	71	34,8%	204	<0,001
No	7	9,5%	67	90,5%	74	
Hipertiroidismo						
Sí	4	50,0%	4	50,0%	8	0,984
No	136	50,4%	134	49,6%	270	
Hipotiroidismo						
Sí	24	60,0%	16	40,0%	40	0,188
No	116	48,7%	122	51,3%	238	
EPOC						
Sí	27	75,0%	9	25,0%	36	0,002
No	113	46,7%	129	53,3%	242	
Asma						
Sí	5	55,6%	4	44,4%	9	0,751
No	135	50,2%	134	49,8%	269	

ERC						
Sí	29	65,9%	15	34,1%	44	0,025
No	111	47,4%	123	52,6%	234	
Cardiopatía isquémica						
Sí	27	93,1%	2	6,9%	29	<0,001
No	113	45,4%	136	54,6%	249	
Obesidad[^]						
Sí	108	85,0%	19	15,0%	127	<0,001
No	32	21,2%	119	78,8%	151	
Ictus						
Sí	15	78,9%	4	21,1%	19	0,010
No	125	48,3%	134	51,7%	259	
Lupus						
Sí	2	22,2%	7	77,8%	9	0,086
No	138	51,3%	131	48,7%	269	
Síndrome metabólico al ingreso						
Sí	140	100,0%	0	0,0%	140	<0,001
No	0	0,0%	138	100,0%	138	
Tabaquismo						
Sí	35	79,5%	9	20,5%	44	<0,001
No	105	44,9%	129	55,1%	234	
Falla cardiaca						
Sí	16	76,2%	5	23,8%	21	0,014
No	124	48,2%	133	51,8%	257	
Síndrome Poscovid (OMS)						
Sí	129	74,1%	45	25,9%	174	<0,001
No	11		93		104	

* Promedio y entre paréntesis rango.

[^] Obesidad: definida por dos criterios: índice de masa corporal y, en el caso que se contara con el dato, perímetro de cintura.

Fuente: elaboración propia.

Con relación a los signos y síntomas del síndrome poscovid, estos tuvieron una mayor frecuencia en la cohorte expuesta, excepto el dolor articular, la ansiedad y los escalofríos que fueron

similares en ambos grupos. La fiebre intermitente, por el contrario fue más frecuente en la cohorte no expuesta (tabla 2).

Tabla 2. Síntomas y signos de síndrome poscovid

Variable	Expuestos		No expuestos		Total	Valor p
	n	%	n	%		Valor p
Disnea	107	78,7%	29	21,3%	136	<0,001
Fatiga	122	64,9%	66	35,1%	188	<0,001
Dolor articular	65	55,1%	53	44,9%	118	0,152
Dolor torácico	31	81,6%	7	18,4%	38	<0,001
Mialgias	46	67,5%	24	34,3%	70	0,003
Cefaleas	74	59,2%	51	40,8%	125	0,005
Dolor abdominal	18	69,2%	8	30,8%	26	0,013
Dificultad para concentrarse	33	84,6%	6	15,4%	39	<0,001
Problemas de memoria	36	81,8%	8	18,2%	44	<0,001
Ansiedad	19	57,6%	14	42,4%	33	0,325
Depresión	28	70,0%	12	30,0%	40	0,008
Trastorno del sueño	81	73,0%	3,	27,0%	111	<0,001
Tos	128	57,9%	93	42,1%	221	<0,001
Alteración de gusto y olfato	49	59,8%	33	40,2%	82	0,019
Palpitaciones	16	76,2%	5	23,8%	21	0,020
Fiebre intermitente	7	29,2%	17	70,8%	24	0,009
Escalofríos y sudoración	9	45,0%	11	55,0%	20	0,752

Fuente: elaboración propia.

En el análisis bivariado se encontró asociación entre la hipertensión, el síndrome metabólico al ingreso, la dislipidemia, la obesidad, la diabetes, el

EPOC, la cardiopatía isquémica, el tabaquismo, la falla cardiaca, el ictus, la ERC y el hipotiroidismo con síndrome poscovid (tabla 3).

Tabla 3. Análisis bivariado

	Síndrome poscovid (OMS)				RP (IC 95%)	Valor
	Sí		No			
Hipertensión						
Sí	156	76,5%	48	23,5%	3,14 (2,09-4,73)	<0,001
No	18	24,3%	56	75,7%		
Síndrome metabólico al ingreso						
Sí	129	92,1%	11	7,9%	2,83 (2,21-3,61)	<0,001
No	45	32,6%	93	67,4%		
Dislipidemia						
Sí	141	83,9%	27	16,1%	2,80 (2,09-3,75)	<0,001
No	33	30,0%	77	70,0%		
Obesidad						
Sí	109	85,8%	18	14,2%	1,99 (1,64-2,43)	<0,001
No	65	43,0%	86	57,0%		
Diabetes						
Sí	82	93,2%	6	6,8%	1,92 (1,64-2,25)	<0,001
No	92	48,4%	98	51,6%		
EPOC						
Sí	35	97,2%	1	2,8%	1,69 (1,50-1,91)	<0,001
No	139	57,4%	103	42,6%		
Cardiopatía isquémica						
Sí	28	96,6%	1	3,4%	1,65 (1,45-1,87)	<0,001
No	146	58,6%	103	41,4%		
Tabaquismo						
Sí	40	90,9%	4	9,1%	1,59 (1,37-1,83)	<0,001
No	134	57,3%	100	42,7%		
Falla cardiaca						
Sí	19	90,5%	2	9,5%	1,50 (1,26-1,78)	0,006
No	155	60,3%	102	39,7%		

Ictus						
Sí	17	89,5%	2	10,5%	1,48 (1,23-1,77)	0,012
No	157	60,6%	102	39,4%		
ERC						
Sí	37	84,1%	7	15,9%	1,44 (1,21-1,70)	0,001
No	137	58,5%	97	41,5%		
Hipertiroidismo						
Sí	7	87,5%	1	12,5%	1,41 (1,07-1,87)	0,140
No	167	61,9%	103	38,1%		
Hipotiroidismo						
Sí	31	77,5%	9	22,5%	1,29 (1,06-1,57)	0,035
No	143	60,1%	95	39,9%		
Asma						
Sí	6	66,7%	3	33,3%	1,07 (0,67-1,71)	0,797
No	168	62,5%	101	37,5%		
Lupus						
Sí	5	55,6%	4	44,4%	0,884 (0,49-1,60)	0,658
No	169	62,8%	100	37,2%		

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ERC: enfermedad renal crónica.

Fuente: elaboración propia.

Tras el análisis multivariado, se encontró que las variables que se asocian de forma significativa con la presencia del síndrome poscovid son: el

síndrome metabólico al momento de la infección aguda por COVID-19 y tener antecedente de hipertensión, la diabetes y la obesidad (tabla 4).

Tabla 4. Análisis multivariado

Variable	RRa	IC 95 %	Valor p
Síndrome metabólico al ingreso	3,18	(1,42-7,14)	0,005
Hipertensión	1,64	(1,29-2,08)	<,001
Diabetes	2,60	(1,05-6,42)	0,039
Obesidad	1,57	(1,01-6,43)	0,046

RRa: riesgo relativo absoluto e IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

Fuente: elaboración propia.

Discusión

En la actualidad, la identificación de pacientes con mayor riesgo de desarrollar síntomas posteriores a la infección aguda por COVID-19 es importante, debido al gran problema de salud pública que esto representa y teniendo en cuenta la alteración en la calidad de vida y la disminución en los años de vida útil de los pacientes que lo padecen (19). En nuestro estudio, el primero realizado en Colombia y América Latina de este tipo, se evaluó la asociación entre la presencia de síndrome metabólico (definido por los criterios de ATP III) al momento de la infección aguda por COVID-19 y la aparición del síndrome poscovid (definido según los criterios de la OMS).

En este caso se analizaron dos cohortes, una expuesta que estuvo conformada por todos aquellos pacientes que durante la infección aguda por COVID-19 cumplían con la definición de síndrome metabólico, y una cohorte no expuesta, donde se incluyeron aquellos pacientes con PCR positiva para SARS-CoV-2 sin presencia de síndrome metabólico al momento del diagnóstico por la infección aguda; el desenlace final a evaluar fue el desarrollo de síndrome poscovid. Nuestro estudio logró demostrar que la presencia de síndrome metabólico, al momento de la infección aguda de la infección por COVID-19, se constituyó como un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome poscovid (RRa 3,18; IC 95% 1,42-7,14;

p = 0,005); de igual forma, dentro de las variables de síndrome metabólico que se asociaron con una aparición mayor de síndrome poscovid se incluyeron el antecedente de hipertensión arterial (RRa 1,64; IC 95% 1,29-2,08; p <0,001), la diabetes *mellitus* (RRa 2,60; IC 95% 1,05-6,42; p = 0,039) y la obesidad (RRa 1,57; IC 95% 1,01-6,43; p = 0,046). Al momento de la redacción de este manuscrito y después de una extensa búsqueda bibliográfica, no se logró identificar en la literatura estudios observacionales o ensayos clínicos con características similares que permitieran una asociación clara entre síndrome metabólico y la presencia de síndrome poscovid, sin embargo, en estudios clínicos referenciados en la literatura mundial se ha logrado establecer una asociación de forma independiente entre variables que componen la definición de síndrome metabólico y la presencia de síndrome poscovid.

Un estudio realizado en Alemania, tal vez con la mayor cantidad de individuos analizados en toda Europa, y con objetivos más similares a nuestro estudio, debido a que analizó variables incluidas en la definición de síndrome metabólico, demostró la asociación existente entre obesidad (OR 1,46; IC 95% 1,28-1,65; p = < 0,001), trastorno del metabolismo de los lípidos (OR 1,25; IC 95% 1,08-1,44; p = 0,003) e hipertensión arterial (OR 1,31; IC 95% 1,28-1,73; P < 0,001) con la aparición de síndrome poscovid (20), documentando que el tener estas patologías en el momento agudo de la

infección aguda por SARS-CoV-2 se constituye como un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome poscovid. Además, los datos respecto a la obesidad y la hipertensión arterial concuerdan con lo encontrado en nuestro estudio, donde se observa una asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables; sin embargo, en cuanto al metabolismo de los lípidos, los datos son contrarios a lo hallado en nuestra población, donde la dislipidemia no se observó como un factor de riesgo estadísticamente significativo para el desarrollo de síndrome poscovid; esta diferencia puede ser debido al escaso número de pacientes con esta patología en nuestro estudio, en comparación con el número de individuos que tenían dislipidemia en el estudio en mención.

Por otra parte, la obesidad ha sido el factor de riesgo cardiovascular más estudiado en la literatura, en cuanto a su relación con el síndrome poscovid; respecto a ello, Fernández *et al.* realizaron en 2021 el primer ensayo clínico que estableció una clara asociación entre obesidad y síndrome poscovid, encontrando que el tener un IMC elevado al momento de la infección aguda por SARS-CoV-2 se constituía como un factor de riesgo para desarrollar síntomas prolongados de COVID-19 (IRR 1,56; IC 95% 1,24-1,95; $p < 0,001$) y, además, una peor evolución de la cronicidad de dichos síntomas y una mala calidad de sueño (21). A partir de allí, se han realizado diversos ensayos clínicos que han confirmado esta asociación, como el mencionado estudio alemán o un estudio llevado a cabo en Italia por Vimercati *et al.* (22) que incluyó particularmente a trabajadores de la salud, donde se evidenció que el sobrepeso y la obesidad representan un factor de riesgo adicional para el desarrollo de síntomas secundarios a la infección por COVID-19, en un periodo de seguimiento de 35 días (OR = 1,6, IC 95% 1,05-2,56; $p = 0,029$) (22).

Por otra parte, en cuanto al antecedente de diabetes *mellitus* tipo 2, los principales estudios publicados recientemente contradicen la información encontrada en el nuestro; en el estudio alemán, mencionado anteriormente, no se logró establecer una relación significativa de la diabetes *mellitus* tipo 2 como factor de riesgo para desarrollo de síndrome poscovid (OR 0,93; IC 95% 0,79-1,10; $p = 0,389$) (20). De igual

forma, Fernández *et al.* describieron en su estudio, realizado en una población con una media de seguimiento de 6 meses, que la diabetes *mellitus* tipo 2 no se relacionaba de forma significativa con síntomas de COVID-19 prolongado (OR 1,06; IC 95% 0,92-1,24 $p = 0,372$), ni con la gravedad de dichos síntomas o con diferencias en las limitaciones para las actividades de la vida diaria en estos pacientes (23). Estos hallazgos contrastan de forma importante con lo observado en nuestra población, en la cual los individuos con diabetes *mellitus* tipo 2 presentaban un riesgo más elevado de padecer síndrome poscovid (RRa 2,60; IC 95% 1,05-6,42; $p = 0,039$), al igual que una mayor duración de dichos síntomas y una mayor limitación en la calidad de vida y en las actividades de la vida diaria. Dicha diferencia podría ser explicada debido a que en nuestro estudio se analizó una población altamente significativa de pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 mal controlada, debido a que un valor de glucosa en ayunas alterado constituye uno de los criterios definitorios de síndrome metabólico, lo que podría impactar en los síntomas a largo plazo de la población, debido al estado inflamatorio per se, que es consecuencia de la circulación de productos de glicosilación avanzada que se observa en la DM2 mal controlada.

Debido a que la fisiopatología del síndrome poscovid no está del todo clara en la actualidad y se ha asociado principalmente a una alteración de la respuesta inmune, una carga viral persistentemente circulante después de la infección aguda y un estado de inflamación crónica, los hallazgos encontrados en nuestro estudio respaldarían la hipótesis de que el estado pro-inflamatorio que se presenta en los trastornos metabólicos, promueve no solo los cursos clínicos graves de infección aguda por SARS-CoV-2, sino también la perpetuación en el tiempo de dichos síntomas, generando una mayor incidencia en esta población de síndrome poscovid.

En cuanto a los síntomas del síndrome poscovid, pudimos observar que nuestro estudio refleja los datos descritos en la literatura mundial (24-26); los síntomas referidos de forma más frecuente por los pacientes en la cohorte expuesta fueron: disnea (78,7%), fatiga (64,9%), tos (57,9%) y dolor articular (55,1%), y en cuanto

a síntomas neurológicos y del estado de ánimo, los síntomas referidos en orden de frecuencia fueron: dificultad para concentrarse (84,6%), trastornos del sueño (73%), síntomas depresivos (70%) y síntomas de ansiedad (57,6%). De forma general, los síntomas del síndrome poscovid tuvieron una mayor frecuencia en la cohorte expuesta, excepto el dolor articular, la ansiedad y la presencia de escalofríos, que fueron similares en ambos grupos, y la fiebre intermitente que, por el contrario, fue más frecuente en la cohorte expuesta. Estos datos hacen pensar que existe una relación directa entre la presencia de diversas comorbilidades y los síntomas persistentes del COVID-19, tal como se ha descrito desde el inicio de la enfermedad, tanto para la fase aguda como para los síntomas a largo plazo.

Dentro de las fortalezas del presente estudio se encuentra, en primer lugar, la ausencia de datos respecto al país, permitiéndonos ser la primera cohorte de población estudiada con síndrome poscovid y síndrome metabólico, otorgándole a la comunidad científica datos novedosos en nuestra población. Por otra parte, es de destacar la ventaja que genera el tipo de estudio; al ser de tipo de cohorte retrospectivo se evita la preocupación por la selección de controles que surge en los estudios de casos y controles, y además se evita la temporalidad ambigua de los estudios transversales. Otra de nuestras fortalezas es la exclusión en la población de estudio de pacientes con estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos, para evitar el sesgo de confusión con la presencia de "síndrome post-UCI". Finalmente, cabe resaltar la importancia del cálculo del tamaño muestral, debido a que al realizar el cálculo de forma probabilística, se garantiza el escoger una muestra de individuos suficiente para que se hallen diferencias, cuando realmente existan disminuyendo el error estadístico tipo I y tipo II; sin embargo, somos conscientes de las limitaciones de nuestro estudio; en primer lugar, debido al diseño del estudio y a la fuente de obtención de los datos, ya que como fuente secundaria no hay datos importantes, como por ejemplo, aquellos que podrían contribuir al diagnóstico de síndrome metabólico, por otra parte, el seguimiento de los pacientes fue realizado por teléfono y no cara a cara, lo que podría generar en algún momento

sesgos de información y de selección. En segundo lugar, para el análisis estadístico no se tuvieron en cuenta medidas objetivas de la infección aguda por COVID-19, como marcadores inflamatorios, lo que podría impactar en el desarrollo de síntomas de síndrome poscovid. Finalmente, solo se incluyeron pacientes que consultaron a un único centro hospitalario y, si bien provenían de diferentes partes de la costa Caribe, este hecho podría limitar la reproducibilidad de la información a otros grupos poblacionales del país.

Conclusiones

Según los hallazgos de nuestro estudio, se puede concluir que en nuestra población la presencia de síndrome metabólico al momento de la infección aguda por COVID-19, constituye un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome poscovid. De igual forma, dentro de las variables de síndrome metabólico que se asociaron de forma significativa con una aparición mayor de síndrome poscovid, se incluyen: el antecedente de hipertensión arterial, la diabetes *mellitus* y la obesidad.

Estos hallazgos representan un punto de partida válido para futuras investigaciones clínicas que permitan guiar líneas de intervención en el tratamiento de nuevas complicaciones crónicas de la enfermedad por COVID-19, como es el caso del síndrome poscovid.

Contribución de los autores

María Raad-Sarabia: conceptualización, investigación, análisis estadístico, metodología, escritura (borrador original); Gustavo Aroca-Martínez: conceptualización, investigación, metodología; Carlos Cassiani Miranda: conceptualización, investigación, metodología; Enrique Ramos-Clason: conceptualización, metodología, análisis estadístico; Andrés Tirado Otálvaro: metodología, análisis estadístico, escritura (borrador original); Rodrigo Daza Arnedo: conceptualización, investigación, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Daniel Porto-Corbacho: investigación, metodología, análisis estadístico; Zulay Mondol Almeida: investigación, escritura (borrador original); Emilio

Juan Guardela: conceptualización, metodología, escritura (borrador original); Mario Pineda Paternina: investigación y conceptualización; Kevin Llanos Almario: investigación y conceptualización; Astrid Velasco Gómez: metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); Libardo Gómez-Álvarez: investigación, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección); María Benavides Guillem: conceptualización, metodología, escritura (borrador original); Jorge Rico-Fontalvo: conceptualización, investigación, análisis estadístico, metodología, escritura (borrador original), escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Declaración de fuentes de financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la elaboración del manuscrito presentado.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflictos de interés para la elaboración y posterior publicación y difusión del manuscrito presentado.

Implicaciones éticas

Los autores declaran que no existen implicaciones éticas a considerar en el presente manuscrito.

Agradecimientos

Los autores agradecen a todas las personas que de una forma u otra participaron en la redacción y elaboración de este manuscrito.

Referencias

[1] Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009;2(5-6):231-7. <https://doi.org/10.1242/dmm.001180>

[2] National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-421.

[3] Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.* Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.169404>

[4] Pájaro-Galvis N, Abuabara-Franco E, Leal-Martínez V, Serpa-Díaz D, Rico-Fontalvo J, Daza-Arnedo R, *et al.* Anticoagulación en pacientes con infección por COVID-19. *Salud UIS.* 2020;52(4):422-30. <https://doi.org/10.18273/revsal.v52n4-2020009>

[5] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, *et al.* clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382(18):1708-20. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2002032>

[6] Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA.* 2020;324(22):2251-2.

[7] Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV, WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-7. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00703-9)

[8] Pavli A, Theodoridou M, Maltezou H. Post-COVID syndrome: incidence, clinical

<http://revistaendocrino.org/index.php/rcedm>

- spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res.* 2021;52(6):575-81. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010>
- [9] Baquero Rodríguez R, Yomayusa N, González C, Yama E, Vargas JG, Rico J, *et al.* Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID-19 en paciente pediátrico con enfermedad renal crónica o lesión renal aguda asociada a COVID-19. *Rev. Colomb. Nefrol.* 2020;7(2):50-69. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.Supl.2.488>
- [10] Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease: a systematic review of the current data. *Front Med.* 2021;8:653516. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.653516>
- [11] Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID syndrome: an insight on its pathogenesis. *Vaccines.* 2021;9(5):497. <https://doi.org/10.3390/v9050497>
- [12] Fériz-Bonelo KM, Iriarte-Durán MB, Giraldo O, Parra-Lara LG, Martínez V, Urbano MA, *et al.* Diabetes and stress hyperglycemia in SARS-CoV-2 infection. *Biomédica.* 2024;44(supl. 1):73-88. <https://doi.org/10.7705/biomedica.7095>
- [13] Lopera Vargas JM, Rico Fontalvo JE, Melgarejo E, Castillo Barrios GA, Ramírez Rincón A, Gómez AM, *et al.* Efecto de terapias farmacológicas para el control glicémico en pacientes con diabetes *mellitus* tipo 2 en los desenlaces vasculares. *Rev Colom Nefrol.* 2020;7(1):44-59. <https://doi.org/10.22265/acnef.7.1.372>
- [14] Gonzalez C, Yama E, Yomayusa N, Vargas J, Rico J, Ariza A, *et al.* Consenso colombiano de expertos sobre recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, diagnóstico y manejo de la lesión renal aguda por SARS-CoV-2/COVID-19. *Rev Colom Nefrol.* 2020;7(supl. 2). <https://doi.org/10.22265/acnef.7.supl.2.73>
- [15] Aroca-Martínez G, Avendaño-Echavez L, Garcia C, Ripoll D, Dianda D, Cadena-Bonfanti A, *et al.* Renal tubular dysfunction in COVID-19 patients. *Ir J Med Sci.* 2023;192(2):923-7. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-02993-0>
- [16] Klok FA, Boon GJ, Barco S, Endres M, Miranda Geelhoed JJ, Knauss S, *et al.* The post-COVID-19 functional status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001494.
- [17] Hosmer DW, Taber S, Lemeshow S. The importance of assessing the fit of logistic regression models: a case study. *Am J Public Health.* 1991;81(12):1630-5. <https://doi.org/10.2105/ajph.81.12.1630>
- [18] Bastos LS, de Vasconcellos Carvalhaes de Oliveira R, de Souza Velasque L. Obtaining adjusted prevalence ratios from logistic regression models in cross-sectional studies. *Cad Saude Publica.* 2015;31(3):487-95.
- [19] AlRasheed MM, Al-Aqeel S, Aboheimed GI, AlRasheed NM, Abanmy NO, Alhamid GA, *et al.* Quality of life, fatigue, and physical symptoms poscovid condition: a cross-sectional comparative study. *Healthcare.* 2023;11(11):1660. <https://doi.org/10.3390/healthcare11111660>
- [20] Loosen SH, Ole Jensen BE, Tanislav C, Luedde T, Roderburg C, Kostev K. Obesity and lipid metabolism disorders determine the risk for development of long COVID syndrome: a cross-sectional study from 50,402 COVID-19 patients. *Infection.* 2022;50(5):1165-70. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01784-0>
- [21] Fernández-de-las-Peñas C, Torres-Macho J, Elvira-Martínez CM, Molina-Trigueros LJ, Sebastián-Viana T, Hernández-Barrera V. Obesity is associated with a greater number of long-

- term poscovid symptoms and poor sleep quality: a multicentre case-control study. *Int J Clin Pract.* 2021;75(12):e14917. <https://doi.org/10.1111/ijcp.14917>
- [22] Vimercati L, De Maria L, Quarato M, Caputi A, Gesualdo L, Migliore G, *et al.* Association between long COVID and overweight/obesity. *J Clin Med.* 2021;10(18):4143. <https://doi.org/10.3390/jcm10184143>
- [23] Fernández-de-las-Penas C, Guijarro C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, Plaza-Canteli S, Hernández-Barrera V, *et al.* Diabetes and the risk of long-term poscovid symptoms. *Diabetes.* 2021;70(12):2917-21. <https://doi.org/10.2337/db21-0329>
- [24] Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, *et al.* Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021;6:100122. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>
- [25] Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, *et al.* Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626-31. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
- [26] Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M, *et al.* Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022;28(5):657-66. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.014>