

MESA III. COVID persistente

Moderadores: **Robert Güerri.** *Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital del Mar. Barcelona.*
Antonio Moreno. *Infectólogo. Fundación de la Unidad de Investigación en Tuberculosis de Barcelona. Barcelona.*

COVID persistente ¿Qué sabemos?

Lourdes Mateu

Directora del Programa de COVID Persistente. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Hospital Germans Trias i Pujol. Barcelona.

Correspondencia:

Lourdes Mateu

E-mail: lmateu.germanstrias@gencat.cat

Desde la descripción de los primeros casos de pacientes con síntomas persistentes meses después de la infección por SARS-CoV-2, esta condición ha recibido diversos nombres, tales como *Long COVID* (traducido como COVID Persistente), *post-Covid-19 Condition*, *Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 (PASC)*, y *post-Covid-19 Syndrome*, entre otros. No fue hasta octubre de 2021 que la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió, mediante el método Delphi, lo que denomina *Post-Covid-19 Condition*: una condición que se manifiesta en pacientes que presentan síntomas tres meses después de una infección aguda por SARS-CoV-2, con una duración de más de dos meses y que no pueden ser explicados por otras causas. El término más utilizado en la actualidad es *Long COVID*, que también es preferido por los pacientes, ya que no incluye la palabra "post", la cual implica que la enfermedad ha quedado en el pasado, mientras que los pacientes continúan sintiéndose enfermos.

El COVID persistente es una enfermedad multisistémica que afecta a todos los órganos y sistemas, aunque no todos los pacientes presentan los mismos síntomas ni la misma evolución. Por esta razón, diferentes grupos de investigación han intentado clasificar a los pacientes según sus síntomas. Probablemente existan diferentes síndromes superpuestos: pacientes que presentan secuelas del daño estructural causado por la infección

aguda por SARS-CoV-2; pacientes que han experimentado un síndrome post cuidados intensivos, un síndrome bien conocido donde la infección viral no es estrictamente necesaria y que se produce debido a la ventilación mecánica, la inmovilización y el shock, recuperándose lentamente, y para quienes tres meses no son suficientes; y pacientes con COVID persistente, una nueva entidad que se manifiesta a pesar de que la infección aguda no sea grave, con una fisiopatología compleja.

La prevalencia y la incidencia de esta entidad no son del todo conocidas. En el metanálisis publicado por Chen en el 2022 se pone de manifiesto la falta de claridad sobre este tema dada la significativa heterogeneidad observada entre los diferentes estudios. La prevalencia global podría ser del 43%, siendo mayor en pacientes hospitalizados en comparación con los pacientes no hospitalizados. Sin embargo, hay muchos factores a tener en cuenta: la propia definición de la enfermedad, las diferentes variantes del virus y el estado de vacunación. La incidencia de la COVID persistente no es igual con las diferentes variantes de SARS-CoV-2; es mayor con las variantes ancestral y delta que con ómicron. Se estima que la incidencia con ómicron es de alrededor del 5%. El estado vacunal también influye, siendo menor el riesgo de desarrollar COVID persistente en aquellos pacientes con una pauta de vacunación completa. Otro factor que podría

disminuir la incidencia es el tratamiento de la infección aguda por SARS-CoV-2 con antivirales. En cuanto a los factores de riesgo asociados al desarrollo de COVID persistente, se incluyen ser mujer, factores socioeconómicos y algunas comorbilidades como la obesidad, la rinitis y las alergias.

La fisiopatología de esta entidad es compleja, pero en los últimos años se han identificado diversas alteraciones asociadas a ella. Las principales hipótesis incluyen la persistencia viral, ya sea de virus en reservorios o de partículas virales que provoquen una respuesta antigénica persistente; la inflamación tisular o sistémica; la autoinmunidad; la reactivación de otros virus latentes; alteraciones en la microbiota; y alteraciones en la microvasculatura.

El tratamiento de la COVID persistente se basa en el manejo de los síntomas y la rehabilitación. Hasta la fecha, ningún tratamiento ha demostrado ser eficaz para tratar la causa subyacente de la COVID persistente. Son necesarios ensayos clínicos bien diseñados, randomizados y con placebo debido a la falta de biomarcadores para evaluar la eficacia de los tratamientos.

A pesar de las lagunas de conocimiento existentes, el pronóstico de la COVID persistente según los diferentes estudios publicados no es favorable, con menos del 50% de los pacientes recuperados al año de seguimiento. Incluso en el estudio publicado por nuestro grupo, solo el 7,6% de los pacientes se recuperaron a los dos años de seguimiento.

La COVID persistente produce una gran discapacidad, afectando la actividad laboral de más del 50% de los pacientes. Esta condición tiene un gran impacto asociado, no solo debido a los

gastos sanitarios que requieren los pacientes, sino también por los costos relacionados con la afectación laboral.

Se estima que, a día de hoy, hay más de 65 millones de pacientes afectados por COVID persistente. Con una incidencia optimista del 5%, en 10 años habrá más de 200 millones de personas con COVID persistente en todo el mundo, una cifra comparable a la de quienes padecen enfermedad isquémica cardíaca. Estamos, por tanto, ante un problema importante de salud global y económico que los sistemas de salud deben afrontar.

Bibliografía recomendada

- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22:e102-e107.
- Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, Safarpour A, Trujillo KL, Simonson MD, *et al.* Prevalence and Correlates of Long COVID Symptoms Among US Adults. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2238804.
- Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022;226(9):1593-607. doi:10.1093/infdis/jiac136
- Mateu L, Tebe C, Loste C, Santos JR, Lladós G, López C, *et al.* Determinants of the onset and prognosis of the post-COVID-19 condition: a 2-year prospective observational cohort study. *The Lancet regional health. Europe* 2023;33:100724.
- McCorkell L, Peluso MJ. Long COVID research risks losing momentum - we need a moonshot. *Nature.* 2023;622(7983):457-460. doi:10.1038/d41586-023-03225-w

¿Puede tener una COVID persistente? El *backstage* de la atención primaria

Gemma Torrell Vallespín

Metgessa de família. CAP Les Indianes. EAP Montcada i Reixac. Institut Català de la Salut.

Correspondencia:

Gemma Torrell Vallespín

E-mail: gemmatorrell@gmail.com

Se presenta un caso clínico, del que no disponemos todavía de diagnóstico definitivo, que nos puede servir para tener presente el síndrome de COVID persistente en las consultas de atención

primaria como diagnóstico diferencial. El caso clínico corresponde a una paciente real, que ha dado su permiso para compartir los datos clínicos. Los aspectos referentes a la vida son ficticios.

Noviembre de 2021. El texto de la visita no presencial indica “petición de analítica”. Veo que a M. Carmen la conozco poco. Conozco de ella lo que aparece anotado en la historia clínica: tiene 58 años, fumadora, consta un diagnóstico de obesidad, de hipotiroidismo subclínico, un síndrome del túnel carpiano y poco más. No se visitaba desde de 2019, de donde consta una analítica con una TSH de 51.7. Reviso su historia clínica y la localizo vía telefónica para realización de una nueva analítica. En ese momento, se encuentra asintomática. La nueva analítica se realiza en febrero 2022 y muestra una TSH 64.9, T4 0.66 y T3 2.99 (en rango), con autoinmunidad positiva. En la visita presencial para dar el resultado, explica cansancio. Se inicia levotiroxina a razón de 1,6 mcg/kg/día (100 mcg/kg/día, aunque corresponderían 142 mcg/kg/día). Programo una ecografía tiroidea y un seguimiento telefónico en marzo 2022. En esa llamada explica mejoría del cansancio con el tercer comprimido de levotiroxina. Programo una nueva analítica.

Sin embargo, en abril 2022 pide una consulta urgente en la que dice, mientras traspasa el dintel de la puerta: *Las piernas y los brazos me pesan como si fueran cemento, tengo un nudo aquí – se señala la zona centro torácica- que no me deja. Con las pastillas me encontré mejor al principio, pero luego ya no.* Entra en la consulta arrastrando literalmente las piernas.

Antes de presentar estos síntomas, 10 días aproximadamente, dice que notó un incremento brusco del cansancio que ya presentaba con un dolor torácico intenso en reposo no irradiado, falta de aire a pequeños-moderados esfuerzos, sensación distérmica con un pico de 38 °C que solo duró un día, mayor irascibilidad y sensación de taquicardias en diferentes momentos del día sin relación con el esfuerzo.

Observo que respira con mayor dificultad al realizar los cambios de posición en la camilla, con sensación de trabajo respiratorio (resopla) cuando le hago levantar las piernas estando sentada contra resistencia para valorar la fuerza (que está conservada). La tensión en ese momento es de 107/79 mmHg, la SatO₂ al aire 98% y la frecuencia cardíaca de 89 ppm. La temperatura es normal. En la exploración física se ausculta un soplo sistólico panfocal que no constaba en exploraciones anteriores ni en los diagnósticos clínicos. Hay buena entrada y salida de aire en la auscultación respiratoria, sin ruidos sobreañadidos. Se realiza un electrocardiograma que no muestra alteraciones en ritmo, eje o repolarización. Dada la aparatosidad de los síntomas, la disnea, el dolor torácico y la aparición brusca, pensando en descartar condiciones como un tromboembolismo pulmonar, derivo a UCIAES del centro de referencia. Ahí, hacen una radiografía en la que no observan condensaciones, una analítica que muestra

un dímero D y un pro-BNP dentro de la normalidad, enzimas miocárdicas negativas. Hacen una PCR para SARS-COV-2 que resulta positiva. Es dada de alta a domicilio al no observar criterios de ingreso con la orientación de COVID-19.

La sigo durante las semanas posteriores, hasta la mejoría de los síntomas que sucede unas 6 semanas después, subjetivamente para la paciente y tras la exploración física para mí. M Carmen se incorpora al trabajo. Trabaja de gobernanta en un hotel que dispone de spa.

No vuelvo a contactar con la paciente hasta diciembre de 2022, cuando la llamo para el resultado del seguimiento de la TSH, que permanece algo elevada. Le propongo aumentar la dosis de levotiroxina. Programo una nueva analítica. En febrero 2023, por valores aún elevados de TSH, vuelvo a incrementar levotiroxina. No comenta ni pregunto por cómo se encuentra en relación con los síntomas de COVID-19.

A M Carmen se le administran en entre 2021 y 2023 4 dosis de vacuna para SARS-COV-2 (12/05/2021, 02/06/2021 Cominarty, 30/12/2021 Spikevax, 12/01/2023 Cominarty).

En febrero 2023 consulta por carraspera y sensación de ocupación laríngea de aparición más o menos abrupta, con afonía y disfonía de 3 semanas de evolución. Ha disminuido el consumo de tabaco de 2 paquetes al día a ½ paquete al día. Interconsultó al servicio de otorrinolaringología por ser fumadora y por la duración de la afonía/disfonía sin contexto de infección de vías altas.

¿Podría haberse tratado de una reinfección? ¿Podrían haber sido ya síntomas persistentes?

El otorrinolaringólogo la visita en abril 2023 observa un edema de Reinke polipoideo bilateral con el paso aéreo reducido y programa un TAC cérico-torácico que se realiza en mayo 2023. El TAC muestra normalidad cervical, pero signos de broncopatía (enfisema) y vidrio deslustrado en ambas bases sugestivas de neumopatía tabáquica. La paciente deja de fumar a partir de ese momento.

Viene a la consulta con su hija y su nieta. Su marido murió hace unos años. M. Carmen vive sola. Está preocupada porque el otorrino le ha propuesto una microcirugía laríngea que realizarían en junio 2023.

Se realiza la microcirugía laríngea en la fecha programada.

Dejo la consulta 6 meses por una beca. En esa ausencia la consulta está cubierta durante un mes seguido por la misma persona y después por diferentes personas dos o tres días a la semana.

Consulta en septiembre de 2023 por carraspera, reflujo y opresión centro torácica no irradiada, con sensación disnea

a moderados esfuerzos que la obliga a parar. Malestar general, ataques de sudoración profusa con la tos sin fiebre. Similares a los que tuvo con la COVID-19 (un año y medio antes). En la exploración cardíaca se ausculta el soplo sistólico panfocal y en la respiratoria, murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreañadidos. Se realiza un ECG que no muestra cambios respecto a los anteriores y se programan una prueba de esfuerzo y una ecocardiografía.

En la visita para recoger los resultados, indica que persisten los síntomas. La prueba de esfuerzo es clínicamente positiva, pero eléctricamente negativa, con una clase funcional media. En la analítica la TSH aparece suprimida 0,2. Se disminuye dosis de levotiroxina. Se realiza baja médica, la disnea le dificulta mucho la realización del trabajo diario.

Muere su hermano en esos meses.

No constan más visitas hasta que vuelvo a la consulta en enero 2024. Reviso la ecocardiografía que muestra una doble lesión aórtica con una estenosis moderada y una insuficiencia leve, una calcificación del anillo mitral y una FEVI 67%. Continúa con síntomas. Interconsultó con cardiología, no me queda clara la participación de esta estenosis aórtica en los síntomas que presenta M. Carmen.

En una nueva visita en febrero 2024, comenta que mantiene la disnea a moderados esfuerzos y los episodios de dolor torácico que sobrevienen en reposo o a mínimos esfuerzos. La exploración física no se modifica respecto a las previas.

Des de cardiología nos recomiendan estudio por neumología, añadir pro-BNP a la próxima analítica y se le programa un TAC coronario.

Se visita en Neumología de zona en febrero 2024 quienes la derivan al hospital de referencia para continuar el estudio de la disnea. En marzo realiza un WT6M (320m, saturación oxígeno al aire 97-96-94%) y una PFR (FVC 2,21 – 71-7%-, FEV1 1,67 – 68,8%-, DLCO 59, KCO 88). Sospechan una neumonía descamativa pero también un proceso sistémico, como una artritis reumatoide, puesto que la paciente presenta dolor articular en primera articulación carpometacarpiana de ambas manos.

En mayo 2024 (tras 9 meses de duración de los síntomas) se realiza analítica que descarta componente artrítico.

En la última visita que hacemos la paciente entra en la consulta diciendo: *Es como si tuviera 80 años, doctora*. No es hasta esa visita que vinculo lo que cuenta a la COVID-19 que sufrió en 2022. La invito a que explique un poco más como es esa sensación. Cuenta que el hecho de ir al supermercado, cargar la compra y volver a casa, le provoca un cansancio tal que la obliga a tener que estirarse y que no puede hacer ninguna actividad más du-

rante las siguientes horas. Al día siguiente, tras haber dormido, se levanta con sensación de haber sido “apaleada”. Pregunto por otros síntomas y refiere un embotamiento fluctuante de la cabeza, con dificultad para encontrar las palabras que quiere decir que empeora los días en que se encuentra más fatigada y que es evidenciada por sus allegados. Distensión abdominal por las mañanas al despertarse, que mejora durante el día. Persiste también la sensación de ocupación faríngea. Sudoración profusa sin relación con el esfuerzo. El dolor torácico lo describe también como fluctuante y como “tener a alguien sentado encima todo el rato”. Está desconcertada y asustada, cuando nota empeoramiento del dolor torácico llama a una vecina para que esté un rato con ella “por si me pasa algo”. No quiere que vaya su hija a ayudarla con las tareas de la casa “no quiero que me vea así, con lo que yo he sido”. Tengo la sensación de que lucha constantemente contra su cuerpo, agotándose un poco más cada día.

¿Tendrá M. Carmen una COVID Persistente?

La COVID persistente constituye un síndrome con múltiples síntomas asociados, muchos de los cuales son difíciles de explicar por los mismos pacientes que los sufren, pero también susceptibles de interpretaciones erróneas por parte de los profesionales. Como diagnóstico de exclusión y amplio, aplicarlo de forma inicial ante la presencia de algunos síntomas (disnea, dolor torácico) sin haberlos estudiado en mayor profundidad puede constituir un error, ya que cierra en exceso el proceso que estamos valorando. Se trata todavía de una condición con una definición paraguas que tiene mucha sensibilidad, pero poca especificidad, al no disponer de biomarcadores para el diagnóstico¹. Por ello, la práctica generalista, que enfoca y desenfoca en la persona y su contexto, en lo biomédico focal y lo biográfico, en ahora (en esta visita) y antes (las visitas previas), permite dibujar una narrativa de cada caso en la que el diagnóstico se mantenga abierto y se pueda sostener la carga de incertidumbre y desconocimiento que conlleva.

La sospecha de COVID Persistente permite dirigir un poco más la anamnesis a M. Carmen a la identificación de otros síntomas en su día a día. De esta manera, podemos definir un poco más la imagen difusa de la COVID Persistente en M. Carmen. La narrativa de la posibilidad de una COVID Persistente, que explicaría en el tiempo qué le sucede a la paciente, parece que tiene algún sentido para ella. Mantenemos sin embargo abiertas otras posibles explicaciones que deben ser descartadas, por conllevar una gravedad y un posible tratamiento asociado que mejoren su estado de salud (¿enfermedad obstructiva crónica moderada? ¿Cardiopatía isquémica secundaria a la COVID-19 o no?).

De este caso clínico, surgen muchas preguntas:

¿Qué antecedentes pueden indicar cierta susceptibilidad de la paciente a los síntomas persistentes²? ¿Lo que encontramos en las pruebas complementarias respiratorias es suficiente para explicar los síntomas sistémicos que relata la paciente? ¿El dolor torácico que presenta, si las pruebas no identifican alteraciones, podría ser debido a una afectación microvascular³? ¿Podríamos realizar otras pruebas para recabar datos que dieran cuenta de la angina? ¿Qué beneficios reportaría en la paciente? ¿Algún tratamiento podría mejorar los síntomas que presenta? ¿Qué herramientas podemos ofrecerle para llevar el día a día con la mejor calidad de vida posible⁴? ¿En qué datos podemos basar esa información? ¿Cuánta carga generan a la paciente las múltiples visitas concertadas en el hospital para diferentes servicios cada vez? ¿El saber y descartar otras patologías, qué implicación tiene en el día a día de la paciente? ¿Lo mejora? ¿Lo empeora? ¿Le es indiferente? ¿Dónde paramos?

Bibliografía

1. Barker KK, Whooley O, Madden EF, Ahrend EE, Greene RN. The long tail of COVID and the tale of long COVID: Diagnostic construction and the management of ignorance. *Sociol Health Illn.* 2024 Mar;46(S1):189-207. doi: 10.1111/1467-9566.13599.
2. Mateu L, Tebe C, Loste C, Santos JR, Lladós G, López C, *et al.* Determinants of the onset and prognosis of the post-COVID-19 condition: a 2-year prospective observational cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2023 Sep 5;33:100724. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100724.
3. Vallejo Camazón N, Teis A, Martínez Membrive MJ, Llibre C, Bayés-Genís A, Mateu L. Long COVID-19 and microvascular disease-related angina. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2022 May;75(5):444-446. doi: 10.1016/j.rec.2021.10.010.
4. Busquets A, Martín E, Martínez Rivera O, Soler S, Torrell G. (2024). Guía de práctica clínica para la atención a personas con covid persistente. FMC: Formación médica continuada en atención primaria, 31(1 suplemento), 9-61. <https://doi.org/10.1016/j.fmc.2023.06.001>