

MESA IV. COVID-19 persistente

Moderadores: **Gemma Lledó.** Internista. Servicio de enfermedades autoinmunes. Hospital Clínic. Barcelona..

Josep Basora. Medicina de Familia. Vicepresidente de CAMFYC- Director IDIAP Jordi Gol i Gorina. Professor associat URV. Barcelona.

Long-COVID en población general

Gemma Torrell

Médico de Familia. CAP Les Indianes (ICS). Montcada i Reixac. Barcelona.

Correspondencia:

Gemma Torrell

E-mail: gemmatorrell@gmail.com

Hace ya tres años desde que la O.M.S. declaró la pandemia por SARS-CoV-2. Si bien hemos dejado atrás la gravedad de la fase aguda de la COVID-19, continúa habiendo casi unos 65 millones de personas en todo el mundo que todavía presentan síntomas persistentes (o *Long COVID*)¹.

El desconocimiento de la condición entre los profesionales, la falta de organización de los servicios para proveer de una mejor atención para estas personas y la infrafinanciación de la investigación continúan siendo aspectos que mejorar y que los grupos de personas afectadas reclaman en todo el mundo.

Aunque no tenemos respuesta a todas las preguntas que subyacen esta condición, se ha avanzado en el estudio de las mismas.

¿Cuánta gente hay afectada?

Estudios realizados en UK a través de la *Office for National Statistics* (ONS) y en los Países Bajos indican que la prevalencia estimada de COVID persistente se encuentra entre el 10-20% de la población infectada por SARS-CoV-2^{2,3}. De esta forma, calculan que unos 65 millones de personas en todo el mundo podrían presentar síntomas persistentes (basándose en la existencia de unos 651 millones de casos de COVID-19 documentados en el mundo).

La incidencia estimada de síntomas persistentes en personas que no fueron hospitalizadas podría ser de 10-30%, de un 50-70% en aquellas personas que fueron hospitalizadas y entre un 10 y un 12% de las personas vacunadas¹.

A nivel estatal se podrían obtener datos de prevalencia a través del registro del diagnóstico en los programas informáticos de la atención primaria, es decir, a través de la base de datos de atención primaria en las diferentes CC.AA. Si bien no disponemos de estos datos a nivel nacional, sí disponemos de datos de registro del código U09.9 en Catalunya. A fecha de 19 de noviembre de 2022, según el número de registros extraídos de la historia clínica informatizada (e-CAP) de los *Sistemes d'Informació dels Serveis d'Atenció Primària* (SISAP) era de 13.437 personas⁴. Se trata de una información parcial (proveniente solo de aquellas personas que han visitado a un médico y que este les ha identificado como COVID persistente) e inferior a la esperada según los datos estimados disponibles (de casi 2.670.726 personas infectadas en Catalunya, el 10% correspondería a unas 267.000 personas⁵).

Probablemente se requiera de la complementariedad de datos reportados por las personas que contrajeron COVID-19 a nivel de encuestas poblacionales junto con los datos que puedan recogerse de los registros de la atención primaria.

¿Qué mecanismos fisiopatológicos están implicados?

Las principales líneas de investigación se centran en: la desregulación inmunológica (con o sin reactivación de otros virus como Epstein-Barr o CMV) y la persistencia viral (virus, proteínas virales o RNA viral), la disrupción de la microbiota intestinal, la autoinmunidad y dos mecanismos secundarios como la disfunción endotelial y la formación de microcoágulos y la señal neurológica disfuncionante (en el encéfalo o en el nervio vago). Los diferentes mecanismos no son excluyentes y podrían estar presentes en una misma persona⁶.

Del conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos tras los síntomas persistentes saldrán las diferentes líneas de posibles tratamientos, desde antivirales hasta anticuerpos antimonoclonales.

¿Cuál es la presentación clínica más frecuente? ¿existe un único síndrome?

La persistencia de síntomas es independiente de la severidad de la infección inicial por SARS-CoV-2. Si bien en pacientes hospitalizados, es más frecuente en hombres, con comorbilidades, mayores de 50 años y con secuelas orgánicas secundarias a la severidad de la infección aguda (puesto que este era el perfil de las personas que desarrollaban una COVID severa), en los no hospitalizados, es más frecuente en mujeres, entre 30 y 50 años sin comorbilidades previas⁶.

Un estudio realizado con datos de España y UK, indica que las alteraciones en el olfato y en el gusto, la fatiga y la disnea, fueron más frecuentes en personas con Long COVID que en los controles, aspecto que podría ayudar a la detección de personas afectadas en la consulta⁷.

Pese a que se han descrito una gran constelación de síntomas, no todas las personas afectadas los reportan de la misma forma (con las mismas palabras) ni en los estudios se reportan de la misma forma (con las mismas palabras) por lo que los fenotipos o clústeres que se puedan derivar de ellos son heterogéneos y poco útiles en la clínica⁸⁻¹⁰.

Actualmente no existe ningún biomarcador que identifique la COVID persistente. Hay varias líneas de trabajo abiertas¹¹.

¿Qué impacto tienen las reinfecciones en la aparición de long COVID?

Un estudio indica que existe mayor riesgo de secuelas por COVID persistente en aquellas personas que tuvieron dos o tres reinfecciones pese a estar doble o triplemente vacunados¹². Otro reciente estudio observa, sin embargo, una reducción del riesgo

de persistencia de síntomas tras la reinfección comparando a los participantes con reinfección con otra cohorte de participantes que tuvieron una primera infección⁷.

Se desconoce todavía, pues, el impacto que pueden tener las reinfecciones en el desarrollo de la COVID persistente en personas que tuvieron una primera infección y se reinfectan o bien en aquellas afectadas de una COVID persistente tras una infección y se reinfectaron.

¿Y las vacunas?

Tanto el estado vacunal (y el tiempo desde la vacunación) como el tipo de variante pueden impactar en el desarrollo de COVID persistente. Un estudio de la *Office for National Statistics* en UK indica que la COVID persistente fue 48,2% menos frecuente en aquellos con doble vacunación infectados por Omicron BA.1 que en los doble vacunados infectados por Delta, pero no encontraron la misma diferencia entre los triplemente vacunados⁽¹³⁾. En aquellas personas ya afectadas por síntomas persistentes que fueron vacunadas, hay disparidad de hallazgos entre los estudios: unos indican que los síntomas mejoraron tras la vacunación, otros que empeoraron y otros que no observaron cambios.

La prevalencia de Long COVID parece disminuir con la vacunación, la inmunidad previa (en caso de reinfección) y según el tipo de variante.

¿Qué tratamientos se están ensayando?

Hay diversos ensayos en diferentes fases de realización con diferentes fármacos (experimentales o ya existentes) orientados a la mejoría sintomática (fatiga, dolor persistente, síntomas neurocognitivos o respiratorios) o bien a alguno de los posibles mecanismos fisiopatológicos. Antivirales, anticuerpos monoclonales, técnicas como la plasmaféresis, la cámara hiperbárica, cognitivos, suplementos dietéticos como adaptógenos, vitaminas o fármacos como el montelukast, ivabidina, naltrexona, ivermectina, litio, entre otros.

No se dispone de ninguna bala mágica para tratar y curar la COVID persistente por lo que por el momento en algunas personas pueden mejorar los síntomas la rehabilitación funcional y neurocognitiva, mientras que en otras no (en caso de fatiga post-ejercicio).

Dado que no existe un biomarcador, el diagnóstico lo basaremos en la narración de los síntomas que hagan las personas que atendamos, por lo que el reconocimiento basado en la narración sigue siendo vigente.

Es imprescindible tener conocimientos sobre la COVID persistente y sobre síntomas como la fatiga, los síndromes ortostáticos y

neurocognitivos para poder reconocerlos, evaluarlos y poder dar información sobre el manejo de estos, para ayudar a mejorar la calidad de vida de las personas que padecen síntomas persistentes.

¿Qué dicen las personas afectadas?

Diferentes estudios cualitativos recogen la voz de las personas afectadas en cuanto a cuestiones relacionadas con el impacto de la COVID persistente en la esfera laboral (la dificultad para la reincorporación laboral, la pérdida económica asociada, la falta de conocimiento de la enfermedad por parte de las empresas), social, familiar, la atención sanitaria recibida en el proceso de la enfermedad y las propuestas de mejora en la organización de los servicios para poder proveer de una mejor atención^{14,15}.

La pertenencia a un grupo de afectados se reporta como un reductor de la incertidumbre asociada a la enfermedad¹⁶.

Bibliografía

- Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(March):133–46.
- Office for National Statistics. Self-reported long COVID after infection with the Omicron variant in the UK - Office for National Statistics. UK Off Natl Stat [Internet]. 2022;(July):1–7. Available from: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/selfreportedlongcovidafterinfectionwiththeomicronvariant/6may2022%0Ahttps://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditions>
- Ballering A V., van Zon SKR, olde Hartman TC, Rosmalen JGM. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2022 Aug 6 [cited 2023 Apr 23];400(10350):452–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35934007/>
- Situació actual de la COVID-19 persistent a assistencials, experiències internacionals i àrees d'incertesa. 2023.
- Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Ministerio de Sanidad. Actualización no650. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 2022.
- Iwasaki A, Putrino D. Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2023 Apr 19];23(4):393–5. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1473309923000531/fulltext>
- Prieto-Alhambra D, Kostka K, Roel E, Delmestri A, Duarte-Salles T, Jödicke A. The burden of long COVID: a multinational cohort analysis of Spanish and UK data including SARS-CoV-2 infections, reinfections, and matched contemporaneous test negative controls. 2023 Mar 14 [cited 2023 Apr 19]; Available from: <https://www.researchsquare.com>
- Deer RR, Rock MA, Vasilevsky N, Carmody L, Rando H, Anzalone AJ, et al. Characterizing Long COVID: Deep Phenotype of a Complex Condition. *EBioMedicine*. 2021 Dec 1;74.
- Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, Riley S, Darzi A, Cooke G, et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community study of 606,434 people in England. *Nat Commun*. 2022 Dec 1;13(1).
- Kenny G, Mccann K, O'brien C, Savinelli S, Tinago W, Yousif O, et al. Identification of Distinct Long COVID Clinical Phenotypes Through Cluster Analysis of Self-Reported Symptoms.
- Espín E, Yang C, Shannon CP, Assadian S, He D, Tebbutt SJ. Cellular and molecular biomarkers of long COVID: a scoping review. *EBioMedicine* [Internet]. 2023 Apr 8 [cited 2023 Apr 19];91:104552. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37037165>
- Bowe B, Xie Y, Al-Ally Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med*. 2022;28(11):2398–405.
- Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, et al. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/>
- Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Primus-De Jong C, Maertens De Noordhout C, Castanares-Zapatero D, et al. Long COVID and return to work: a qualitative study. *Occup Med (Chic Ill)* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 23];1–8. Available from: <https://doi.org/10.1093/occmed/kqac119>
- Tíscar-González V, Sánchez-Gómez S, Lafuente Martínez A, Peña Serrano A, Twose López M, Díaz Alonso S, et al. Vivencias e impacto en la calidad de vida de personas con COVID persistente. *Gac Sanit*. 2023 Jan 1;37:102247.
- Russell D, Spence N J, Chase J-A D, Schwartz T, Tumminello C M, Boul-din E. Support amid uncertainty: Long COVID illness experiences and the role of online communities. *SSM Qual Res Heal* [Internet]. 2022 [cited 2023 Apr 23]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9531408/pdf/main.pdf>

Respuesta vacunal y COVID persistente

Beatriz Mothe

Servicio Enfermedades Infecciosas e Instituto de Investigación del SIDA IrsiCaixa. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Beatriz Mothe

E-mail: bmothe@irsicaixa.es

Los ensayos para medir la respuesta inmunológica a las vacunas contra la COVID-19 típicamente detectan el nivel de anticuerpos contra la proteína RBD y/o *spike* del SARS-CoV-2 así como su capacidad neutralizante contra las diferentes variantes del SARS-CoV-2. También puede medirse el nivel de células T CD4 y CD8 específicas a SARS-CoV-2, su fenotipo y su polifuncionalidad. Aunque no existen correlatos de protección definitivos, los niveles de anticuerpos y la capacidad de neutralización de estos se ha asociado con la protección frente a la adquisición de la infección por SARS-CoV-2, mientras que los niveles de células T se han asociado con la protección frente a la enfermedad grave de COVID-19, dado que son las células encargadas de reconocer y eliminar aquellas células ya infectadas, frenando así la diseminación viral.

El nivel de respuesta post-vacunal puede variar por múltiples factores, incluyendo el tipo/los tipos de vacuna administrada, la dosis, el tiempo entre dosis, el número de dosis, así como el estado inmunitario de la persona. La edad, enfermedades crónicas del sistema inmunitaria y/o el uso de fármacos inmunosupresores puede alterar la respuesta post-vacunal de forma significativa. Los estudios pivotaes de aprobación de las vacunas, aleatorizados y doble ciegos, en su mayoría han excluido participantes con enfermedades del sistema inmunitario y/o que reciben tratamientos inmunosupresores, por lo que las recomendaciones de vacunación en estos grupos han sido muy heterogéneas, empíricas y/o basadas en datos observacionales. Algunos países han recomendado regímenes de primovacunación con un mayor número de dosis de vacunas, dosis de refuerzo adicionales o pautas heterólogas para maximizar la respuesta post-vacunal en determinados grupos de riesgo. Además, mientras han estado disponibles, se ha recomendado el uso de pautas alternativas de inmunoprofilaxis pasiva con anticuerpos monoclonales en aquellos a mayor riesgo de presentar enfermedad grave por

COVID-19 y tener una respuesta post-vacunal subóptima. Sin embargo, con los datos sobre evolución del virus actual, no disponemos de anticuerpos monoclonales sensibles a las variantes más contemporáneas.

En cuanto a la condición post-COVID (PCC), COVID persistente o Long-COVID, la información sobre si las vacunas contra la COVID-19 evitan o reducen el riesgo de padecer PCC, contribuyen a presentar una PCC con sintomatología más leve o aumentan la tasa de resolución de la PCC tras una infección brecha todavía es limitada. Los ensayos de Fase 3 pivotaes de vacuna no estuvieron diseñados - ni potenciados, para demostrar la eficacia de las vacunas sobre la prevención de la PCC y, probablemente, ya no sea viable que se realicen ensayos clínicos aleatorizados con tal objetivo dadas las tasas de inmunidad híbrida actual. Sin embargo, varios estudios observacionales con datos de vida real sugieren que las vacunas contribuyen a una menor incidencia y gravedad de PCC en aquellos individuos que se han infectado tras haber sido vacunados.

De igual manera, algunos estudios preliminares o reportes de casos limitados apuntan a que las vacunas COVID-19 podrían mejorar los síntomas en aquellas personas que ya sufren PCC. Algunas de las hipótesis sobre tal posible efecto radican en a) la existencia de un reservorio viral susceptible de ser eliminado/reducido, b) una inflamación secundaria a la presencia de fragmentos virales (*'viral ghost'*) y c) respuesta de tipo autoinmune post-COVID19 como posibles mecanismos de la PCC. La respuesta post-vacunal podría contribuir a reducir el reservorio viral/fragmentos virales así como *'distraer'* a las células con capacidad autoinmune gracias a la respuesta innata generada por los adyuvantes/mRNA per se. Cabe destacar que la PCC es probablemente multifactorial y se presenta con una diversidad de síntomas enorme, por lo que el potencial efecto de las vacunas -y su durabilidad, puede ser muy heterogéneo entre pacientes con

PCC. De hecho, existen algunos reportes aislados de personas con PCC que han empeorado sus síntomas tras haberse vacunado. En este contexto, es de vital importancia generar información fehaciente mediante ensayos clínicos aleatorizados sobre el efecto de las vacunas en la mejoría de la PCC.

Bibliografía recomendada

— Report prepared by: Sean Harrison, Bethany Walters, Zalaya Simmons, Michael Cook and Rachel Clar. UKHSA COVID-19 Evidence Team, Published February 2022.

- Iwasaki A, Putrino D. Why we need a deeper understanding of the pathophysiology of long COVID. *Lancet Infect Dis* 2023 Apr.
- Daisy Massey, Diana Berrent, Athena Akrami, Gina Assaf, Hannah Davis, Karen Harris, *et al.* Change in Symptoms and Immune Response in People with Post-Acute Sequelae of SARS-Cov-2 Infection (PASC) After SARS-Cov-2 Vaccination, *medRxiv* 2021, doi: <https://doi.org/10.1101/2021.07.21.21260391>.

La experiencia de la unidad hospitalaria de COVID persistente

Lourdes Mateu

Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona.

Correspondencia:

Lourdes Mateu

E-mail: lmateu.germanstrias@gencat.cat

El COVID persistente, también conocido como condición Post-COVID-19, Long COVID o *Post-Acute Sequelae of COVID-19* (PASC), es un síndrome discapacitante que afecta al 5-15% de los pacientes que sobreviven a una infección aguda por SARS-CoV-2. Esto significa que a día de hoy más de 60 millones de personas en todo el mundo pueden estar afectadas. Incluso si las nuevas variantes y la vacunación contra el SARS-CoV-2 pueden mitigar la incidencia y la gravedad del COVID persistente, los continuos aumentos en la transmisibilidad del SARS-COV-2 y la baja efectividad de las vacunas para prevenir su transmisión, hacen prever que los casos de COVID persistente seguirán aumentando durante los próximos años. Este hecho plantea enormes desafíos sanitarios, económicos y sociopolíticos a nuestras sociedades.

El COVID persistente afecta más frecuentemente a mujeres, de una edad entre 40 y 50 años y con una infección aguda por SARS-CoV-2 leve-moderada.

Se han descritos más de 200 síntomas relacionados con el COVID persistente, que afectan a todos los órganos y sistemas, por lo que es imprescindible un abordaje multidisciplinar. La atención

de los pacientes debe estar centrada en atención primaria. Es fundamental una correcta identificación de los pacientes y una estandarización de los protocolos diagnósticos y terapéuticos con el fin de mejorar la calidad asistencial y optimizar los recursos sanitarios. La creación de grupos multidisciplinares y de circuitos asistenciales que incluyan los diferentes niveles asistenciales, primaria-hospital, es primordial para un correcto seguimiento de los pacientes y para garantizar la equidad asistencial en todo el territorio.

Respecto a la fisiopatología del COVID persistente, existen diferentes hipótesis entre las que destacan la persistencia viral, la reactivación de otros virus, la autoinmunidad, la inflamación persistente, las alteraciones en la microbiota y el daño microvascular. Existe una necesidad urgente de comprender la fisiopatología del COVID persistente, así como de identificar biomarcadores objetivos para poder diseñar terapias efectivas.

En la actualidad el tratamiento está basado en la rehabilitación, tanto motora, como respiratoria, como neurocognitiva, que sin duda mejoran la calidad de vida de las personas afectadas,

pero no son terapias curativas en la mayor parte de las ocasiones. A día de hoy no hay ninguna terapia que haya demostrado su eficacia en el tratamiento causal del COVID persistente. Cada día son más números los ensayos clínicos a nivel internacional, con diferentes fármacos que actúan sobre las distintas hipótesis causales que intentar encontrar una evidencia científica sobre el tratamiento.

Debido a las numerosas incógnitas aún abiertas en el COVID persistente, la investigación tanto clínica como básica es fundamental para intentar dar respuesta a las numerosas preguntas que persisten abiertas.

Bibliografía recomendada

- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, *et al*; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case defini-
 - tion of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus [published online ahead of print, 2021 Dec 21]. *Lancet Infect Dis*. 2021;S1473-3099(21)00703-9.
 - Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartsdman TC, Rosmalen JGM; Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet*. 2022;400(10350):452-61.
 - Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, *et al*. Prevalence and Correlates of Long COVID Symptoms Among US Adults. *JAMA Netw Open*. 2022;5(10):e2238804. Published 2022 Oct 3. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.38804
 - Peluso MJ, Deeks SG. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. *Trends Immunol*. 2022 Apr;43(4):268-70.
-