



ÁCIDO ÚRICO PERSISTENTEMENTE ELEVADO EN EL SÍNDROME POS-COVID-19

Autores: Dra. Mailen Mariela Labrada Cruz¹, Dra. Madelín Rodríguez Martínez², Lic. Yuramys Irma García Rodríguez³, Dra. Yohana Morgado Lastres⁴, Dra. Katerine Figueredo Medina⁵

¹ Especialista de primer grado en Bioquímica Clínica y Medicina General Integral, Departamento de Ciencias Fisiológicas, ² Especialista de primer grado en Bioquímica Clínica, primer y segundo grado en Medicina General Integral, Departamento de Ciencias Fisiológicas,³ Licenciada en Educación Especialidad Química, Departamento de Ciencias Fisiológicas,⁴ Especialista de primer grado en Bioquímica Clínica y Estomatología General Integral, Departamento de Ciencias Fisiológicas, ⁵ Especialista de primer grado en Bioquímica Clínica y Medicina General Integral, Departamento de Ciencias Fisiológicas

Facultad de Ciencias Médicas de Manzanillo, Universidad de Ciencias Médicas de Granma, Granma, Cuba.

mailenlabrada35@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Cuando una persona se enferma de Covid-19, los síntomas no desaparecen cuando el virus abandona el organismo, algunos síntomas persisten meses después de diagnosticada la enfermedad, persiste también el aumento de metabolitos producto a los trastornos respiratorios, como el ácido úrico, que puede ser usado como marcador de gravedad y daño endotelial. **Objetivo:** Caracterizar el comportamiento del ácido úrico en el síndrome pos-COVID-19 durante el primer año de seguimiento de estos casos en la consulta habilitada en el Policlínico 2 "Ángel Ortiz Vázquez" de Manzanillo, desde enero del 2021 hasta diciembre del 2022. **Materiales y métodos:** se realizó un estudio analítico, tipo casos y controles, con 50 casos y 75 controles utilizando métodos teóricos, empíricos y estadísticos. **Resultados y discusión:** la edad promedio en los casos y en los controles fue similar, la mayoría de los casos ingresados fueron reportados de cuidado, a los 6 y a los 12 meses de seguimiento el síntoma predominante fue la fatiga, el delta del ácido úrico de los casos fue superior al de los controles, y la enfermedad más frecuente relacionada con la hiperuricemia, en los casos, fue la artritis gotosa. **Conclusiones:** Existe una asociación entre la elevación del ácido úrico y el síndrome pos-COVID-19.



INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan capital de la provincia de Hubei, en la República Popular China, comenzaron a reportarse casos de un grupo de personas enfermas con un tipo de neumonía desconocida, cuyos síntomas eran similares a la gripe^{1,2} y muy pronto se supo que era una variedad de coronavirus que se denominó SARS-COV-2, y se definió como Covid-19, una potente infección, que mostraba similitud al SARS y al MERS, que afectaba el tracto respiratorio superior e inferior del hombre cuyo origen proviene de un virus zoonótico que mutó o se adaptó a las condiciones del medio ecológico donde estaba presente y propiciaba la patogenicidad humana.

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la epidemia de Covid-19 como pandemia (WHO, 2020a)^{3,4}. Entonces puso en marcha una estrategia encaminada a fortalecer la preparación para identificar, diagnosticar y tratar rápidamente los casos; identificar y dar seguimiento a los contactos; prevenir y controlar focos infecciosos en entornos de atención médica; aplicar medidas sanitarias para los viajeros y sensibilizar a la población a través de la comunicación de riesgos y la participación de la comunidad.

El cuadro clínico es muy florido^{5,6}, varía constantemente, desde la ausencia de síntomas a manifestaciones leves o graves y una gran cantidad de pacientes, presentan una cascada crítica, que puede complicarse por el síndrome de dificultad respiratoria aguda y el shock, lo cual lleva a la muerte^{6,7}.

Cuando una persona se enferma de Covid-19, los síntomas debilitantes de la infección con el virus SARS-CoV-2 no desaparecen luego de que el virus abandona el organismo³. Dificultad para respirar, fatiga extrema y dolor en el pecho son algunos de los síntomas que persisten durante meses luego de la enfermedad. Sin embargo, la autora identificó en su estudio que los síntomas que más persistieron fueron la fatiga, los dolores osteomioarticulares y la caída del cabello.

Esta situación puede dificultar en extremo el retorno a una vida normal, lo cual se puede convertir en un verdadero desafío. Algunos estudios actuales sugieren que entre el 14 % y el 30 % de los pacientes de Covid-19 sufren de, al menos, uno de los síntomas de Covid-19 prolongado en los 90 días posteriores a la infección^{6,8}.

La discapacidad asociada a los síntomas del síndrome pos-COVID-19 es una de sus principales características, por lo que el impacto que puede tener sobre las unidades asistenciales y de rehabilitación es considerable. Los síntomas



neurológicos crónicos y la fatiga asociados al síndrome pos-COVID-19 difieren de las complicaciones neurológicas de la fase aguda. El impacto sobre la salud mental y la cognición es notable, y al menos un 30% puede tener síntomas de ansiedad, depresión o ambas tras la recuperación de la fase aguda ^{8,9}.

Algunos reportes dieron cuenta de que durante la enfermedad Covid-19 se produjo un aumento de metabolitos como el ácido úrico productos a los trastornos respiratorios, especialmente si existe hipoxia e inflamación sistémica. Bartziokas y su equipo¹⁰ demostraron que, en pacientes con enfermedades respiratorias, el nivel sérico de ácido úrico ≥ 6.9 mg/dL (unos 410 $\mu\text{mol/L}$) es un factor de predicción independiente en la mortalidad de los pacientes a los 30 días de estancia en la Unidad de Cuidados intensivos. La concentración sérica de ácido úrico está influenciada por varios factores como la sobreproducción, la disminución de filtración glomerular o la hipoperfusión renal, la absorción tubular mejorada o la eliminación disminuida^{11,12}. En las revisiones de la literatura, llevadas a cabo por la investigadora, no se ha reportado que exista asociación entre la elevación del ácido úrico y el síndrome pos-COVID-19.

Aunque diferentes estudios han demostrado que la capacidad antioxidante total del suero sanguíneo se puede asociar con niveles crecientes de ácido úrico, y que la relevancia de este hecho depende del mecanismo fisiopatológico subyacente que incluye factores perjudiciales como la lesión renal¹³, la autora de esta investigación tiene la intención de demostrar la probable asociación de este metabolito con el síndrome pos-COVID-19, lo que sustentaría la lógica de proponerlo como un nuevo marcador de daño endotelial, que además de útil, es económico, fácil de interpretar, simple, al alcance de todos y de gran impacto en la población que enfermó por Covid-19. Es necesario entonces verificar cómo se han comportado los valores del ácido úrico en el síndrome pos-COVID-19, de lo cual no se tienen evidencias seguras.

Los niveles séricos de ácido úrico se han asociado con disfunción endotelial, y aumento del estrés oxidativo, los niveles altos de este metabolito en sangre se asocian con inflamación sistémica e hipoxia, los cambios en los parámetros de transporte de oxígeno, la concentración de los metabolitos que se obtienen de la degradación de purinas, incluyendo el ácido úrico pueden ser útiles para evaluar la circulación periférica¹⁴. A la luz de estos conocimientos acumulados no existen evidencias de cuál es el comportamiento de los valores del ácido úrico en el síndrome pos-COVID-19y qué implicaciones clínicas tiene la posible elevación de este metabolito en relación a las manifestaciones persistentes de la enfermedad.



Estudios descriptivos durante la primera ola de la pandemia en 2020 señalaron que al menos un 10-20% de los sujetos no se había recuperado por completo pasadas las tres semanas². Se desconoce cuánto tiempo puede durar el período de convalecencia y los motivos de la notable variación de las secuelas entre individuos. Sin embargo, ésta no es una característica única de la Covid-19, ya que otras enfermedades víricas pueden desencadenar síntomas crónicos o persistentes.

La discapacidad asociada a los síntomas del Síndrome Post-Covid-19 es una de sus principales características, por lo que el impacto que puede tener sobre las unidades asistenciales y de rehabilitación es considerable⁵. Los síntomas neurológicos crónicos y la fatiga asociados al Síndrome Post-Covid-19 difieren de las complicaciones neurológicas de la fase aguda. El impacto sobre la salud mental y la cognición es notable, y al menos un 30% puede tener síntomas de ansiedad y/o depresión tras la recuperación de la fase aguda^{4, 5}.

En el último año ha surgido una profusión de términos para definir esta nueva entidad en la bibliografía (Covid-19 persistente o prolongada, síndrome subagudo por Covid-19, Covid-19 en curso, síndrome post- Covid-19, etc.). En este artículo se utiliza el término Síndrome Post- Covid-19.^{3, 6, 7, 15,16} No existe una definición universal de consenso sobre el período postagudo de la Covid-19. Algunos autores^{10,17} sugieren que el período subagudo comienza a las tres semanas del inicio de los síntomas, ya que la duración media de la positividad de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en sujetos sintomáticos se ha estimado en 24 días^{11, 18}.

Amenta y Spallone¹⁴ propusieron dividir las manifestaciones de la Covid-19 postaguda en tres categorías: a) síntomas residuales que persisten tras la recuperación de la infección aguda por el SARS-CoV-2; b) síntomas debidos a disfunción de uno o múltiples órganos que persiste tras la recuperación inicial, y c) síntomas o síndromes nuevos que surgen tras una infección leve o asintomática. Las categorías 1 y 2 no serían mutuamente exclusivas.

Según NICE, el diagnóstico de Síndrome Post-Covid-19 se puede considerar antes de las 12 semanas, mientras se evalúa la posibilidad de una enfermedad subyacente alternativa^{11,12,14}. El término 'Covid-19 persistente' (*long COVID*) se usa comúnmente para describir los signos y síntomas que continúan o se desarrollan después de la Covid-19 aguda, e incluye tanto el síndrome Covid-19 sintomático en curso como el síndrome pos-COVID-19.

Se ha identificado como **problema científico** de esta investigación el hecho de que se desconoce cómo se comportan las cifras de ácido úrico en el síndrome



pos-COVID-19 como marcador del daño endotelial vascular sistémico, y su probable asociación con el mismo.

Objeto de estudio: valores del ácido úrico en el síndrome pos-COVID-19.

Campo de acción: valores del ácido úrico, en pacientes con síndrome pos-COVID-19 pertenecientes al Policlínico # 2 Ángel Ortiz Vázquez de Manzanillo.

Objetivo general: Caracterizar el comportamiento del ácido úrico en el síndrome pos-COVID-19 durante el primer año de seguimiento de los casos de esta epidemia en la consulta habilitada para estos efectos en el Policlínico 2 "Ángel Ortiz Vázquez" de Manzanillo, desde enero del 2021 hasta diciembre del 2022.

Tareas científicas:

1. Determinar los valores de ácido úrico en el síndrome pos-COVID-19.
2. Identificar la posible asociación existente entre los valores del ácido úrico elevados y las manifestaciones persistentes en el síndrome pos-COVID-19.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Analítico, tipo casos y controles.

Características espaciotemporales del estudio: La investigación comenzó en la "zona roja" creada para el aislamiento y la atención de casos positivos de Covid-19 en el Hospital "Celia Sánchez Manduley" y continuó en la consulta ambulatoria de seguimiento de estos enfermos habilitada en el Policlínico 2 "Ángel Ortiz Vázquez", ambos de Manzanillo, Granma, Cuba, en el periodo comprendido entre enero del 2021 hasta diciembre del 2022.

Selección de casos y controles para este estudio: Fueron incluidos 50 casos y 75 controles. Se consideraron casos aquellos que habían padecido la enfermedad Covid-19, confirmada por sus manifestaciones clínicas, radiológicas, test rápido del SARCoV-2 y PCR en tiempo real (PCR-TR) positivas, que no tenían antecedentes de gota o hiperuricemia, Hipertensión Arterial, ni Diabetes Mellitus, no tenían neoplasias, su función renal era normal y no eran obesos (tenían un Índice de Masa Corporal entre 18 y 24). Todos estos casos estuvieron hospitalizados con diferentes grados de severidad durante la fase aguda de la enfermedad y recibieron el tratamiento que establece el protocolo cubano.



Los pacientes fueron considerados pos-COVID-19 cuando después de pasado los 28 días del diagnóstico inicial de la enfermedad, tenían dos PCR-TR negativa y tenían síntomas persistentes de Covid-19, así como algunas secuelas de la enfermedad. Se seleccionaron 75 controles, que eran personas que no habían padecido Covid-19, demostrado por no haber tenido síntomas de la enfermedad, y poseer dos test rápido y dos PCR-RT negativos, con similares rangos de edad (± 5 años) y sexo que los casos, convivir en el mismo hogar o en la misma cuadra del enfermo y no tener antecedentes de gota, hiperuricemia, Hipertensión Arterial, Diabetes Mellitus, no tenían neoplasias, su función renal era normal y no eran obesos.

Seguimiento de casos y controles estudiados: Todos los estudiados (casos y controles) fueron minuciosamente evaluados, por el mismo equipo de trabajo, en la consulta de seguimiento cada tres meses hasta el año (3, 6, 9 y 12 meses del diagnóstico) mediante interrogatorio, examen físico, y exámenes como Rayos X de tórax, hemograma completo con eritrosedimentación, creatinina, glucemia y dosificación ácido úrico en sangre. En cada consulta se obtuvieron, por los métodos convencionales, las manifestaciones clínicas existentes y las posibles secuelas de la enfermedad. Algunos de estos estudios no formaron parte de la investigación, pero eran necesarios para vigilar secuelas de la enfermedad.

Métodos utilizados: Se utilizaron los siguientes métodos científicos:

Del nivel teórico: Análisis y síntesis e Hipotético-deductivo.

Del nivel empírico: La encuesta, la entrevista y Estudio de caso.

Métodos estadísticos: descriptivos y analíticos.

Hipótesis estadísticas para la relación de asociación:

H⁰: no existe asociación entre la elevación del ácido úrico y el síndrome pos-COVID-19.

H¹: existe asociación entre la elevación del ácido úrico y el síndrome pos-COVID-19.

Para un nivel de confianza = 95%

Para la recogida de la información se elaboró una planilla de recolección de datos, (ver anexo 2) que previamente fue validada mediante un test piloto y que recoge todas las variables necesarias para dar salida a los objetivos planteados, se trata de un instrumento que recoge preguntas cerradas y abiertas que se estructura en varios bloques. La información así recogida fue vaciada en una



base de datos creada con el programa SPSS versión 22.0, llamada "Ácido úrico en el síndrome pos-COVID-19" que fue protegida y evaluada y previamente validada por test piloto para que fuera útil en el procesamiento. Se elaboraron tablas que facilitan la comprensión de los resultados.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La autora plantea que el camino seguido por este estudio encuentra siempre el inconveniente de que muchos protocolos y guías mencionan el ácido úrico como uno de los complementarios a indicar en el seguimiento de estos enfermos, pero en realidad no existen estudios que den evidencias de cuál es su valor y qué significación clínica tiene, por esa causa muchas de las aseveraciones que aquí se hacen son supuestos hipotéticos que necesitarán demostración futura.

El espectro clínico de esta enfermedad fue muy variable^{1, 4, 6, 9}. La fase aguda cursa con cefalea, fiebre, disnea, tos no productiva, anosmia/ageusia y mialgias, aunque una proporción considerable de pacientes puede presentar síntomas leves o ser asintomáticos^{15, 19}. La forma grave puede complicarse con un síndrome de distrés respiratorio agudo grave, hipoxia, insuficiencia respiratoria y fallo multiorgánico^{7, 8, 15}. Se han descrito diversas complicaciones neurológicas en la fase aguda: encefalopatía, delirio, síndromes inflamatorios del sistema nervioso central, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré e ictus, entre otros^{9, 10}. Pocos estudios han descrito las cifras de ácido úrico sólo en el momento inicial de la epidemia, durante la fase de hospitalización y ningún estudio lo ha hecho en el seguimiento de casos.

Todas las manifestaciones clínicas reportadas se midieron en una escala del 1 al 10, para hacerla objetiva durante su recogida, así las manifestaciones clínicas más encontradas a los 6 meses de seguimiento de los casos fueron la fatiga, en 25 pacientes para un 50%, los trastornos del olfato (anosmia o hiposmia) en 18 casos para un 36,0% y los trastornos del gusto (ageusia o disgeusia), las manifestaciones respiratorias como la tos y la disnea, los dolores torácicos y otras como los dolores osteomioarticulares, la caída del cabello y los trastornos psíquicos como ansiedad y depresión fueron menos frecuentes, como se muestra en la tabla 1.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas persistentes en Síndrome Post Covid-19 a los 6 meses de seguimiento.

Manifestaciones clínicas	No.	%
Fatiga	25	50,0



Anosmia o hiposmia	18	36,0
Ageusia o disgeusia	16	32,0
Tos	14	28,0
Disnea	14	28,0
Dolores torácicos	12	24,0
Dolores osteomioarticulares	11	22,0
Caída del cabello	9	18,0
Depresión	8	16,0
Ansiedad	8	16,0

Fuente: Anexo 2.

El coronavirus asociado al síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV) causó un brote epidémico en 2002 que se inició en Guangdong, sudeste de China, con más de 8.000 casos registrados y 774 fallecimientos¹³. Estudios de seguimiento de los supervivientes de esta epidemia revelaron que un 50% de los supervivientes presentaba fatiga y trastornos del sueño a los 12 meses²⁰.

Secuelas clínicas de disfunción de múltiples órganos se han descrito en una revisión sistemática y meta-análisis de supervivientes del SARS-CoV y del coronavirus asociado al síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS-CoV)^{21,22} de las pandemias previas. A los 12 meses, una tercera parte de los pacientes tenía síntomas persistentes de ansiedad o depresión, y un 39%, trastorno de estrés postraumático²³. La autora constata que no hay evidencias de alteraciones de los niveles de ácido úrico en las epidemias de SARS ni de MERS.

El estudio COMEBAC²⁴, realizado en el Hospital Bicêtre de París, analizó las secuelas pos-COVID-19 a los cuatro meses del alta hospitalaria. En esta cohorte, se evaluó al 57% de los supervivientes (478/834) mediante encuesta telefónica. Un 50% relataba al menos un síntoma nuevo de carácter físico, emocional o cognitivo, y los más frecuentes fueron fatiga (31%), dificultades cognitivas (21%) y disnea (16%). Además, 174 pacientes fueron examinados en persona, y en este subgrupo, un 54% padecía trastornos del sueño y un 38%, alteraciones cognitivas. Al evaluar las manifestaciones clínicas a los 12 meses de seguimiento se obtuvo que persistían la fatiga en 16 casos para un 32,0%, los dolores



osteomioarticulares en 12 casos para un 24,0%, la caída del cabello, la depresión y la ansiedad, como lo muestra la tabla 2, coincidiendo con diversos estudios.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas persistentes en síndrome pos-COVID-19 a los 12 meses de seguimiento.

Manifestaciones clínicas	No.	%
Fatiga	16	32,0
Dolores osteomioarticulares	12	24,0
Caída del cabello	11	22,0
Depresión	7	14,0
Ansiedad	6	12,0

Fuente: Anexo 2.

Se analizaron las diferencias del promedio del ácido úrico entre casos y controles al inicio del estudio, y durante el seguimiento a los 3, 6, 9 y 12 meses (tabla 3). Los casos tuvieron un promedio de 480,6 $\mu\text{mol/L}$ en relación a los controles que tuvieron 324,5 $\mu\text{mol/L}$ al inicio del estudio. Similares resultados mostraron a los 3 meses, los casos tuvieron un promedio de 492,3 $\mu\text{mol/L}$ en relación a los controles que fue 322,7 $\mu\text{mol/L}$. La evaluación de los 6 meses mostró valores de ácido úrico de 462,5 $\mu\text{mol/L}$ en los casos y 325,6 $\mu\text{mol/L}$ en controles. La evaluación de los valores de ácido úrico a los 9 meses mostró que para los casos el promedio fue de 438,1 $\mu\text{mol/L}$ y para los controles de 325,6 $\mu\text{mol/L}$. En las mediciones finales de los 12 meses de seguimiento se obtuvo en los casos un promedio de valores de ácido úrico de 430,9 $\mu\text{mol/L}$ y los controles un promedio de 319,4 $\mu\text{mol/L}$. La autora no encontró ningún estudio sobre valores del ácido úrico durante el seguimiento del síndrome pos-COVID-19.

Tabla 3. Valor promedio del ácido úrico, de casos y controles al inicio del estudio, a los 3, 6, 9 y 12 meses de seguimiento.

	Valor promedio del ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$)				
	Inicio del estudio	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Casos	480,6	492,3	462,5	438,1	430,9
Controles	324,5	322,7	325,6	325,6	319,4

Fuente: Anexo 2.

Un análisis de la cohorte observacional prospectiva de 4.182 sujetos afectados de Covid-19 que registraron sus síntomas prospectivamente en la aplicación digital 'Zoe' del 'Estudio de Síntomas Covid'²⁵ ha mostrado que padecer más de cinco



síntomas de Covid-19 durante la primera semana de la enfermedad se asocia con un riesgo mayor de Covid-19 persistente (*odds ratio* = 3,53; intervalo de confianza: 2,76-4,5). En ese estudio, el 13,3% de los participantes tuvo síntomas más de 28 días; el 4,5%, más de ocho semanas; y un 2,3%, más de 12 semanas. Sin embargo, el delta de ácido úrico en el presente estudio, calculado como la diferencia de sus valores al inicio y en la última evaluación mostró una diferencia significativa de 49,4 $\mu\text{mol/L}$ para los casos y de 13,7 $\mu\text{mol/L}$ para los controles, con OR (*odds ratio*) de 4,7 (Intervalo de confianza, IC de 2,1-5,3) para los casos y de 1,0 (IC de 0,6-1,8) para los controles, como se aprecia en la tabla 4.

Tabla 4. Delta del ácido úrico al inicio y a los 12 meses, OR e IC (95%) de casos y controles a los 12 meses de seguimiento.

Pacientes	Delta de ácido úrico ($\mu\text{mol/L}$)	OR	IC al 95%
Casos	49,7	4,6	2,1-5,3
Controles	13,7	1,0	0,6-1,8

Fuente: Anexo 2.

Un tipo de secuelas a largo plazo tras padecer la Covid-19 es la que afecta al sistema endocrino^{26,27} (se han descrito casos de tiroiditis subaguda, disfunción tiroidea y diabetes de inicio reciente), renal (reducción en el filtrado glomerular), gastrointestinal (diarrea, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, disfagia y afectación de la microbiota intestinal), dermatológico (alopecia, perniosis, lesiones cutáneas acrales, etc.) y del aparato locomotor (dolores óseos y osteoarticulares, mialgias y espasmos musculares), entre otros.

Estas alteraciones aún necesitan mayores evidencias y no se han relacionado con los niveles de ácido úrico. En el presente estudio predominaron la artritis gotosa aguda en 18 enfermos, para un 36,0%, la litiasis renoureteral en 15 casos para un 30,0%, la diabetes mellitus tipo 2 en 8 casos para un 16,0% y la cardiopatía isquémica en 6 casos para un 12,0% como se muestra en la tabla 5. Estas enfermedades obtuvieron un Chi Cuadrado de 4,5 cuya aparición estuvo relacionada presumiblemente con la hiperuricemia mantenida durante el Síndrome Post Covid-19.



Tabla 5. Enfermedades que aparecieron en los casos, presumiblemente relacionadas con la hiperuricemia.

Enfermedades en los casos	No.	%
Artritis gotosa	18	36,0
Litiasis renoureteral	15	30,0
Diabetes Mellitus tipo 2	8	16,0
Cardiopatía isquémica	6	12,0

Fuente: Anexo 2.

CONCLUSIONES:

1. Existe una asociación entre la elevación del ácido úrico y el Síndrome Post Covid-19.
2. Los valores de ácido úrico se mantuvieron persistentemente elevados durante el año de seguimiento de los casos estudiados, en relación con los controles.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Suarez V, Quesada M. Epidemiología de Covid-19 en México Del 27 de febrero AL 30 de abril Del 2020. Ver Clin Esp 2020, 220(8): 463-71.
2. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. Geneva: World Health Organization, May 2, 2021. URL: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>. Fecha última consulta: 04.05.2021.
3. Greenhalgh T, Knight M, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ 2020; 370: 3026.
4. Amsalem D, Dixon LB, Neria Y. The coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak and mental health: current risks and recommended actions. JAMA Psychiatry 2021; 78: 9-10.
5. Tansey CM, Louie M, Loeb M, Gold WL, Muller MP, de Jager J, et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. Arch Intern Med 2007; 167: 1312-20.
6. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, et al; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among out



- patients with COVID-19 in a multistate health care systems network: United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993-8.
7. Katsiki N, Papanas N, Fonseca VA, Maltezos E, Mikhailidis DP. Uric acid and diabetes: Is there a link? *Curr Pharm Des.* 2021; 19 (27):4930-7.
 8. Peralta Prad, AB. ET all. Correlación Del delta de ácido úrico com La gravedad de La sepsis. *Med Int Mex* 2016, 29: 154-8.
 9. Geovanni I, Chiarla G. Serum uric acid, creatinine and the assesment of antioxidant capacity in critical illness. *Crit care*, 2016, 10(5):421.
 10. Bartzioakas R, Oyuky OP, Mendoza E. Delta de acido úrico como predictor de severidad em pacientes com SARS-Cov-2. Doi:1035366/105379.
 11. Carvajal Carvajal C. El ácido Úrico: De la gota y otros Males. *Med Legal Costa Rica* [Internet]. Mar 2016 [citado 4 Oct 2021]; 33(1):1-8. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v33n1/1409-0015-mlcr-33-01-00182.pdf>
 12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. Fecha última consulta: 30.04.2021. Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions. URL: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html>. Fecha última consulta: 30.04.2021.
 13. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021 Jan 8. [Epub ahead of print].
 14. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa509.
 15. Amianihidashi H, Bozorgui F. Serum uric acid level in relation to severity of the disease and mortality of critically ill patients. *J Lab physicians* 2017, 9(1): 42-6.
 16. King MW. Biosíntesis del Nucleótido de purina [internet]. [actualizado 9 dic 2021; citado 09 Oct 2021]. [aprox. 16 p.]. Disponible en: <https://themedicalbiochemistrypage.org/es/nucleotide-metabolism-sp.php#purine>
 17. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention and management of acute kidney injury. In: Yu ASL, Chertow GM, Luyckx VA, Marsden PA, Skorecki K, Taal MW, eds. *Brenner and Rector's The Kidney*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2020:chap 29.
 18. Office for National Statistics (ONS). The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications. URL: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>. Fecha última consulta: 30.04.2021.



19. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: an overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis* 2020; 7: ofaa509.
20. Dalbeth N. Clinical features and treatment of gout. In: Firestein GS, Budd RC, Gabriel SE, Kozlowski GA, McInnes IB, O'Dell JR, eds. *Firestein & Kelley's Textbook of Rheumatology*. 11th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2021:chap 101.
21. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J Rehab Med* 2020; 52: jrm00063.
22. Y. Brodov, S. Behar, V. Boyko, P. Chouraqui. Effect of the metabolic syndrome and hyperuricemia on outcome in patients with coronary artery disease (from the Bezafibrate Infarction Prevention Study). *Am J Cardiol.*, 106 (2020), pp. 17-20
23. Bobridge KS, Haines GL, Mori TA, Beilin LJ, Oddy WH, Sherriff J, et al. Dietary fructose in relation to blood pressure and serum uric acid in adolescent boys and girls. *J Hum Hypertens*. 2021;27(4):217-24.
24. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2021; 93: 1013-22.
25. Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A, et al. Writing committee for the COMEBAC Study Group. Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA* 2021; 325: 1525-34.
26. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term health consequences of COVID-19. *JAMA* 2020; 324: 1723-4.
27. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* 2021; 27: 89-95.
28. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021 Jan 8. [Epub ahead of print].



Anexo 1. Consentimiento informado.

Estimado Sr(a)

Usted ha sido escogido(a) para participar en una investigación donde vamos a seguirlo por un año, para determinar la relación que puede existir entre la Covid-19 y los niveles de ácido úrico que usted tiene en sangre.

Vamos a necesitar de usted una evaluación trimestral durante un año y que podamos hacerle la dosificación del ácido úrico en sangre, esto no entraña ningún riesgo adicional a su salud y usted puede decidir participar o no, puede abandonar este estudio si así lo desea.

Muchas gracias

Firma de aceptación: _____

Fraternalmente

Dra. Mailen Mariela Labrada Cruz
Investigadora principal.

Anexo 2. Planilla de recolección de datos

Paciente: _____

Edad: _____ Sexo: Masculino () Femenino ()

Procedencia: Urbana () Rural () Color de la piel: Blanco () Mestizo () Negro ()

Fecha de ingreso en zona roja: _____ Fecha de egreso: _____

Estado: Grave ventilado () Grave no ventilado () De cuidado ()

Manifestaciones clínicas:

Respiratorias: _____, _____, _____

Neurológicas: _____, _____, _____

Osteomioarticulares: _____, _____, _____

Otras: _____, _____, _____



Valores de ácido úrico:

Sangre:

Inicial_____ 1 mes_____ 3 meses: _____6 meses_____9meses_____12meses_____

Desarrolló

Gota: Si () No () Explicar:

Litiasis renal: Si () No () Explicar:

Diabetes Mellitus tipo 2: Si () No () Explicar:

Otras enfermedades:

Observaciones:

Los autores certifican la autenticidad de la autoría declarada, así como la originalidad del texto.