



**SÍNDROME METABÓLICO EN EL MOMENTO DE LA INFECCIÓN AGUDA POR
SARS-COV-2 Y DESARROLLO DE SÍNDROME POST-COVID EN PACIENTES
DE LA CLÍNICA DE LA COSTA DE BARRANQUILLA, COLOMBIA EN LOS
MESES DE ENERO-JUNIO DE 2021.**

MARIA ISABEL RAAD SARABIA

Universidad del Sinú - Seccional Cartagena

Especialización de Medicina Interna

Programa de Medicina

Cartagena (Bol), Colombia

2022

SÍNDROME METABÓLICO EN EL MOMENTO DE LA INFECCIÓN AGUDA POR SARS-COV-2 Y DESARROLLO DE SÍNDROME POST-COVID EN PACIENTES DE LA CLÍNICA DE LA COSTA DE BARRANQUILLA, COLOMBIA EN LOS MESES DE ENERO-JUNIO DE 2021.

MARIA ISABEL RAAD SARABIA
RESIDENTE DE TERCER AÑO MEDICINA INTERNA

Trabajo de investigación para optar el título de
Especialista en Medicina Interna

TUTORES

GUSTAVO AROCA MARTINEZ MD. Esp. Medicina Interna y Nefrología

JORGE RICO FONTALVO MD. Esp. Medicina Interna y Nefrología

ENRIQUE RAMOS CLASON. MD. Esp. Salud Pública

CARLOS CASSIANI MIRANDA. MD. Esp. Psiquiatría y Magister en drogodependencia

Universidad del Sinú - Seccional Cartagena
Especialización de Medicina Interna
Programa de Medicina
Cartagena (Bol), Colombia
2022



Nota de aceptación

Presidente del jurado

Jurado

Jurado

Cartagena, D. T y C., __ días del mes de _____ del año _____

Cartagena de Indias D. T. y C. Julio de 2022

Doctor

OSCAR JAVIER TORRES YARZAGARAY

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Respetado Doctor:

Por medio de la presente hago la entrega, a la Dirección de Investigaciones de la Universidad del Sinú, Seccional Cartagena, los documentos y discos compactos (CD) correspondientes al proyecto de investigación **“SÍNDROME METABÓLICO EN EL MOMENTO DE LA INFECCIÓN AGUDA POR SARS-COV-2 Y DESARROLLO DE SÍNDROME POST-COVID EN PACIENTES DE LA CLÍNICA DE LA COSTA DE BARRANQUILLA, COLOMBIA EN LOS MESES DE ENERO-JUNIO DE 2021”**, realizado por el estudiante **“MARIA ISABEL RAAD SARABIA”**, para optar el título de **“Especialista en Medicina Interna”**. A continuación, se relaciona la documentación entregada:

- Dos (2) trabajos impresos empastados con pasta azul oscuro y letras Doradas del formato de informe final tipo manuscrito articulo original (Una copia para la universidad y la otra para el escenario de práctica donde se realizó el estudio).
- Dos (2) CD en el que se encuentran la versión digital del documento empastado.
- Dos (2) Cartas de Cesión de Derechos de Propiedad Intelectual firmadas por el estudiante autor del proyecto.

Atentamente,

MARIA ISABEL RAAD SARABIA

CC:

Programa de Medicina Interna

Cartagena de Indias D. T. y C. Julio de 2022

Doctor

OSCAR JAVIER TORRES YARZAGARAY

Director de Investigaciones

UNIVERSIDAD DEL SINÚ ELIAS BECHARA ZAINUM

SECCIONAL CARTAGENA

Respetado Doctor:

A través de la presente cedemos los derechos de propiedad intelectual de la versión empastada del informe final artículo del proyecto de investigación titulado **“SÍNDROME METABÓLICO EN EL MOMENTO DE LA INFECCIÓN AGUDA POR SARS-COV-2 Y DESARROLLO DE SÍNDROME POST-COVID EN PACIENTES DE LA CLÍNICA DE LA COSTA DE BARRANQUILLA, COLOMBIA EN LOS MESES DE ENERO-JUNIO DE 2021”**, realizado por el estudiante **“MARIA ISABEL RAAD SARABIA ”**, para optar el título de **“Especialista en Medicina Interna”**, bajo la asesoría del Dr. **“GUSTAVO AROCA”** y Dr. **“JORGE RICO FONTALVO”**, y asesoría metodológica del Dr. **“ENRIQUE RAMOS CLASON”** y Dr. **“CARLOS CASSIANI”** a la Universidad del Sinú Elías Bechara Zainúm, Seccional Cartagena, para su consulta y préstamo a la biblioteca con fines únicamente académicos o investigativos, descartando cualquier fin comercial y permitiendo de esta manera su acceso al público. Esto exonera a la Universidad del Sinú por cualquier reclamo de terceros que invoque autoría de la obra.

Hago énfasis en que conservamos el derecho como autores de registrar nuestra investigación como obra inédita y la facultad de poder publicarlo en cualquier otro medio.

Atentamente,

MARIA ISABEL RAAD SARABIA

CC:

Programa de Medicina Interna

DEDICATORIA

A mis padres, hermanos, profesores y colegas.

AGRADECIMIENTOS

Siendo Dios quien todo lo permite mis agradecimientos infinitos siempre serán para El, por permitirme seguir adelante y darme la fortaleza para soportar cada momento difícil en el camino. A mis padres y hermanos, quienes son y serán mi soporte y mayor motivación. A mis dos ángeles que me cuidan y acompañan siempre, quienes perdí físicamente en el camino y siempre confiaron en que cumpliría mis sueños, mi tía y mi abuela. Y a todas esas personas que de una u otra forma contribuyeron para que hoy pudiera estar mas cerca de alcanzar mi meta profesional.

A todos, gracias.



Contenido

	Pág.
Resumen	9
Introducción	12
Materiales y métodos	15
Resultados	21
Discusión	27
Conclusiones	33
Bibliografía	34

SÍNDROME METABÓLICO EN EL MOMENTO DE LA INFECCIÓN AGUDA POR SARS-COV-2 Y DESARROLLO DE SÍNDROME POST-COVID EN PACIENTES DE LA CLÍNICA DE LA COSTA DE BARRANQUILLA, COLOMBIA EN LOS MESES DE ENERO-JUNIO DE 2021.

Apellidos Nombres autor principal (Maria Isabel Raad Sarabia)

Apellidos Nombres tutor 1 (Gustavo Aroca Martínez)

Apellidos Nombres tutor 2 (Carlos Cassiani Miranda)

Apellidos Nombres tutor 3 (Jorge Rico Fontalvo)

Apellidos Nombres tutor 4 (Enrique Ramos Clason)

Resumen

Introducción: El síndrome metabólico (SM) se ha definido a lo largo del tiempo como un conjunto de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular, incluyendo dentro de estos la presencia de obesidad abdominal, hipertensión arterial, dislipidemia e intolerancia a los carbohidratos o diabetes mellitus tipo 2 diagnosticada. El síndrome post-COVID es una complicación a largo plazo de la infección por COVID-19 definida por la 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 cardio metabólicas y las complicaciones de la infección aguda por SARS-CoV 2 ha estado claro desde el principio, no siendo así con el síndrome post-COVID. **Objetivo:** Determinar si existe asociación entre la presencia de síndrome metabólico en el momento de la infección

aguda por SARS-CoV-2 y el desarrollo de síndrome post-COVID en una población del caribe colombiano. **Métodos:** Estudio analítico, observacional, de cohortes, retrospectivo realizado en una clínica de cuarto nivel de Barranquilla, Colombia. Se evaluaron 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 síndrome metabólico en la fase aguda de la infección por COVID-19 y la presencia de síndrome post-COVID. **Resultados:** Dentro de la cohorte expuesta el 74.1% (129 pacientes) desarrolló síndrome post-COVID, mientras que en la cohorte no expuesta el 25.9% (45 pacientes) presentó dicho desenlace. Tras el análisis multivariado se logró establecer una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de síndrome metabólico en la fase aguda de la infección por COVID-19 y el desarrollo de síndrome post-COVID con un RRa 3.18, IC 95% 1.42-7.14 p 0.005. **Conclusiones:** Se logró establecer una asociación clara entre la presencia de enfermedades cardio metabólicas y el síndrome post-COVID lo que permite plantear la hipótesis que al controlar estos factores de riesgo cardiovasculares podemos mejorar el impacto de la enfermedad a largo plazo.

Palabras claves: (Infección por COVID-19, Síndrome metabólico, Síndrome Post-COVID 19, Diabetes, Hipertensión, Dislipidemia, Obesidad)

Introduction: Metabolic syndrome (MS) has been defined over time as a set of risk factors that increase the probability of suffering from cardiovascular disease, including within these the presence of abdominal obesity, high blood pressure, dyslipidemia and intolerance to carbohydrates. carbohydrates or diagnosed type 2 diabetes mellitus. Post-COVID syndrome is a long-term complication of COVID-19 infection defined by the WHO as the perpetuation of symptoms of acute illness 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 the post-COVID

syndrome. Objective: To determine if there is an association between the presence of metabolic syndrome at the time of acute SARS-CoV-2 infection and the development of post-COVID syndrome in a Colombian Caribbean population. Methods: Analytical, observational, cohort, retrospective study carried out in a fourth level clinic in Barranquilla, Colombia. A total of 278 patients, 140 in the exposed cohort and 138 in the unexposed cohort, were evaluated to establish the association between the presence of metabolic syndrome in the acute phase of COVID-19 infection and the presence of post-COVID syndrome. Results: Within the exposed cohort, 74.1% (129 patients) developed post-COVID syndrome, while in the unexposed cohort, 25.9% (45 patients) presented said outcome. After multivariate analysis, a statistically significant association was established between the presence 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 cardiometabolic diseases and post-COVID syndrome, which allows us to hypothesize that by controlling these cardiovascular risk factors we can improve the impact of the disease in the long term.

Key Words: (COVID-19 infection, Metabolic syndrome, Post-COVID 19 syndrome, Diabetes, Hypertension, Dyslipidemia, Obesity)

Introducción

El síndrome metabólico (SM) se ha definido a lo largo del tiempo como un conjunto de factores de riesgo que aumentan la probabilidad de padecer enfermedad cardiovascular; el término metabólico se refiere a los procesos bioquímicos involucrados en las funciones corporales y que, cuando estas condiciones se presentan simultáneamente en un mismo individuo, aumentan las posibilidades de desarrollar patologías cardiovasculares graves como infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular o enfermedad arterial periférica. 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 5 criterios, el SM está presente si se cumplen tres de ellos: circunferencia de la cintura mayor de 102 cms en hombres u 88 cms en mujeres (obesidad abdominal o central), presión arterial mayor de 130/85 mmHg o hipertensión arterial en tratamiento, triglicéridos en ayunas superior a 150 mg/dL o terapia hipolipemiente específica, nivel de lipoproteínas de alta densidad (HDL) en ayunas inferior a 40 mg/dL en hombres o 50 mg/dL en mujeres y glucemia en ayunas superior a 110 mg/dL o diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento (1) (2) (3) .

A finales del mes de diciembre del año 2019, se describió por primera vez un número significativo de pacientes con neumonía de causa no filiada y, posteriormente, se descubrió un nuevo coronavirus descrito hasta el día de hoy como SARS-CoV 2 por su similitud con el virus causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo SARS-CoV. Se ha establecido que este agente infeccioso causa la enfermedad por COVID-19, una patología con un espectro clínico variado cuyas manifestaciones clínicas en seres humanos abarcan desde individuos asintomáticos, cuadros

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 en el mundo 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 post-COVID* o *COVID 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 un 10% a un 35% de pacientes afectados por la enfermedad desarrollan Síndrome post-COVID incluidos aquellos que presentaron un espectro leve de la enfermedad alcanzando un 85% en aquellos que sí estuvieron hospitalizados (8). Puede aparecer en pacientes que fueron asintomáticos o tuvieron formas leves, tengan o no comorbilidades, no obstante, se ha descrito recientemente que las enfermedades metabólicas aumentan el riesgo de padecerlo. Más de un tercio de los pacientes tienen comorbilidades, siendo las más frecuentes la hipertensión y la diabetes. Al mismo tiempo, entre los efectos a largo plazo de la COVID-19 se encuentran secuelas metabólicas como la dislipidemia y alteraciones del metabolismo de la glucosa, en pacientes que no las tenían (9) (10).

La asociación establecida entre la presencia de 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, desarrollo de daño multiorgánico, necesidad de ventilación mecánica invasiva y una mayor tasa de mortalidad para individuos con

antecedentes de diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad (11) (12) (13) (14). Sin embargo, la relación entre el COVID-19 prolongado y el síndrome metabólico aún no se ha establecido; se esperaría que las personas con síndrome metabólico sean más propensas a desarrollar síndrome post-COVID debido a las características inflamatorias de ambas enfermedades; conocer los factores de riesgo, la patogénesis, el espectro clínico y el pronóstico del síndrome post-COVID es una prioridad de investigación debido a su impacto en la salud pública y establecer si existe o no asociación entre su aparición y la presencia de síndrome metabólica permitirá intervenir de manera oportuna para impactar positivamente en la calidad de vida de estos pacientes a largo plazo. Teniendo en cuenta lo descrito con anterioridad, el objetivo del presente estudio es determinar si existe asociación entre la presencia de síndrome metabólico en el momento de la infección aguda por SARS-CoV-2 y el desarrollo de síndrome post-COVID en una población del caribe colombiano y, así mismo, describir las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con síndrome post-COVID tanto en ausencia como en presencia de síndrome metabólico para caracterizar mejor el perfil de la enfermedad y permitir la realización de futuros estudios orientados a sus prevención y tratamiento oportuno.

Materiales y métodos

Tipo de Estudio

El presente estudio es una investigación aplicada de carácter analítico, observacional, de cohortes, retrospectivo, en el cual se tomaron pacientes atendidos en la Clínica de la Costa durante el periodo comprendido entre enero a junio de 2021

Población

La población objeto de 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, que cumplieron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión

- Residente y proveniente de cualquier lugar de la Costa Caribe atendido en los meses de Enero a Junio de 2021 en la Clínica de la Costa de Barranquilla.
- Infección por SARS-CoV-2 confirmada por RT-PCR (reverse transcriptase-polymerase chain reaction) de una muestra nasofaríngea.
- Pacientes mayores de 18 años

Cohorte expuesta

Diagnóstico de síndrome metabólico en el momento de la fase aguda de infección por COVID-19 cumpliendo 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 que no desearon participar en el estudio
- Pacientes con déficit cognitivo o cualquier otra condición que afectara su capacidad de comunicación para atender a la entrevista telefónica
- Paciente que curse con una infección aguda en el momento de la entrevista
- Paciente en estado de gestación.
- Pacientes fallecidos.
- Pacientes con diagnóstico de neoplasia previo a la infección aguda por COVID-19
- Paciente con ERC estadio V o en terapia de reemplazo renal
- Paciente con estancia en UCI mayor o igual a 15 días (evitar sesgo de confusión con síndrome post-UCI)
- Paciente con diagnóstico de infección por virus de inmunodeficiencia humana

Muestra y muestreo

La técnica de muestreo utilizada en el presente estudio fue probabilístico y aleatorizado. Para el cálculo de la muestra se utilizó el programa OpenEpi (<https://www.openepi.com/SampleSize/SSCohort.htm>). 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% (3) (6)

Porcentaje de Expuestos positivos 52%

Riesgo Relativo: 2

Razón de riesgo/prevalencia 1,5

Se obtuvo un tamaño de muestra para la cohorte expuesta de: 135 a 147 y para la cohorte de los no expuestos de 135 a 147, con un tamaño total de la muestra de 270 a 294.

Con el fin de obtener la mayor muestra posible, se accederá a la totalidad de la población disponible durante el periodo de estudio que cumpla con los criterios de inclusión

Técnica de muestreo

Se accederá a la totalidad de la población disponible para el estudio.

Obtención de la información

▪ Fuentes

Primaria (directamente de los sujetos de estudio y de los paraclínicos), Secundaria (de las historias clínicas) y terciaria (de la base de datos de la institución).

▪ Fases

1. Conformación de las cohortes

Se accedió a la base de datos de los pacientes atendidos en la Clínica de la Costa durante los meses enero a junio de 2021 escogiéndose los pacientes mediante la revisión de las historias clínicas, atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión. La cohorte expuesta se conformó por los pacientes que cumplieron los criterios diagnósticos de síndrome metabólico del ATP III.

2. Mediciones basales

Las características sociodemográficas y antecedentes clínicos se obtuvieron revisando las historias clínicas y paraclínicos.

3. Seguimiento de los pacientes

Los pacientes se contactaron a su número de teléfono celular o fijo registrado en la historia clínica, permitiendo que familiares y cuidadores colaboraran en la respuesta

a las preguntas. Se realizó una entrevista estructurada con los siguientes componentes:

- a) Verificación de antecedentes
- b) Aplicación de la escala “The Covid-19 Yorkshire Rehabilitation Scale” (C19-YRS) y revisión de los síntomas (15)
- c) Aplicación de una lista de chequeo de verificación de síntomas del Síndrome Post-COVID 19.

4. Diagnóstico de Síndrome Post-COVID 19

Se revisó la información conseguida mediante la entrevista telefónica, con la lista de chequeo y aplicación de escalas determinando de esta manera los pacientes que cumplieron con la definición diagnóstica de Síndrome Post-COVID 19 de la OMS.

Variables

Se evaluaron un total de 3 macro variables para responder a los objetivos planteados en el estudio. Las variables sociodemográficas estuvieron conformadas por sexo y edad. En la variable correspondiente a antecedentes clínicos se incluyeron las siguientes comorbilidades: antecedente personal de diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, hipotiroidismo, hipertiroidismo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, falla cardíaca, cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, enfermedad renal crónica, lupus eritematoso sistémico, síndrome metabólico y obesidad; además se incluyó el antecedente de tabaquismo. En cuanto a la variable síndrome post-COVID 19 se incluyó la evaluación de las siguientes micro variables: disnea, fatiga, dolor torácico, artralgias, mialgias, cefalea, dolor abdominal, dificultad para concentrarse, problemas de memoria, ansiedad, depresión, trastorno del sueño, tos, alteración en gusto y olfato, palpitaciones, fiebre intermitente, escalofríos/sudoración, neuralgia, parestesias/disestesias, síntomas gastrointestinales, manifestaciones cutáneas y/o vasculares, disfagia, ganancia de peso no intencional y pérdida de peso no intencional.

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 cualitativas se describieron con frecuencias absolutas y relativas mientras que las cuantitativas con Mediana (Me) y Rango Intercuartílico (RIC) por presentar una distribución diferente de la normal. Para evaluar la distribución de los datos se usó la prueba de Shapiro-Wilk. Se asumió 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 ji cuadrado o la prueba exacta de Fisher cuando en las casillas hubo valores inferiores al 5 %.

Se analizó la asociación entre síndrome post Covid-19 (variable de resultado) con la presencia de síndrome metabólico (variable de exposición) y las covariables de interés; se calcularon riesgos relativos (RR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). En el análisis bivariado se usó 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 (16), 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) (17). Para el diagnóstico del ajuste este modelo se usaron parámetros tales como la convergencia, la multicolinealidad y la sobre dispersión. 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; $p=0,99$). O Se empleó el test Wald para examinar la significancia global del modelo de regresión multivariada y el likelihood ratio test (LRt).

Aspectos éticos

El presente trabajo se realizó conforme a las normas éticas consagradas en la Resolución 008430 de 1993 expedida por el Ministerio de Salud de Colombia (18). Este proyecto tiene la categoría de Investigación con riesgo mínimo de acuerdo con el Artículo 10 literal b) de la resolución en mención. Se aplicarán pruebas psicológicas diagnósticas de uso rutinario. La participación en este trabajo fue voluntaria, anónima y sin ninguna retribución. Durante la entrevista telefónica, se explicó con detalle a los pacientes de qué trataba la investigación y se obtuvo su consentimiento informado verbal. Se tomaron todas las precauciones para asegurar la confidencialidad de la información personal de los participantes. Ninguno de los investigadores participantes declara algún tipo de conflicto de interés. Este proyecto no posee algún tipo de financiación externa.

Resultados

Se analizaron datos de 278 pacientes, de los cuales el 50,4% (n=140) estaban en la cohorte de exposición, y 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 ± 18,3 años, teniendo la persona más joven 19 años y la de mayor edad 94, ME= 56 RIC (40-70).

La proporción de personas en la cohorte expuesta y no expuesta fue similar en cuanto al género, 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 en cada una de las cohortes del estudio.

Tabla 1 variables clínicas y demográficas según la cohorte al 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 POST COVID OMS						
Sí	129	74.1 %	45	25.9 %	174	< 0.001
No	11		93		104	

* Promedio y entre paréntesis rango

Con relación a los signos y síntomas de la enfermedad, 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. *Ver tabla 2*

Variable	Expuestos		No expuestos		Total	Valor p
	n	%	n	%		
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

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 post-Covid-19. *Ver tabla 3.*

Tabla 3. Análisis bivariado

Hipertensión	Síndrome POST-COVID OMS		RP (IC 95%)	Valor
	Sí	No		
Sí	156 76.5 %	48 23.5 %	3.14 (2.09 - 4.73)	< .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)	< .001
No	45 32.6 %	93 67.4 %		
Dislipidemia				
Sí	141 83.9 %	27 16.1 %	2.80 (2,09 - 3,75)	< .001
No	33 30.0 %	77 70.0 %		
Obesidad				
Sí	109 85.8 %	18 14.2 %	1.99 (1,64 - 2,43)	< .001
No	65 43.0 %	86 57.0 %		

Diabetes				
Sí	82 93.2 %	6 6.8 %	1.92 (1,64 - 2,25)	< .001
No	92 48.4 %	98 51.6 %		
EPOC				
Sí	35 97.2 %	1 2.8 %	1.69 (1,50 - 1,91)	< .001
No	139 57.4 %	103 42.6 %		
Cardiopatía isquémica				
Sí	28 96.6 %	1 3.4 %	1.65 (1,45 - 1,87)	< .001
No	146 58.6 %	103 41.4 %		
Tabaquismo				
Sí	40 90.9 %	4 9.1 %	1.59 (1,37 - 1,83)	< .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 %

Tras el análisis multivariado se encontró que las variables que se asocian de forma significativa con la presencia de síndrome post Covid-19 son el síndrome metabólico al momento de la infección aguda por COVID-19 y tener antecedente de hipertensión, la diabetes y la obesidad. *Ver tabla 4.*

Tabla 4. Análisis multivariado

Variable	RRa	IC95%	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

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. En nuestro estudio, el primero realizado en Colombia y Latinoamérica 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 de síndrome post-COVID (definido según los criterios de la OMS). Se analizaron dos cohortes, una cohorte expuesta conformada por todos aquellos pacientes que durante la infección aguda por COVID-19 cumplían 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 post-COVID. Nuestro estudio logro demostrar que la presencia de síndrome metabólico al momento de la infección aguda de la infección por COVID-19 se constituye como un factor de riesgo para el desarrollo de síndrome post-COVID (*RRa 3.18; IC 95% 1.42-7.14; p 0.005*); de igual forma, dentro de las variables de síndrome metabólico que se asocian con una aparición mayor de síndrome post-COVID se incluyen el antecedente de hipertensión arterial (*RRa 1.64; IC 95% 1.29-2.08; p < .001*), diabetes mellitus (*RRa 2.60; IC 95% 1.05-6.42; p 0.039*) y 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 un ensayo clínico con características similares que permita una asociación clara entre síndrome metabólico y la presencia de síndrome post-COVID, 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 post-COVID.

Un estudio realizado en Alemania, tal vez con la mayor cantidad de individuos analizados en toda Europa y aquel con objetivos más similares a nuestro estudio debido a que analiza 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 post-COVID (19), 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 post-COVID. 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 post-COVID; esta diferencia puede ser debido al número escaso de individuos con esta patología en nuestra población total en comparación con el número de individuos que tenían dislipidemia en el estudio en mención.

La obesidad ha sido el factor de riesgo cardiovascular más estudiado en la literatura en cuanto a su relación con el síndrome post-COVID; *Fernández et al.* realizaron en 2021 el primer ensayo clínico que estableció una clara asociación entre obesidad y síndrome post-COVID, encontrando que el tener un IMC elevado al momento de la infección aguda por SARS-CoV2 se constituía un factor de riesgo para desarrollar síntomas prolongados de COVID-19 (IRR 1,56, IC del 95 %: 1,24 a 1,95, $p < 0,001$) y además una peor evolución de la cronicidad de dichos síntomas y una mala calidad de sueño (20). A partir de allí, se han realizado diversos ensayos clínicos

que han confirmado esta asociación como el mencionado estudio alemán, o un estudio realizado en Italia por *Vimercati et al.* que incluyó particularmente 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; valor de p : 0,029) (21).

Por otra parte, en cuanto al antecedente de diabetes mellitus tipo 2 los principales estudios publicados recientemente contradicen la información encontrada en nuestro estudio; 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 post-COVID (OR 0.93 IC 95% 0.79 - 1.10 p 0.389) (19). 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 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 (22). 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 post-COVID (RRa 2.60 IC 95% 1.05 – 6.42 p 0.039), al igual que una duración mayor 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 sé 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 post-COVID 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 cardio metabólicos promueve no solo los cursos clínicos graves de infección aguda por SARS-CoV2 sino también la perpetuación en el tiempo de dichos síntomas generando una mayor incidencia en esta población de síndrome post-COVID.

En cuanto a los síntomas del síndrome post-COVID pudimos observar que nuestro estudio refleja los datos descritos en la literatura mundial (23) (24) (25); 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 post-COVID 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, sobre todo los procesos cardio metabólicos, 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 al respecto en el país permitiéndonos ser la primera cohorte de

población estudiada con síndrome post-COVID 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 un estudio 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 unidad de cuidados intensivos para evitar el sesgo de confusión con la presencia de “síndrome post-UCI”. Finalmente, cabe resaltar la importancia en el cálculo del tamaño muestral debido 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, el seguimiento de los pacientes fue realizado por teléfono y no cara a cara lo que podría generar en algún momento sesgos de información; 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 post-COVID. 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.

En resumen, según los hallazgos de nuestro estudio, se puede concluir que en nuestra población la presencia de síndrome metabólico en el momento de la infección aguda por COVID-19 se constituye un factor de riesgo para el desarrollo del síndrome post-COVID; por lo tanto, podríamos considerar que las intervenciones para el control metabólico y mejoras en el estilo de vida podrían ser parte para el control de los síntomas más allá de la fase de la enfermedad. Además, nuestros datos respaldan la hipótesis de que los pacientes con trastornos cardio metabólicos

deben considerarse en riesgo en todas las fases de la enfermedad por COVID-19 y requieren una supervisión estricta incluso luego de superar la fase aguda de la enfermedad.

Conclusión

El síndrome post-COVID es un problema de salud pública en la actualidad debido a la alta carga de morbilidad que esto implica para la población activa en todo el mundo; en este sentido el identificar los posibles factores de riesgo de la aparición de síntomas crónicos de COVID-19 es crucial para crear blancos de intervención y disminuir la carga de la aparición de esta enfermedad. En nuestro estudio se logró establecer una asociación clara entre la presencia de síndrome metabólico, y a su vez, de enfermedades cardio metabólicas y el síndrome post-COVID lo que permite plantear la hipótesis que al controlar estos factores de riesgo cardiovasculares podemos mejorar el impacto de la enfermedad a largo plazo.

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

Bibliografía

1. Huang PL. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *DMM Disease Models and Mechanisms*. 2009; 2(5-6):231-7. doi: 10.1242/dmm.001180.
2. 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; Dec 17;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; Oct 25;112(17):2735-52.
4. Abuabara-franco E, Serpa-díaz D, Leal-martínez V, Pájaro-galvis N, Correa-guerrero J, Rico-fontalvo J, et al. Anticoagulación en pacientes con infección por SARS-CoV-2 / COVID-19. 2020;52(4):422–30.
5. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020; 382:1708-1720
DOI: 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 - Journal of the American Medical Association*. 2020; 324(22):2251-2252. doi:10.1001/jama.2020.22717.

7. Organisation WH. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus data accessed :2021-12-23. WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/20211. 2021;(October).
8. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Archives of Medical Research*. 2021; Aug;52(6):575-581. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
9. 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. *Frontiers in Medicine*. 2021; May 4;8:653516. doi: 10.3389/fmed.2021.653516.
10. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID syndrome: An insight on its pathogenesis. *Vaccines*. 2021; May; 9(5): 497. doi: 10.3390/vaccines9050497
11. Jorge-Eduardo Rico-Fontalvo, Rodrigo Daza-Arnedo, Nehomar Pájaro-Galvis*, Víctor Leal-Martínez, Emilio Abuabara-Franco, José Saenz-López KT-V and IU-G. *Obesidad y Covid-19*. *Arch Medi*. 2020;16(4):1–5.
12. Steenblock C, Schwarz PEH, Ludwig B, Linkermann A, Zimmet P, Kulebyakin K, et al. COVID-19 and metabolic disease: mechanisms and clinical management. *The Lancet Diabetes and Endocrinology*. 2021; Nov;9(11):786-798. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00244-8.

13. 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 Colomb Nefrol.* 2020; Jun. 2 [cited 2022 Jul. 25];7(Supl.2). Available from: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/view/473>
14. Aroca G, Vélez-Verbel M, Cadena A, Avendaño LG, Hernández S, Sierra A, et al. COVID-19 en Pacientes en Hemodiálisis en Colombia: Reporte de Siete Casos. *Biomedica.* 2020; 40 (Supl. 2):50-7. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/5743>
15. O'Connor RJ, Preston N, Parkin A, Makower S, Ross D, Gee J, et al. The COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale (C19-YRS): Application and psychometric analysis in a post-COVID-19 syndrome cohort. *J Med Virol.* 2022; Mar; 94(3): 1027–1034. doi: 10.1002/jmv.27415
16. Hosmer DW, Taber S, Lemeshow S. The importance of assessing the fit of logistic regression models: A case study. *Am J Public Health.* 1991; Dec;81(12):1630-5. doi: 10.2105/ajph.81.12.1630.
17. Bastos LS, Oliveira R de VC de, Velasque L de S. Obtaining adjusted prevalence ratios from logistic regression models in cross-sectional studies. *Cad Saude Publica.* 2015; Mar;31(3):487-95. doi: 10.1590/0102-311x00175413.
18. Ministerio de Salud. Resolución número 8430 de 1993. Ministerio de Salud 1993.
19. Loosen SH, Jensen B-EO, 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* [Internet]. 2022;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01784-0>

20. 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 post-COVID symptoms and poor sleep quality: A multicentre case-control study. *Int J Clin Pract*. 2021; Dec;75(12):e14917. doi: 10.1111/ijcp.14917.
21. 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; Sep 14;10(18):4143. doi: 10.3390/jcm10184143.
22. Fernóandez-De-las-Penas C, Guijarro C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, Plaza-Canteli S, Hernóandez-Barrera V, et al. Diabetes and the Risk of Long-term Post-COVID Symptoms. *Diabetes*. 2021; Dec;70(12):2917-2921. doi: 10.2337/db21-0329.
23. 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 Heal - Eur*. 2021; Jul;6:100122. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
24. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021; Apr;27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
25. 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. *Clinical Microbiology and Infection*. 2022; May;28(5):657-666. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.

