



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Clínica Española

www.elsevier.es/rce



REVISIÓN

Más allá de la infección aguda por SARS-CoV-2: un nuevo desafío para la Medicina Interna



I. Martín-Garrido^{a,*} y F.J. Medrano-Ortega^{a,b}

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

^b Instituto de Biomedicina de Sevilla, Hospital Universitario Virgen del Rocío/CSIC/Universidad de Sevilla y CIBERESP, Sevilla, España

Recibido el 10 de mayo de 2021; aceptado el 17 de septiembre de 2021

Disponible en Internet el 18 de octubre de 2021

PALABRAS CLAVE

COVID persistente;
Síndrome COVID-19
prolongado;
Síndrome pos-COVID;
Síndrome
pos-COVID-19 agudo

Resumen La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha alcanzado proporciones de pandemia, con un número de muertes muy elevado en todo el mundo. A pesar del esfuerzo ímprobo desarrollado por la comunidad científica para abordar esta enfermedad en su fase aguda, así como en la prevención mediante la creación de vacunas en tiempo récord, aún queda otro caballo de batalla importante: comprender y tratar la persistencia de síntomas más allá de la fase aguda, el llamado «síndrome COVID-19 prolongado» o «COVID persistente». Estas manifestaciones persistentes afectan a varios órganos y sistemas y podrían depender tanto de los mecanismos patogénicos del virus como de la respuesta fisiopatológica del paciente. Un año después del inicio de esta pandemia es una necesidad urgente abordar esta situación desde un enfoque integral.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Long COVID;
Post-COVID
syndrome;
Post-acute COVID-19;
Long COVID haulers

Beyond acute SARS-CoV-2 infection: A new challenge for Internal Medicine

Abstract Infection with the new SARS-CoV-2 coronavirus has reached pandemic proportions, with a very high death toll worldwide. Despite the scientific community's strenuous efforts to address this disease in its acute phase, as well as in prevention through the development of vaccines in record time, there remains another important workhorse: understanding and treating the persistence of symptoms beyond the acute phase, the so-called protracted COVID-19 syndrome or persistent COVID. These persistent manifestations affect several organs and systems

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: isamartinga@gmail.com (I. Martín-Garrido).

and may depend on both the pathogenic mechanisms of the virus and the pathophysiological response of the patient. One year after the onset of this pandemic, there is an urgent need to address this situation from a comprehensive approach.

© 2021 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

La infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha alcanzado proporciones de pandemia, con más de 155 millones de casos confirmados y más de 3 millones de muertes en todo el mundo^{1,2}. Por ello, la comunidad científica está realizando esfuerzos sin precedentes para analizar este nuevo virus, conocer sus características biológicas, diagnosticar, tratar y prevenir la COVID-19.

Sin embargo, los estudios realizados hasta la fecha sobre el seguimiento y los efectos prolongados de la infección por SARS-CoV-2 son limitados, aunque cada vez existen más datos que sostienen que muchos pacientes con infección por SARS-CoV-2, incluso los leves o asintomáticos, pueden desarrollar tanto síntomas persistentes que condicionan su calidad de vida, como secuelas que pueden ser incapacitantes o condicionantes de su supervivencia.

El primer problema para poder realizar una aproximación adecuada es conseguir definir unos criterios uniformes para definir este cuadro clínico tan polimorfo y heterogéneo más allá de la infección aguda. En este sentido, el 18 de diciembre de 2020 el *National Institute for Health and Care Excellence* publicó una guía donde definían las etapas de la enfermedad COVID-19³. En esta guía se delimita la fase aguda de la infección desde el inicio de la misma hasta las 4 semanas de evolución. Se define como «COVID-19 sintomática continua» cuando los signos y síntomas de la enfermedad están presentes entre 4 y 12 semanas, y como «síndrome post-COVID-19» cuando los signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19 continúan durante más de 12 semanas y no se explican mediante un diagnóstico alternativo. En esta guía se utiliza la expresión «COVID prolongada» (*long COVID*) para describir los signos y síntomas que persisten o se desarrollan después de una COVID-19 aguda, incluyendo en este término tanto el síndrome post-COVID-19 como la COVID-19 sintomática continua.

En esta línea, en nuestro país, la Sociedad Española de Medicina General (SEMG) publicó los datos de su encuesta en pacientes con «COVID persistente», término acuñado por esta sociedad para referirse al complejo sintomático multiorgánico que afecta a los pacientes que han padecido la COVID-19 (con diagnóstico confirmado o sin él), y que permanecen con síntomas tras la considerada como fase aguda de la enfermedad⁴. En ella participaron 2.120 pacientes, de los cuales 1.834 presentaban síntomas compatibles con COVID persistente. En la encuesta estaban representados todos los grupos etarios. El 79% de los encuestados eran mujeres con una edad media de 43 años. Se recogieron un total de 200 síntomas que fluctuaban en el tiempo, con una media de 36

síntomas por persona. Un dato relevante de esta encuesta fue el gran impacto detectado en la calidad de vida motivado por estos síntomas persistentes, con una incapacidad notable a la hora de realizar actividades básicas de la vida diaria: aseo, trabajar fuera de casa, obligaciones familiares, etc.⁴.

Hasta la fecha, se dispone de una revisión sistemática «viva» (término que alude a que incluye un sistema de actualización para que los datos se integren de forma continua, a medida que se van generando) y un metaanálisis en los que se analizan los síntomas de la COVID-19 tras la fase aguda de la enfermedad. Ambos están en fase de prepublicación^{5,6}.

La revisión sistemática «viva» incluye estudios hasta septiembre de 2020⁵. En ella se analizaron 28 estudios: 16 estudios de cohortes, 10 estudios transversales y 2 series de casos. El análisis incluyó a 9.442 adultos con COVID-19 de 13 países diferentes. El período medio de seguimiento más largo fue de 111 días tras alta hospitalaria. Se describe una amplia gama de síntomas sistémicos, cardiopulmonares, gastrointestinales, neurológicos y psicosociales, de los cuales los más comunes fueron la disnea, la alteración del olfato y del gusto, la presencia de fatiga y la ansiedad. Los síntomas persistentes fueron descritos tanto en pacientes ingresados como en pacientes ambulatorios. Sin embargo, la calidad de la evidencia de los estudios incluidos en esta revisión es baja, con riesgo alto de sesgos y gran heterogeneidad en cuanto a la prevalencia de la enfermedad. Además, su validez externa es muy limitada, sin grupos de control y escasos datos en niños, en países en vías de desarrollo y en el ámbito de la atención primaria⁵.

En el metaanálisis realizado por Lopez-Leon et al.⁶ se incluyen 15 estudios publicados hasta el 1 de enero de 2021 con un total de 47.910 pacientes. Se detectaron 55 efectos a largo plazo. El tiempo de seguimiento de los pacientes osciló entre 14 y 110 días desde el diagnóstico de la infección. La edad osciló entre 17 y 87 años. El 80% (IC 95%: 65-92%) de los pacientes que estaban infectados con SARS-CoV-2 desarrollaron uno o más síntomas persistentes a largo plazo. Los cinco síntomas más comunes fueron: fatiga (58%), cefalea (44%), trastorno de atención (27%), caída del cabello (25%) y disnea (24%). Todos los metaanálisis específicos que se realizaron mostraron una heterogeneidad media ($n=2$) o alta ($n=13$)⁶.

Otro gran problema al que nos enfrentamos es que actualmente desconocemos por qué la recuperación completa o de un síntoma concreto se prolonga en algunas personas. Las principales secuelas observadas en otros coronavirus (SARS, MERS) son de tipo respiratorio, osteomuscular

y neuropsiquiátricas⁷. En los pacientes con COVID-19 el ingreso en la UCI a causa de un síndrome de distrés respiratorio se asocia a discapacidad funcional a largo plazo, tanto a nivel pulmonar como extrapulmonar⁸. Existen datos muy diferentes en cuanto a prevalencia de la enfermedad: algunos estudios estiman que el 20% de los pacientes presentan síntomas a las 4 semanas y el 10% a las 12 semanas⁹, y otros detectan hasta el 70% 4 meses después del inicio de la COVID-19¹⁰.

Hasta la fecha se han formulado tres teorías para explicar la patogenia de las manifestaciones de la COVID persistente: la permanencia del virus en sitios inmunológicamente privilegiados como el sistema nervioso central, la respuesta inmune aberrante y los fenómenos de autoinmunidad secundarios a la infección¹¹.

En este sentido, Gaebler et al.¹² han estudiado la evolución durante 6,2 meses de la inmunidad humoral y celular en una cohorte de 87 pacientes con infección por SARS-CoV-2 observando que los títulos de anticuerpos IgM e IgG contra el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de pico de SARS-CoV-2 disminuyen significativamente durante este período de tiempo, siendo la IgA la menos afectada. Por el contrario, el número de linfocitos B de memoria específica para RBD permanece sin cambios tras la infección. Los linfocitos B de memoria muestran un recambio clonal después de 6,2 meses y los anticuerpos que expresan tienen una mayor hipermutación somática, resistencia a las mutaciones RBD y una mayor potencia, lo que podría indicar una evolución continua de la respuesta humoral. Por otra parte, los análisis mediante inmunofluorescencia y PCR de biopsias intestinales obtenidas de individuos asintomáticos a los 4 meses del inicio de la infección revelaron la persistencia de fragmentos de ácidos nucleicos del virus SARS-CoV-2 y la presencia de inmunorreactividad en el intestino delgado en 7 de 14 individuos, lo que podría condicionar una inflamación crónica responsable de los síntomas a largo plazo.

En un reciente trabajo en fase de prepublicación, en el que se ha empleado una técnica de alto rendimiento (*Rapid Extracellular Antigen Profiling*) para identificar autoanticuerpos frente a 2.770 proteínas de secreción o extracelulares en una cohorte de 194 pacientes con infección por SARS-CoV-2 y un grupo control de trabajadores sanitarios sanos, se pudo evidenciar un drástico incremento de reactividades autoinmunes en los sujetos infectados, sobre todo frente a proteínas inmunomoduladoras, incluyendo citocinas, quimiocinas, componentes del complemento y proteínas de superficie celular¹³.

En un modelo murino de infección por SARS-CoV-2 se observa que autoanticuerpos equivalentes alteran la respuesta inmune y deterioran el control virológico, inhibiendo las señales de inmunorreceptores y modificando la distribución de las células inmunes periféricas, lo que exacerba la gravedad de la enfermedad. El análisis de esos autoanticuerpos dirigidos contra antígenos tisulares muestra su relación con características clínicas específicas y con la gravedad de la enfermedad¹³. Muchos de estos antígenos celulares se encuentran en tejidos y órganos específicamente afectados en pacientes con COVID persistente, pero su posible relación con este cuadro aún no se ha estudiado.

Otro de los retos al que nos enfrentamos es el manejo terapéutico de los pacientes con sintomatología persistente,

que hasta la fecha está siendo de tipo sintomático y con escasos resultados satisfactorios. En la base de datos de la *National Library of Medicine* hay actualmente registrados 58 ensayos clínicos con diferentes aproximaciones para tratar este proceso clínico. Uno de ellos, Esperanza COVID, está liderado desde nuestro país con montelukast; otros están enfocados en terapias con naltrexona/suplemento alimenticios con NAD+, o fármacos ya utilizados en pacientes con síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica (SFC/EM); otro con deupirfenidona (LYT-100), con leronlimab, anticuerpo monoclonal frente al receptor celular CCR5, con terapia basada en ejercicio físico o terapia psicológica, así como antivirales, como remdesivir o favipiravir.

Al formular la respuesta del sistema de salud a la pandemia de COVID-19 debemos contemplar el verdadero coste de las consecuencias crónicas de la infección por SARS-CoV-2 y se deben diseñar estrategias para brindar atención integral a quienes padecen estas secuelas. Por ello, la prestigiosa revista *Nature Medicine* lanzaba en diciembre de 2020 un nuevo desafío a la comunidad científica: abordar y dar soluciones al síndrome COVID persistente¹⁴. El cuidado de los pacientes con COVID persistente podría requerir la participación de múltiples especialistas, lo que puede resultar una pesadilla logística para el paciente que busca diagnóstico y tratamiento. Por tanto, se necesita un enfoque más integrado para aliviar la carga que pesa sobre el paciente y mejorar su atención. En esta línea, están surgiendo unidades multidisciplinarias para la atención de pacientes con COVID prolongada, como las que ya existen en los hospitales Mount Sinai de Nueva York y Penn-Presbyterian de Pensilvania, entre otros, y las clínicas creadas en el Reino Unido.

En este sentido, en España también se han creado consultas o unidades monográficas de atención a pacientes con COVID persistente y se han elaborado diferentes documentos de consenso y acuerdos de colaboración interdisciplinaria, como el «Proyecto MARCO-19 para la atención a las personas con COVID persistente», impulsado por la SEMG y en el que participan 27 sociedades científicas¹⁵⁻¹⁸.

La complejidad de las secuelas post-COVID-19 desborda las competencias específicas de las diferentes especialidades médicas, por lo que, atendiendo a los diferentes documentos de consenso, estas unidades monográficas deberían contar con especialistas en medicina interna, neumología, neurología, salud mental y rehabilitación, así como con el apoyo de enfermería, especialmente implicada en la gestión de casos, en estrecho contacto con los profesionales de atención primaria y otros especialistas y contando con la colaboración de investigadores básicos en el ámbito de la virología, la genética y la inmunología.

Los objetivos fundamentales de estas unidades serían: definir el espectro clínico, la patogénesis, la fisiopatología y la historia natural de esta enfermedad, descartar en los pacientes con sospecha de COVID persistente la presencia de otros procesos no relacionadas con esta infección, evaluar su afectación funcional, identificar grupos de pacientes con características y necesidades específicas para programar intervenciones concretas y evaluar la eficacia y la seguridad de intervenciones concretas o tratamientos en ensayos clínicos controlados.

Existe una clara necesidad de realizar estudios de cohortes prospectivos, controlados, incluyendo diferentes

poblaciones y entornos de riesgo, por lo que es necesario recopilar datos de forma estandarizada en plataformas nacionales e internacionales para obtener todo el rendimiento científico posible al trabajo que se está realizando.

La Medicina Interna no puede estar ajena a estas iniciativas, teniendo en cuenta el papel protagonista que ha desempeñado para afrontar desde el primer momento la pandemia en España, como se refleja en el registro de pacientes COVID-19 de la Sociedad Española de Medicina Interna, uno de los mayores del mundo, que recoge ya datos de más de 18.000 pacientes¹⁹.

La Medicina Interna, por su visión integral y por la formación holística de sus especialistas, que les ha permitido adaptarse y dar respuesta a los diferentes desafíos y crisis que se han sucedido en los últimos años²⁰, se sitúa en una posición estratégica para asumir el reto de crear y coordinar unidades multidisciplinarias para el control de pacientes con síntomas persistentes tras la infección SARS-CoV-2. Por otra parte, más allá de la sintomatología de la COVID persistente, no podemos olvidar las secuelas tanto físicas como psicológicas o psiquiátricas que los sujetos que han superado las formas graves de COVID-19 puedan presentar y que actualmente son del todo desconocidas, así como la repercusión que la infección por SARS-CoV-2 pueda tener en la evolución de enfermedades crónicas tan frecuentes como la cardiopatía isquémica, la EPOC o la diabetes mellitus. En este escenario, el papel de la Medicina Interna es de nuevo fundamental en la era post-COVID-19.

Bibliografía

- Ritchie H, Ortiz-Ospina E, Beltekian D, Mathieu E, Hasell J, Macdonald B, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19), OurWorldInData.org [consultado 8 May 2021]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/coronavirus>.
- World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard [consultado 8 May 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.
- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: Managing the long-term effects of COVID-19. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-long-term-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>.
- Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. COVID-19 persistente. Encuesta [consultado 30 Abr 2021]. Disponible en: https://www.semg.es/images/2020/Noticias/20201111_Resultados_Encuesta_COVID_Persistente.pdf.
- Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens D, Hastie C, et al. Characterising long-term COVID-19: A rapid living systematic review. medRxiv preprint [consultado 8 May 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.12.08.20246025>.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda E, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. medRxiv [consultado 8 May 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>.
- Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. BMC Neurol. 2011;11:37, <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>.
- Herridge MS, Cheung AM, Tansey CM, Matte-Martyn A, Diaz-Granados N, Al-Saidi F, et al., Canadian Critical Care Trials Group. One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2003 Feb 20;348:683-93. doi: 10.1056/NEJMoa022450.
- Office for National Statistics, United Kingdom. The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications [consultado 8 May 2021]. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/the-prevalence-of-long-covid-symptoms-and-covid-19-complications>.
- Dennis A, Wamil M, Kapur S, Alberts J, Badley A, Decker GA, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. medRxiv. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>.
- British Society for Immunology. Long-term immunological health consequences of COVID-19, 2021 [consultado 8 May 2021]. Disponible en: https://www.immunology.org/sites/default/files/BSI_Briefing_Note_August_2020_FINAL.pdf.
- Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Finkin S, Tokuyama M, Cho A, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. Nature. 2021;591:639–44, <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-021-03207-w>.
- Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck J D, Liu F, et al. Diverse Functional Autoantibodies in patients with COVID-19. medRxiv. Disponible en: <https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20247205>.
- Meeting the challenge of long COVID. Nat Med. 2020;26:1803. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01177-6>.
- Barquilla-García A, del Corral E, Díaz-Pedroche C, Lumbreras-Bermejo C, Martín-Sánchez V, Moran-Bayón A, et al. Protocolo para la continuidad asistencial del paciente con diagnóstico de COVID-19. Disponible en: <https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/776.pdf>.
- Sociedad Española de directivos de la salud. Documento para la atención integral al paciente post-COVID. Disponible en: <https://sedisa.net/wp-content/uploads/2020/10/DocumentoAtencionIntegralPost-Covid.pdf>.
- Guía clínica para la atención al paciente Long COVID/COVID persistente. Disponible en: https://www.semg.es/images/2021/Documentos/GUIA.CLINICA.COVID.Persistent.20210501_version_final.pdf.
- Sisó-Almirall A. Manifestaciones persistentes de la COVID-19. Guía de Práctica Clínica. Societat Catalana de Medicina Familiar i Comunitària (CAMFiC). ISBN: 978-84-121938-5-5.
- Sociedad Española de Medicina Interna. Registro SEMI COVID-19. Disponible en: <https://www.fesemi.org/investigacion/proyectos/registro-semi-covid-19>.
- Bianchi-Llave JL, Martín-Escalante MD, Calderón-Sandubete EJ. La Medicina Interna ante las crisis sanitarias. Actual Med. 2020;105:135–6.