

---

## COVID prolongado

### Long COVID

**Eduardo López M<sup>1</sup>.**

**Jorge Espinoza R<sup>2</sup>.**

**Jeannette Dabanch P<sup>3</sup>.**

**Rodrigo Cruz Choappa<sup>4</sup>.**

<sup>1</sup>Residente Infectología Universidad de Valparaíso. Hospital San Camilo.

<sup>2</sup>Residente Infectología Universidad de Valparaíso. Hospital Gustavo Fricke.

<sup>3</sup>Centro de Diagnóstico e Investigación de Enfermedades Infecciosas. Universidad de Valparaíso.  
Hospital Clínico Universidad de Chile.

<sup>4</sup>Centro de Diagnóstico e Investigación de Enfermedades Infecciosas. Universidad de  
Valparaíso.

**Autor de correspondencia:** eduardo.lopez@live.cl

Enviado: 15/04/2022

Aprobado: 25/03/2022

**Conflictos de interés:** los autores declaran NO tener conflictos de interés.

Doi:10.22370/bolmicol.2022.37.1.3220

---

**Palabras Clave:** SARS-CoV-2, COVID prolongado

**Key words:** SARS-CoV-2, long COVID.

#### Resumen

Existen múltiples reportes de manifestaciones persistentes en pacientes que cursaron infecciones por SARS-CoV-2, independiente

de su gravedad, configurando el síndrome de COVID-19 prolongado. No existe una

definición consensuada de este síndrome, cuya patogenia pareciera ser multifactorial.

Considerando las más de 500 millones de infecciones en todo el mundo, este síndrome pudiese incidir en una insospechada y prolongada carga sobre los sistemas sanitarios. Reportes recientes han asociado a la vacunación con esquema primario completo como una asociación protectora para el desarrollo de COVID-19 prolongado, transformándose en otro beneficio poblacional asociado a las vacunas.

### **Abstract**

There are multiple reports of persistent manifestations in patients who had SARS-CoV-2 infections, regardless of their severity, configuring the prolonged COVID-19 syndrome. There is no agreed definition of this syndrome whose pathogenesis seems to be multifactorial.

Considering the more than 500 million infections worldwide, this syndrome could have an unsuspected and prolonged burden on health systems. Recent reports have associated vaccination with a complete primary schedule as a protective association with the development of prolonged COVID-19, becoming another population benefit associated with vaccines.

### **Introducción**

El Coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2), al 20 de abril de 2022, ha provocado más de 500 millones de infecciones y más de 6 millones

de muertes en todo el mundo, impactando a una escala sin precedentes a los sistemas sanitarios (1, 2).

Se ha desarrollado una campaña de vacunación a nivel global, con más de 44 vacunas con estudios de fase III/IV, de ellas doce cuentan con autorización de uso de emergencia por la OMS, con más de 4.500 millones de personas vacunadas con al menos esquema primario completo, pero todavía con baja cobertura en ciertas zonas del mundo (3). Se han descrito manifestaciones sistémicas subagudas y a largo plazo posterior a la infección por SARS-CoV-2, lo cual también ha sido descrito como consecuencia a la infección por otros coronavirus epidémicos, como en el brote del virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) en 2003 y el brote del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS) en 2012 (4,5,6,7).

Dado que en la población general no se ha identificado replicación viral posterior a la tercera semana desde la infección por SARS-CoV-2, se considera COVID-19 postagudo a aquellas manifestaciones que persisten por más de 4 semanas, independiente de la severidad clínica de la infección. Por otra parte, existen reportes prometedores acerca del potencial beneficio de la vacunación en el riesgo de desarrollar síntomas persistentes, siendo incierto el impacto que este síndrome tendrá en los sistemas sanitarios.

### **Definiendo COVID-19 Prolongado**

En Octubre del año 2021 la OMS, en su consenso de Delphi definió a post COVID en

base a 12 dominios en pacientes con infección demostrada o probable, generalmente 3 meses desde el inicio de los síntomas, con una duración al menos de 2 meses y sin otro diagnóstico alternativo (8). En población general no se ha identificado replicación viral posterior a la tercera semana desde la infección por SARS-CoV-2. Considerando lo anterior se han propuesto definiciones operacionales para el diagnóstico y manejo de estos pacientes. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), y el Royal College of General Practitioners (RCGP) han propuesto definiciones haciendo una distinción en dos categorías:

- (1) COVID-19 sintomático subagudo, que incluye síntomas persistentes de 4 a 12 semanas después de la infección aguda.
- (2) Síndrome crónico o post-COVID-19, que incluye síntomas que persisten o están presentes más allá de 12 semanas desde la infección aguda y no son atribuibles a diagnósticos alternativos (9,10).

### **Fisiopatología y manifestaciones clínicas predominantes**

Los mecanismos fisiopatológicos predominantes en COVID-19 agudo incluyen: toxicidad viral directa; daño endotelial y lesión microvascular; desregulación de la vía de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), estado proinflamatorio y de hipercoagulabilidad. En COVID-19 prolongado la fisiopatología es muy probablemente multifactorial y heterogénea, y los mecanismos propuestos incluyen: (a) noxa directa por el virus; (b) desregulación inmunológica con un estado proinflamatorio ligado a IL-1, IL-6 y TNF- $\alpha$ , y (c) secuelas esperadas de la enfermedad post-crítica.

Las manifestaciones clínicas pueden comprometer cualquier sistema, siendo las más reportadas: fatiga, disnea, dolor torácico, palpitaciones, trastornos del ánimo, cognitivos y osteomusculares. Por otra parte estos síntomas persistentes han sido reportados en forma indistinta a la gravedad de la infección aguda, llegando a reportes por sobre el 30% de los individuos que cursaron con infección por SARS-CoV-2, y de estos

**Tabla 1: Clasificación de COVID-19 prolongado.**

<b>Categoría</b>	<b>Definición</b>
COVID-19 sintomático subagudo	Síntomas persistentes de 4 a 12 semanas después de la infección aguda
Síndrome crónico o post-COVID-19	Síntomas que persisten o están presentes más allá de 12 semanas desde la infección aguda y no son atribuibles a diagnósticos alternativos

hasta un tercio siguen refiriendo síntomas

luego de 1 año de la infección aguda (11, 12, 13).

### **Manifestaciones Pulmonares**

La ruptura de la barrera endotelial-epitelial con invasión de monocitos y neutrófilos y extravasación de exudado rico en proteínas al espacio alveolar sería clave en el daño alveolar difuso. Este estado fibrótico se ha asociado a IL-6, microtrombosis y macrotrombosis vascular pulmonar en el 20-30% descrito también en SARS, MERS e Influenza, aunque con una menor frecuencia. En las muestra de tejidos con cambios fibróticos no se ha logrado aislar virus viable (14).

La disnea de esfuerzo es un síntoma cardinal en las manifestaciones post-COVID-19. Se ha observado una capacidad de difusión reducida y una alteración con patrón restrictivo en la función pulmonar asociados a cambios fibróticos en las imágenes pulmonares. Reportes estiman una prevalencia de disnea del 42% al 66% a los 60 o 100 días de seguimiento. Hasta un 25% de los pacientes presentan un test de marcha de 6 minutos alterado. Una cohorte reportó hasta un 7% de dependencia a oxígeno suplementario a los 60 días de seguimiento. En la tomografía de tórax se encuentran cambios fibróticos reticulares y bronquiectasias por tracción hasta en el 25% de los casos leves a moderados y hasta en un 65% en quienes requirieron ventilación mecánica invasiva (15).

### **Manifestaciones Hematológicas**

La coagulopatía descrita en COVID-19 es secundaria al daño endotelial, activación del complemento, activación plaquetaria y a un estado proinflamatorio, asociándose a tasas elevadas de enfermedad tromboembólica venosa (ETE) hasta en el 20-30% de los individuos que cursaron con COVID-19 severo.

En cohortes post COVID-19 los eventos tromboembólicos ocurrieron en menos de 5% de los pacientes. En una cohorte de un solo centro en EEUU se incluyó 163 pacientes sin tromboprolifaxis posterior al alta, y se reportó una incidencia acumulada de ETE del 2,5% a los 30 días del alta. Otra cohorte en China de 390 participantes, que se sometieron a una ecografía de EEII, no mostró eventos de trombosis venosa profunda (TVP) a los 60 días. Se desconoce la duración del estado de hiper coagulabilidad inducido por la infección por SARS-CoV-2 (16).

### **Manifestaciones Cardiovasculares**

Los síntomas persistentes más reportados son palpitaciones y dolor torácico. Las palpitaciones pueden estar presentes hasta en un 20% de los casos a los 60 días, y otras series las reportan hasta en un 10% a los 6 meses. En estudios de resonancia magnética de corazón se han reportado cambios inflamatorios hasta en el 60% de los casos.

Las secuelas a largo plazo pueden incluir aumento de la demanda cardiometabólica, fibrosis miocárdica y arritmias. La respuesta inflamatoria puede provocar apoptosis de los cardiomiocitos y el desplazamiento

fibroadiposo de proteínas desmosómicas importantes para la adherencia de célula a célula.

El uso de corticoides y la desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el desarrollo de fibrosis y la miocardiopatía resultante de la infección viral, sumado a un estado catecolaminérgico gatillado por niveles elevados de IL-6, IL-1 y TNF- $\alpha$  parecen jugar un rol fundamental en el desarrollo de un espectro amplio de manifestaciones clínicas, desencadenando un desbalance entre una mayor demanda y una reserva cardíaca reducida (17,18).

### Manifestaciones Neuropsiquiátricas

Las anomalías persistentes pueden incluir fatiga, mialgia, cefalea, disautonomía y deterioro cognitivo. Se ha informado ansiedad, depresión, trastornos del sueño y trastorno de estrés postraumático en el 30% a 40 % de los casos de COVID-19 severo.

La fisiopatología de las complicaciones neuropsiquiátricas es multifactorial, aunque

se ha ligado a una desregulación de la respuesta inflamatoria, trombosis microvascular, efectos iatrogénicos de fármacos y a impactos psicosociales de la infección (19).

### Manifestaciones Renales

Se ha reportado una velocidad de filtración glomerular reducida a los 6 meses de seguimiento en una elevada proporción de pacientes, describiéndose una entidad clínica denominada como nefropatía asociada a COVID-19 (COVAN) que es una variante colapsante de la glomeruloesclerosis focal y segmentaria en respuesta a la activación por citoquinas pro inflamatorias en asociación con los alelos de riesgo APOL1, similar a lo descrito en la nefropatía asociada a VIH (HIVAN) (20).

### COVID-19 prolongado y vacunas

Existe evidencia de que la inmunización contra el SARS-CoV-2 no tan solo reduce el riesgo de enfermedad sintomática, casos severos y muerte, sino también reduciría el

**Tabla 2: Manifestaciones clínicas COVID-19 prolongado.**

Sistema comprometido	Manifestaciones
Respiratorio	Disnea de esfuerzo
Hematológico	Eventos tromboembólicos
Cardiovascular	Palpitaciones Dolor torácico Arritmias
Neurológico/Psiquiátrico	Fatiga Mialgias Cefalea Disautonomía Deterioro cognitivo Ansiedad Depresión Trastorno del sueño Trastorno de estrés post traumático
Renal	Deterioro de la función renal

riesgo de presentar síntomas persistentes. Un estudio prospectivo en Reino Unido en pacientes mayores de 18 años infectados con SARS-CoV-2, con datos autorreportados a través de una aplicación móvil con cerca de 1,2 millones de reportes, mostró una reducción significativa de síntomas persistentes asociada a aquellos vacunados con esquema completo (21).

En otro estudio de cohorte en Israel, no revisado por pares, que incluyó a pacientes adultos de tres hospitales a los cuales se aplicaba un cuestionario online, el 67% estaba vacunado con esquema completo al momento de la infección. Los síntomas posteriores a la cuarta semana más reportados fueron: fatiga (22%), dolor de cabeza (20%), debilidad (13%) y dolor muscular persistente (10%). Hubo una reducción entre el 54-82 % en la notificación de síntomas persistentes entre los que recibieron esquema completo de vacunación (22).

### **Discusión**

Diversas publicaciones han reportado la persistencia de síntomas posterior a la infección aguda por SARS-CoV-2. No existe consenso en la definición del síndrome post COVID-19, sin embargo, a partir de lo establecido por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) del Reino Unido, en la mayoría de las publicaciones se considera COVID-19 subagudo a la persistencia de síntomas entre las 4 a 12 semanas desde la infección aguda, y COVID-19 prolongado, a la persistencia de

síntomas posterior a las 12 semanas desde la infección aguda.

Las manifestaciones asociadas a este síndrome pueden comprometer cualquier sistema, y han sido descritas tanto en infecciones asintomáticas, leves y graves. La fisiopatología no es bien comprendida, probablemente multifactorial, y se han descrito mecanismos ligados a un estado proinflamatorio persistente ligada a IL -1, IL-6 y TNF-  $\alpha$  y secuelas propias de la enfermedad aguda, incluido el síndrome post UCI en los casos severos.

Existen datos prometedores en relación a la disminución del riesgo de COVID-19 prolongado en personas vacunadas con esquema completo, transformándose así en otro motivo más para intensificar la vacunación en la población.

A casi dos años y medio del primer caso descrito de COVID-19, millones de personas han sido infectadas en todo el mundo y los sistemas sanitarios debieron privilegiar sus esfuerzos en expandir las unidades de cuidados intensivos. Es fundamental definir y precisar los alcances de este síndrome que pueden incidir en una elevada y prolongada carga de enfermedad en los sistemas sanitarios.

### **Referencias**

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. April 2022. Disponible en: <https://covid19.who.int/>.

2. WHO. Emergency use listing (EUL)/ Covid-19 Vaccines. April 2022. Disponible en: <https://www.who.int/teams/regulation-prequalification/eul/covid-19>.
3. Dong E, Du H, Gardner L. “An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time”. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(5):533-34. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).
4. Gupta A, Madhavan M, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat T, et al. “Extrapulmonary manifestations of COVID-19”. *Nat Med.* 2020; 26(7):1017-32. <http://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.
5. Ahmed H, Patel K, Greenwood D, 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 Rehabil Med.* 2020; 31;52(5):jrm00063. <http://doi.org/10.2340/16501977-2694>.
6. 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://doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>.
7. Hui D, Joynt G, Wong K, Gomersall C, Li T, Antonio G, et al. “Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors”. *Thorax.* 2005; 60(5):401-9. <http://doi.org/10.1136/thx.2004.030205>.
8. [https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)
9. Shah W, Hillman T, Playford E, Hishmeh L. “Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline”. *BMJ.* 2022; 372:n136. <http://doi.org/10.1136/bmj.n136>.
10. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. “Management of post-acute covid-19 in primary care”. *BMJ.* 2020; 370:m3026. <http://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
11. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M, McGroder C, Stevens J, et al. “Post-acute COVID-19 syndrome!”. *Nat Med.* 2021; 27(4):601-15. <http://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.

12. Fernández C, Palacios D, Gómez V, Cuadrado M, Plaza G, Navarro M, et al. "Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis". *Eur J Intern Med.* 2021; 92:55-70. <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.06.009>.
13. Office of national statistics of United Kingdom. "Estimates of the prevalence of self-reported long COVID Infection Survey data". January 2022. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6january2022>.
14. McElvaney O, McEvoy N, McElvaney O, Carroll T, Murphy M, Dunlea D, et al. "Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness". *Am J Respir Crit Care Med.* 2020; 202(6):812-21. <http://doi.org/10.1164/rccm.202005-1583OC>.
15. Ackermann M, Verleden S, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, Vanstapel A, et al. "Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19". *N Engl J Med.* 2020; 383(2):120-28. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>.
16. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird W, et al. "Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19". *Blood.* 2020; 136(11):1342-46. <http://doi.org/10.1182/blood.2020007938>.
17. Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, Deo R, Santangeli P, Khanji M, et al. "Recognizing COVID-19-related myocarditis: The possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management". *Heart Rhythm.* 2020; 17(9):1463-71. <http://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.001>.
18. Lazzerini P, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi P. "Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies". *Nat Rev Immunol.* 2019; 19(1):63-4. <http://doi.org/10.1038/s41577-018-0098-z>.
19. Heneka M, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. "Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease". *Alzheimers Res Ther.* 2020; 12(1):69. <http://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>.



20. Velez J, Caza T, Larsen C. “COVAN is the new HIVAN: the re-emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19”. *Nat Rev Nephrol.* 2020; 16(10):565-67. <http://doi.org/10.1038/s41581-020-0332-3>.
21. Antonelli M, Penfold R, Merino J, Sudre C, Molteni E, Berry S, et al. “Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study”. *Lancet Infect Dis.* 2022; 22(1):43-55. [http://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00460-6](http://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00460-6).
22. Kuodi P, Gorelik Y, Zayyad H, Wertheim O, Beiruti K, Abu K, et al. “Association between vaccination status and reported incidence of post-acute COVID-19 symptoms in Israel: a cross-sectional study of patients tested between March 2020 and November 2021”. *medRxiv.* 2022.01.05.22268800. <https://doi.org/10.1101/2022.01.05.22268800>.