



COVID prolongado, el reto que nos pisa los talones

Publicado por: Mirador Salud Fecha: 13 septiembre, 2022 En: Salud Pública Sin Comentarios

Desde su aparición en Wuhan, China, la covid-19 se ha extendido mundialmente con un profundo efecto en la vida y la salud de **todas** las personas. De hecho, la Organización Mundial de las Salud (OMS) ha registrado más de 600 millones de casos confirmados de covid-19 en todo el mundo, y 6,5 millones de muertes para finales de agosto 2022.

Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC por sus siglas en inglés) propusieron una clasificación de tres estadios en la historia natural de la infección por SARS-CoV-2 a saber: aguda, hiperinflamatoria y covid residual.

La fase **aguda** caracterizada por replicación viral y manifestaciones respiratorias predominantes (tos, disnea, etc.), aunque eventualmente incluye manifestaciones digestivas (diarrea, náuseas y vómitos), además de fiebre y dolor de cabeza. Muchos pacientes se recuperan de esta etapa. Algunos progresan a la fase **hiper-inflamatoria** a las dos semanas de manifestarse la enfermedad. Esto coincide con la emergencia de una respuesta inmune y de anticuerpos, asociada a una tormenta de citoquinas, que se traduce en empeoramiento clínico. Hay neumonía bilateral, trastornos de la coagulación y daño en órganos y sistemas como el corazón, el riñón y el cerebro. Los pacientes que arriban a esta fase requieren hospitalización y pueden llegar a necesitar traslado a unidades de cuidados intensivos. Una tercera fase se ha descrito más recientemente y agrupa complicaciones tardías y un cuadro residual conocido como **síndrome post-covid** tras un mes de padecer la infección aguda o **long-covid**.

Es decir, que además de la realidad del incommensurable impacto de covid-19 a nivel mundial, los síntomas del *long-covid* podrían tener un efecto devastador, adicional, muy difícil de evaluar *a priori*. De hecho, y sobre la base de esta condición emergente, el Instituto Nacional de Salud y cuidados de Excelencia de Gran Bretaña (NICE por sus siglas en inglés) publicó una guía sobre los efectos a largo plazo de covid-19 .

De hecho, hoy en día se distingue entre el *long-covid* como el término que incluye al covid-19 sintomático en curso y sus secuelas hasta 4 a 12 semanas después de la infección, mientras el síndrome post-covid (PCC) se refiere a los signos y síntomas que se desarrollan durante o después de la enfermedad de covid-19 y que continúan más allá de las 12 semanas después de la infección. Lo más paradigmático del PCC es que su sintomatología y efectos no pueden explicarse con un diagnóstico alternativo al de covid-19 .

A medida que crece el número de casos y sobrevivientes de covid-19, la carga de PCC también aumenta. La comprensión de la epidemiología y los factores asociados al PCC es por ello fundamental en nuestro paso desde la fase aguda de la pandemia a una a más largo plazo. Por ello, en esta publicación reflexionaremos sobre el PCC.

El denominado covid prolongado captó la atención del personal médico y público en general luego de una referencia publicada el 5 de mayo de 2020 en BMJOpinion, en la cual un profesor de enfermedades infecciosas compartió su experiencia de siete semanas en una «montaña rusa de mala salud» después del covid-19. El término, acuñado en ese momento se popularizó en Twitter al comenzar a etiquetarse como #LongCovid. Un creciente número de artículos arbitrados abordan este síndrome poscovid (PCC), el cual es ahora un término reconocido en la literatura científica.

El PCC puede afectar a todo el espectro de personas que han sufrido covid-19, desde aquellas con enfermedad aguda muy leve hasta las formas más graves. Los factores de riesgo asociados a la enfermedad grave, y potencial ingreso hospitalario e incluso riesgo de muerte, están bien definidos. Recomiendo la lectura del artículo publicado por Crook y colaboradores para una revisión exhaustiva de esos factores de riesgo, así como de los mecanismos involucrados en la patología de la condición y su potencial manejo terapéutico.

Es de hacer notar que los factores de riesgo para desarrollar PCC, también mencionados en el artículo, son menos fáciles de identificar. Está claro que las complicaciones asociadas al PCC ocurren debido a que el daño producido por la infección por SARS-CoV-2 no sólo se limita a los pulmones, sino que puede afectar el corazón (miocarditis), los vasos sanguíneos (embolias), los riñones (fracaso renal), el sistema nervioso (neuropatías, ictus, etc.) y el hígado (hepatitis), entre otros. De igual forma, algunos pacientes con neumonía bilateral grave se recuperan, pero persiste una significativa fibrosis pulmonar residual.

Al menos dos situaciones pueden explicar esta patología post-coronavirus :

1. Estancias prolongadas en cuidados intensivos, con ventilación mecánica y yacer en cama varias semanas, con la consecuente atrofia muscular por poca movilización.
2. Daño permanente en los órganos afectados por la infección aguda. Fibrosis pulmonar tras neumonías graves, o insuficiencia cardíaca secundaria a miocarditis o embolismos pulmonares son dos buenos ejemplos de ello.

La persistencia de la replicación viral por largos períodos podría considerarse una tercera vía, mas no hay data concluyente.

Cerca de un 5 % de los pacientes que padecen covid-19 refieren persistencia de síntomas meses después de la curación, con manifestaciones clínicas frecuentes como fatiga, disnea, tos, alteraciones del olor y del gusto, dolores articulares y musculares entre otros.

Adicionalmente los pacientes manifiestan trastornos del sueño, pérdida de memoria, desorientación, dificultad de concentración, cansancio, depresión, cefalea, palpitaciones, alopecia y febrícula o fiebre intermitente. Con frecuencia los pacientes se refieren a este hecho como “un envejecimiento acelerado”. Vemos entonces que al igual que covid-19 agudo, el PCC puede involucrar múltiples órganos y sistemas.

El cuadro de fatiga post-viral de estos pacientes recuerda el síndrome de fatiga crónica, o encefalomiелitis miálgica, una entidad mal definida para un conjunto heterogéneo de pacientes que refieren fatiga intensa o extenuante, a menudo luego de padecer una infección viral. En el caso del covid-19, esto puede estar influenciado por la variante infectante y la percepción personal de la dolencia.

Los trastornos graves del sueño parecen estar íntimamente asociados con el PCC, o al menos disturbios moderados del sueño. De hecho, la Dra. Cinthya Pena Orbea, especialista del sueño en la Clínica Cleveland nos dice que “Las dificultades para dormir son síntomas prevalentes y debilitantes en pacientes con secuelas de covid-19”; el estudio realizado por ellos sugiere además que la prevalencia de trastornos del sueño de moderados a graves es alta y que la raza negra confiere mayores probabilidades de sufrir trastornos del sueño de moderados a graves. Esto pone de relieve lo fundamental de comprender mejor los determinantes específicos de raza y estados de ansiedad, con el fin de desarrollar intervenciones adecuadas contra el PCC.

Las manifestaciones clínicas sistémicas y entre ellas, las neurológicas y psiquiátricas tardías, hasta un año del inicio de la enfermedad ha sido explorado en una serie de estudios realizados con veteranos por el grupo de Al-Aly en el cual concluyen luego de seguimiento del proceso por más de seis meses, que prácticamente cada órgano es afectado por el síndrome, incluyendo un aumento en el riesgo de desórdenes mentales

Finalmente, un estudio de cohortes retrospectivos muy reciente, a dos años de comenzar las manifestaciones de los efectos psiquiátricos luego mostró que la mayor incidencia de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad fue transitoria, sin un exceso general de estos diagnósticos en comparación con otras infecciones respiratorias. Por el contrario, el mayor riesgo de trastorno psicótico, déficit cognitivo, demencia y epilepsia o convulsiones persistió durante el tratamiento. Los niños parecen tener un perfil de riesgo psiquiátrico más benigno que los adultos y los adultos mayores. Finalmente, los resultados neurológicos y psiquiátricos fueron similares durante las ondas pandémicas dominadas por las variantes delta y omicron sugiriendo que la carga sobre el sistema de salud podría permanecer incluso con variantes menos graves en otros aspectos.

Es interesante mencionar un estudio muy reciente -que mediante inteligencia artificial y *machine learning*- logró coleccionar datos de muchos pacientes en los cuales se manifestaba el PCC con un 94% de seguridad. Los resultados indican de forma contundente que el cortisol parece ser un factor determinante que dispara el PCC. Más aun, los datos sugieren un desbalance o disfunción en el eje hipotálamo-hipofisis-glándula adrenal. Bajos niveles de cortisol se han asociado a los síndromes de fatiga crónica. Este estudio refuerza su potencial importancia como disparador de PCC. Si el eje hipotálamo-hipofisis-glándula adrenal estuviera funcionando adecuadamente, la respuesta al stress producido por el covid-19 se traduciría en un aumento de los niveles hormonales de ACTH (en la glándula pituitaria) con la consecuente respuesta final de aumento del cortisol liberado en la glándula adrenal. Mas no parece ser el caso y los síntomas de covid prolongado pueden asociarse entonces fácilmente a los bajos niveles de cortisol. Las causas del desbalance funcional no están claras y se debate aun si lo observado es causa o consecuencia del desbalance hormonal y si el mismo es primario o secundario. Lo que parece estar claro es que estos resultados

podrían explicar el éxito del uso de la dexametasona (un análogo sintético de los glucocorticoides como el cortisol) en esta enfermedad, y cómo ellos podrían representar un arma de doble filo en el tratamiento del covid-19, especialmente al ser administrados por un largo tiempo. Su uso prolongado además enmascararía el origen del desbalance que se observa en los pacientes con PCC.

¿Dada esta situación, cuál debería ser entonces la estrategia de tratamiento para el PCC?

Dos instancias, la Organización Mundial de la Salud (OMS) y el *Long Covid Forum Group* (LCFG) están de acuerdo en que, debido a lo evasivo de estas patologías, las prioridades de investigación asociadas deben incluir mejorar la caracterización clínica de las mismas e investigación exhaustiva en el desarrollo de tratamientos adecuados. El primer punto es fundamental para comprender la patología y de esta forma buscar opciones de tratamiento adecuadas a esa patogenia. De hecho, hay preguntas sin responder como por qué ciertos fenotipos del síndrome surgen en diferentes individuos; qué asociación existe entre estos factores constituye una pieza importante del rompecabezas. Incluso se ha identificado que los pacientes con PCC podrían clasificarse en al menos cuatro síndromes diferentes. Desarrollar las habilidades necesarias para reconocer a los pacientes que pertenecen a cada subgrupo de PCC y comprender la fisiopatología subyacente es entonces fundamental para decidir el tratamiento que recibe cada grupo.

De hecho, a esta fecha varias pautas a nivel mundial se centran en el tratamiento y manejo de PCC, o han incluido recomendaciones adecuadas para esta patología en sus pautas generales de tratamiento y en enero de 2021, la OMS actualizó su guía covid-19 anexando un nuevo capítulo centrado en el cuidado de los pacientes post covid-19. Lamentablemente a esta fecha las pautas del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH por sus siglas en inglés) y de los CDC refieren poca orientación sobre el manejo del PCC. Por otra parte, el esfuerzo de investigación RECOVER-NIH con montos billonarios para realizar investigación relativa al PCC en USA ha sido muy lento en ensayar medicamentos. Esta situación debería ser rápidamente corregida con ensayos a gran escala; sin embargo, aún faltan por concluir los ensayos pilotos.

Otros ensayos están siendo llevados a cabo y es importante mencionar esas iniciativas.

Por ejemplo, múltiples medicamentos y estrategias que han sido examinados para ser reutilizados en casos de covid prolongado. Recomiendo la lectura del artículo de Crook y colaboradores para una revisión exhaustiva del tema .

Existen estudios que exploran la eficacia por ejemplo del oxígeno hiperbárico (NCT04842448), el montelukast (NCT04695704), y deupirfenidona (NCT04652518) para tratar afecciones respiratorias en PCC. Igualmente se está explorando el beneficio de ejercicios de respiración y canto y su utilidad en la mejoría de las anomalías respiratorias involucradas en pacientes con PCC (NCT04810065), así como ensayos para evaluar la efectividad de programas de ejercicio de 8 semanas en pacientes con PCC y fatiga (NCT04841759). Esperamos con gran expectativa los resultados de estos ensayos.

Como una de las problemáticas más complejas del PCC tiene que ver con las afecciones cognitivas asociadas, se han comenzado investigaciones para evaluar los efectos del ribósido de nicotinamida, como suplemento dietético (NCT04809974, NCT04604704) con la expectativa de que la molécula reduzca los síntomas cognitivos y la fatiga al modular la respuesta proinflamatoria. Aún estamos a la expectativa de los resultados que estos ensayos puedan arrojar.

Se sugiere que el coronavirus podría persistir en el cuerpo. De hecho, Mehandru y su equipo describieron la presencia de ácidos nucleicos virales y proteínas en tejido gastrointestinal recolectado de personas que habían sido diagnosticadas con covid-19 unos cuatro meses antes. A partir de este hallazgo, Bhatt y sus colegas descubrieron que algunas personas continuaban eliminando ARN viral en sus heces siete meses después de una infección inicial leve o moderada por SARS-CoV-2, mucho después de que sus síntomas respiratorios hubieran desaparecido. Más aun, publicaciones recientes sugieren que fragmentos de SARS-CoV-2 pueden permanecer en el intestino durante meses después de una infección inicial. Los hallazgos se suman a un creciente grupo de evidencias que respaldan la hipótesis de que fragmentos persistentes de virus (denominados coronavirus «fantasmas» por Bhatt) podrían contribuir a la misteriosa condición llamada PCC. Aunque el vínculo certero entre estos fragmentos virales persistentes y PCC necesita más datos contundentes, se está llevando a cabo un ensayo clínico que evalúa la eficacia de un suplemento probiótico para normalizar la composición del microbioma intestinal y reducir la inflamación en pacientes con PCC (NCT04813718). Estos datos sugieren que la comprensión de las secuelas a largo plazo de la infección por covid-19 en el tracto gastrointestinal son fundamentales para la comprensión de esta patología.

Los investigadores también han estudiado las células B de memoria de los pacientes, actores fundamentales del sistema inmunológico. Los datos sugieren que aun seis meses después de la infección inicial, las células inmunitarias respondían de forma intensa a las moléculas producidas por el SARS-CoV-2, indicando la participación activa de anticuerpos producidos por las células B. De hecho, se sugiere que tratamientos potenciales podrían incluir moléculas que supriman la intensa respuesta inflamatoria que se observa en el covid-19.

Leronlimab es un anticuerpo monoclonal que bloquea la función de CCL-5. Se ha demostrado que es eficaz y seguro en el VIH213 y reduce los niveles plasmáticos de interleucina-6 en covid-19. Se están realizando ensayos clínicos para evaluar la eficacia de leronlimab post-covid-19 (NCT04343651, NCT04347239, NCT04678830). Otro tratamiento

con anticuerpos, tocilizumab (Actemra), bloquea los receptores de interleucina-6 y ha demostrado eficacia en un pequeño ensayo de pacientes con covid-19. Finalmente, aunque las dudas persisten, la función antioxidante y antiinflamatoria de la melatonina (25, 26) podría ser útil en el tratamiento del PCC y la eficacia de los tratamientos adyuvantes, como los adaptógenos, en el tratamiento del PCC constituyen un elemento también a considerar (NCT04795557).

Finalmente, se está explorando la asociación entre los tratamientos administrados durante la fase aguda de covid-19 y su vínculo con la reducción del riesgo de experimentar síntomas meses después. "Es una necesidad de salud urgente y apremiante en la que las personas deben comenzar a concentrarse", dice la especialista en cuidados intensivos Charlotte Summers de la Universidad de Cambridge, Reino Unido.

¿Qué tan frecuente es el PCC? ¿Y cómo afecta la vacunación o la reinfección o la última variante del SARS-CoV-2 al riesgo de desarrollar la enfermedad?

Se dice que las vacunas son la mejor manera de prevenir el PCC. De hecho, existen estudios que sugieren que, entre participantes con doble vacunación, aquellos que tenían covid-19 posiblemente causada por la variante Omicron BA.1 tenían aproximadamente un 50% menos de probabilidades de desarrollar PCC que aquellos participantes cuyas infecciones probablemente fueron causadas por la variante Delta. Sin embargo, otros estudios sugieren que la vacunación contra el SARS-CoV-2 no está asociada con la aparición de síntomas post-COVID-19 más de 1 año después de la infección aguda y que la persistencia de la respuesta de título serológico alto inducida por la infección natural, pero no por la vacunación, puede desempeñar un papel en la larga duración de la covid-19.

Por otro lado, el epidemiólogo Ziyad Al-Aly, y sus colegas del Sistema de Salud VA St. Louis en Missouri, usando data del Departamento de Asuntos de Veteranos de Estados Unidos, han asumido el reto de estudiar el PCC. El equipo encontró que la vacunación previa reduce el riesgo de desarrollar PCC después de la infección en aproximadamente un 15%, dato que es sustancialmente menor que la estimación previamente mencionada. El estudio incluyó registros de más de 13 millones de personas, 90 % hombres, veteranos e indica que aún quedan 1,3 millones de datos de mujeres en el análisis, lo cual podría balancear un poco la data.

La conclusión general a la que debemos llegar sería que el estudio de una condición tan compleja como el PCC necesita una población lo suficientemente grande como para reflejar el rango de los síntomas y el posible impacto de características como la edad, sexo, etnia, sumado a la gravedad de la infección aguda previa por SARS-CoV-2.

En cuanto a las variantes, un estudio realizado en Gran Bretaña ha informado sobre el riesgo prolongado de covid asociado con la infección por la variante ómicron. Fue un estudio prospectivo que incluyó una amplia gama de síntomas y encontró una reducción en la probabilidad de *long covid* con la variante omicron frente a la variante delta, acorde con la edad y el tiempo transcurrido desde la vacunación. Sus datos son consistentes con los de la Oficina Nacional de Estadísticas del Reino Unido y sus conclusiones sugieren que el número absoluto de personas que experimentan PCC en un momento dado es función de la forma y la amplitud de la curva pandémica. Adicionalmente, listan como limitaciones del estudio hechos como que (a) los datos son auto-informados, (b) puede haber ausencia de pruebas directas de variantes infecciosas, ya que las mismas están asumidas a partir de datos nacionales, (c) los valores de la duración de la enfermedad pueden ser poco objetivos, (d) la estimación de PCC puede diferir en personas no vacunadas, (e) no incluyeron niños en su evaluación. Finalmente mencionan que, para lograr una notificación rápida, el período de evaluación de los casos de omicron fue ligeramente más corto que para la variante delta, y no fue posible la evaluación de duraciones más largas de PCC de 12 semanas. Estas circunstancias ponen de relieve lo complejo del reto a enfrentar por los agentes de salud pública, gobiernos e investigadores para estudiar el fenómeno del PCC.

Reflexiones finales

Dado que muchas personas se han infectado y continúan estando infectadas con covid-19, las implicaciones a largo plazo de sus secuelas son cada vez más preocupantes. Ciertamente uno de los retos para obtener información concluyente es cómo definir el síndrome, los tipos de resultados utilizados para estudiarlo y cómo analizar los mismos.

La definición de PCC se ha relacionado con más de 200 síntomas, cuya gravedad puede variar de inconveniente a debilitante. El síndrome puede durar meses o años y tiene una preocupante tendencia a reaparecer, a veces meses después de una aparente recuperación. El intento de consenso de la OMS publicado en 2021, no ha resultado popular entre los defensores de los pacientes o los investigadores, y los estudios continúan usando una variedad de criterios para definir la condición.

Actualmente, el PCC sigue siendo un enigma y el impacto que tendrán las nuevas variantes de covid-19 en la incidencia y la gravedad del PCC aún es una interrogante abierta. Por ello es fundamental seguir explorando el síndrome poscovid-19 y aprendiendo de él.

Se requiere comprender la patogenia, los factores de riesgo, los síntomas y los métodos de tratamiento de PCC para reducir la tensión y la demanda de las personas con la afección y los sistemas de atención médica que se esfuerzan por apoyarlos.

Parece entonces primordial hacer ensayos epidemiológicos y estadísticos que hagan coincidir cuidadosamente los

datos demográficos de las personas infectadas con coronavirus con un grupo control no infectado -similar- a fin de poder hacer conclusiones adecuadas. Esto pone de relieve los grandes retos que asumir y los paradigmas que trascender para obtener información valdeera acerca de este síndrome tan complejo, aquí enumero unos cuantos:

1. Se confunde fácilmente tamaño del estudio con su calidad y validez.
2. Los estudios que se basan en registros de salud electrónicos pueden verse empañados por diferencias de comportamiento de los usuarios. Un ejemplo, comparar información de alguien que busca atención médica con alguien que no lo hace podría influenciar la probabilidad de informar síntomas de PCC.
3. Los registros médicos y las agencias de seguros de salud podrían no reflejar una población demográficamente diversa especialmente en lugares donde la cobertura del seguro de salud varía mucho según la etnia o las condiciones socio económicas. Esto haría que esos datos no fueran representativos de la realidad y podría llevar a los investigadores a subestimar el número de personas con PCC porque muchas personas podrían no buscar atención médica para su condición.
4. Los síntomas se registran en los reclamos de seguro y médicos electrónicos con base en códigos que agrupan varios síntomas y condiciones, y no con códigos exclusivos. La elección de códigos para una condición dada puede variar de un médico a otro. Esto podría conducir a diferencias en si se informa covid, cómo y por cuánto tiempo.
5. Otros métodos como el autoinforme también pueden arrojar datos confusos. De hecho, los datos de la aplicación covid Symptom Study desarrollada por King's College London y la empresa de ciencia de datos ZOE, también en Londres, mostraron que la vacunación redujo a la mitad el riesgo de que las personas experimentaran un PCC 28 días o más después de una infección aguda; otros estudios arrojan número más discretos.
6. Los estudios en los que las personas informan voluntariamente sus síntomas pueden estar sesgados; siempre es más probable que participen las personas que tienen síntomas.
7. Los estudios que se basan en aplicaciones para teléfonos inteligentes podrían no capturar datos de comunidades desfavorecidas.

Sin embargo, la esperanza siempre gana. Las últimas semanas han sido muy productivas en el aumento de conocimiento del PCC . En solo una semana -agosto- aprendimos más de lo que hemos aprendido en muchos meses. Una avalancha de nuevos estudios que cubren agujeros críticos han sido publicados. Me refiero a uno muy reciente que nos habla de que PCC en niños es de baja prevalencia. El estudio tuvo controles emparejados, aunque no hubo una determinación inicial de los síntomas ni un seguimiento prospectivo. La conclusión, necesitamos más estudios en niños y adolescentes para determinar su verdadera prevalencia, pero parece ser baja y hay un gradiente aún menor en edades tempranas; esto se ha informado de manera consistente. Por otro lado, PCC en niños parece ser poco común; sin embargo, un informe reciente de los CDC sugiere que se ha evidenciado una duplicación del reporte secuela graves en los niños afectados, incluida embolia pulmonar, miocarditis o miocardiopatía, trombosis venosa, y un mayor riesgo de diabetes y daño renal.

A la luz de los objetivos de sustentabilidad y ante el anuncio en muchas partes del mundo de la inminente declaración del "fin de la pandemia" el slogan "Un mundo mejor para los niños" parece entonces cada vez más presente y luce como urgente abocarse a este tema a fin de asegurarnos de tener los adultos que requerimos para un mejor futuro.

Alicia Ponte-Sucre

Agradecimientos: a José Félix Oletta por la lectura crítica de este artículo y sus muy acertados comentarios.

Sobre la autora: Alicia Ponte-Sucre es profesora titular e investigadora, coordinadora del Laboratorio de Fisiología Molecular de la Cátedra de Fisiología del Instituto de Medicina Experimental (IME), perteneciente a la Escuela de Medicina Luis Razetti de la Facultad de Medicina de la Universidad Central de Venezuela (UCV), e investigadora visitante en la Universidad de Würzburg, Alemania (en alemán, Julius-Maximilians-Universität Würzburg). Es Miembro Correspondiente de la Academia de Ciencias Físicas, Matemáticas y Naturales (ACFIMAN). Ex-presidenta y Ex-coordinadora del Consejo Consultivo de la Asociación Cultural Humboldt. Miembro fundador y vicepresidenta de la Junta Directiva de la Fundación Universitaria Fundadiagnóstica y está incluida en: The World Who's Who of Women, 1996, 1999; International Directory of Distinguished Leadership, 1997; Woman of the Year 1997, 2000, 2008; Outstanding People of the 20th Century, 1998; International Who's Who of Professional and Business Women, 2001, 2003; Top 100 Educators, 2008, Who's Who in Science and Engineering, 2011.

Facebook

Twitter