



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Síndrome Post-COVID: Revisión de la evidencia
disponible

Post-COVID syndrome: A review of the available
evidence

Autor/a: Sara Herrán García

Director/es: María del Carmen Ramos Barrón
Emilio Pariente Rodrigo

Santander, 16 Mayo 2023

ÍNDICE

1	RESUMEN / ABSTRACT	4
2	PALABRAS CLAVE.....	5
3	INTRODUCCIÓN	5
3.1	Definición del síndrome	7
	• NICE	7
	• OMS.....	7
	• CDC.....	7
4	OBJETIVOS	10
5	METODOLOGÍA.....	10
5.1	La Revisión Narrativa (RN) como método de síntesis de la información	10
5.2	Estrategias de búsqueda	10
5.3	Criterios de inclusión y exclusión	11
6	CONTENIDO DE LA REVISIÓN	12
6.1	Aspectos clínico-asistenciales del SPC.....	12
6.1.1	Fisiopatología	12
6.1.1.1	Mecanismos principales.....	13
6.1.1.2	Mecanismos intermedios o colaterales	16
6.1.2	Clínica del SPC	17
6.1.2.1	Síntomas específicos	18
6.1.2.2	Duración de los síntomas	28
6.1.2.3	Clusters (fenotipos).....	28
6.1.3	Factores de riesgo de SPC	30
6.1.4	Biomarcadores	32
6.1.5	Tratamiento del SPC. Ensayos clínicos	34
6.1.5.1	Tratamiento propuestos y fundamentos	34
6.1.5.2	Ensayos clínicos	37
6.1.5.3	Vacunación	39
6.2	Valoración del paciente con SPC. Circuito asistencial.....	40
6.2.1	Organización de servicios.....	41
6.2.2	Ámbito asistencial	42
6.2.3	Rehabilitación.....	43
6.2.4	Redes de atención comunitaria y profesionales de la salud no médicos	45

6.2.5	Autogestión de síntomas.....	45
7	ANÁLISIS DE LA REVISIÓN.....	46
8	CONCLUSIONES	46
9	BIBLIOGRAFÍA	47
10	ÍNDICE DE ABREVIATURAS	53
11	ANEXOS	55
12	AGRADECIMIENTOS.....	59

1 RESUMEN / ABSTRACT

INTRODUCCIÓN

En algunos pacientes, tras la enfermedad aguda producida por el SARS-CoV-2, aparece un cuadro clínico de síntomas persistentes, fluctuantes, con predominio de una astenia intensa, y síntomas cardiovasculares, neurocognitivos y autonómicos, que se conoce como síndrome post COVID-19 (SPC).

OBJETIVO

Presentar la evidencia actual acerca del SPC y las brechas de conocimiento para orientar la investigación futura.

METODOLOGIA

Se ha realizado una revisión narrativa (RN), con análisis de sumarios, revisiones sistemáticas, páginas de entidades de prestigio y estudios originales, de acuerdo con la escala reflejada en la pirámide de Haynes.

REVISIÓN

La RN desarrolla los mecanismos fisiopatológicos principales implicados en el SPC -la inflamación, la autoinmunidad y la persistencia del virus- así como otros mecanismos colaterales sugeridos. Se hace una exposición de la clínica por aparatos y sistemas, de los factores de riesgo asociados a su aparición, y de los biomarcadores identificados. Se presentan asimismo las opciones terapéuticas que se han propuesto, y las estrategias organizativas desarrolladas.

CONCLUSIONES

El SPC es un cuadro clínico nuevo y desconocido, que supone un reto para el clínico. Es necesario definir unos criterios diagnósticos inequívocos como primer paso para la mejora de la atención a estos pacientes.

INTRODUCTION

After the acute illness caused by SARS-CoV-2, some patients present a clinical picture of persistent, fluctuating symptoms, characterized by intense asthenia and by cardiovascular, neurocognitive, and autonomic symptoms. This condition is known as Post-COVID-19 Syndrome (PCS).

OBJECTIVE

To present current evidence on PCS and identify knowledge gaps to guide future research.

METHODOLOGY

A narrative review (NR) has been carried out using analysis of summaries, systematic reviews, the content of reputable organization's websites, and original studies following the scale reflected in the Haynes pyramid.

REVIEW

The narrative review describes the main pathophysiological mechanisms of PCS which include inflammation, autoimmunity, and viral persistence, as well as other suggested collateral mechanisms. Clinical manifestations affecting various systems are described, along with associated risk factors and identified biomarkers. Proposed therapeutic options and organizational strategies are also presented.

CONCLUSIONS

PCS is a new unknown clinical entity, which represents a challenge for healthcare providers. The definition of unequivocal diagnostic criteria is a crucial first step towards improving the care of these patients.

2 PALABRAS CLAVE

Síndrome post-COVID-19 agudo; Condición Post-COVID; COVID-19 persistente; Revisión; Medicina basada en la evidencia.

Post-acute COVID-19 Syndrome; Post-COVID condition; Long COVID; Evidence-based Medicine; Review.

3 INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COroNaVirus Disease 2019, COVID-19) es una enfermedad infecciosa producida por el virus SARS-CoV-2 (virus del síndrome respiratorio agudo severo)¹.

El primer caso se detectó en la ciudad de Wuhan (China) en diciembre de 2019. La enfermedad tuvo una rápida propagación a numerosos países, y el 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el estado de pandemia debido al COVID-19².

El COVID-19 ha supuesto una crisis mundial con más de 6.800.000 muertes notificadas a la OMS a fecha 12/04/2023^{3,4}.

Los pacientes con la infección por SARS-CoV-2 pueden presentar desde un cuadro agudo asintomático o con una sintomatología leve, hasta un cuadro grave de riesgo vital con

manifestaciones pulmonares (neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo) y extrapulmonares (hematológicas, cardiovasculares, renales, digestivas, neurológicas, endocrinológicas, oftalmológicas y dermatológicas)^{1,5}.

Si bien la mayoría de los enfermos se recupera del cuadro agudo sin presentar secuelas, hay un porcentaje variable de pacientes que presenta síntomas persistentes, fluctuantes en el tiempo, que pueden ser nuevos o continuación de los ya presentes, semanas o meses tras el episodio agudo. En algunas personas, los síntomas pueden ser muy discapacitantes, afectando su calidad de vida de forma importante. El síntoma más frecuente es una intensa astenia, pero también son frecuentes la disnea, mialgias, cefalea, síntomas cognitivos, una disfunción autonómica (diarrea, palpitaciones, alteración de la termorregulación), ansiedad, depresión, y alteraciones en el olfato y gusto, entre otros^{4,6}.

Este cuadro post-agudo puede aparecer tanto en sujetos que han pasado la infección aguda de forma leve, incluso asintomáticos, como grave. También puede afectar a niños^{4,6}.

Eran conocidos los efectos a largo plazo de otros coronavirus de la misma familia que el SARS-CoV-2. Estos virus, responsables de los síndromes respiratorios SARS (síndrome respiratorio agudo severo) y MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio), comparten con el COVID-19 unas manifestaciones clínicas a largo plazo como la astenia, mialgias o cuadros depresivos prolongados. Hay similitudes en cuanto a la fisiopatología de los distintos síndromes⁶.

El cuadro post-agudo en la COVID-19 fue denominado inicialmente como Long COVID. En diciembre de 2020 el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) propuso la denominación de síndrome post-COVID-19 (SPC) y una definición con dos características: basada por un lado en el tiempo transcurrido tras la infección aguda, y, por otro lado, en la ausencia de un diagnóstico alternativo que pudiera explicar los síntomas⁷.

Desde enero de 2021, el catálogo ICD-10 de la OMS emitió un código de diagnóstico diferenciado para un COVID prolongado. Es el código U09.9^{8,9}.

Con más de 651 millones de casos de COVID-19 agudos documentados en todo el mundo, y estimando una incidencia conservadora del orden del 10% de los casos de COVID agudo, se calcula que padece SPC una cifra cercana a 65 millones de personas en todo el mundo. Incluso es posible que el dato sea mayor debido a casos no documentados de COVID asintomáticos. Se estima una incidencia del 10-30% en casos leves, entre el 30-70% en los hospitalizados y entre 10-12% en los vacunados¹⁰.

El SPC genera importantes costes sociales y sanitarios y se dice que es la segunda pandemia del COVID-19¹¹.

Este nuevo cuadro, complejo, difuso, fluctuante en los síntomas, y en el que las pruebas diagnósticas son habitualmente de escaso valor diagnóstico, supone un reto para las organizaciones sanitarias. Es necesario abrir líneas de investigación sobre este nuevo síndrome, en el que a día de hoy hay más interrogantes que certezas.

3.1 Definición del síndrome

Se han sugerido diversos términos y definiciones para la entidad que abordamos en esta revisión narrativa. Quizás las definiciones más extendidas sean las proporcionadas por la NICE, OMS y CDC.

- NICE

- COVID-19 agudo: signos y síntomas de COVID-19 hasta 4 semanas.
- COVID-19 en curso sintomático: signos y síntomas desde las 4 semanas hasta las 12 semanas.
- Síndrome post-COVID-19: signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, que continúan más de 12 semanas y no se explican por un diagnóstico alternativo. En general se presenta con grupos de síntomas, a menudo superpuestos, que pueden fluctuar y cambiar con el tiempo y pueden afectar a cualquier sistema del organismo.
- COVID-19 prolongado: signos y síntomas que continúan o se desarrollan después de un brote agudo de COVID-19 y que incluye tanto el “COVID-19 en curso sintomático” como el “Síndrome post-COVID-19”.

- OMS

La afección posterior a la COVID-19 se define como la enfermedad que contraen personas con antecedentes de infección probable o confirmada por el SARS-CoV-2; normalmente en los tres meses siguientes al inicio de la COVID-19, con síntomas y efectos que duran al menos dos meses. No cabe explicar los síntomas y efectos de la afección posterior a la COVID-19 por un diagnóstico alternativo.

- CDC

Se define Long COVID como los signos, síntomas y afecciones que continúan o se desarrollan después del COVID-19 inicial o infección por SARS-CoV-2. Los signos, síntomas y condiciones están presentes cuatro semanas o más después de la fase inicial de la infección; puede ser multisistémico; y puede presentarse con una recidiva: patrón remitente y progresión o empeoramiento con el tiempo, con la posibilidad de eventos graves y potencialmente mortales incluso meses o años después de la infección. Representa muchas entidades potencialmente superpuestas.

En la siguiente tabla se exponen distintas definiciones que se han propuesto, el significado de cada una y la fuente de la que se ha obtenido.

Tabla 1: Definiciones propuestas para el SPC.

TÉRMINO	DEFINICIÓN	REFERENCIA
Acute COVID-19	Signos y síntomas que duran hasta la semana 4	
COVID-19 Sintomático en curso	Signos y síntomas desde la semana 4 y hasta la semana 12	COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. PMID: 33555768. Disponible en: https://www.nice.org.uk/guidance/NG188
SÍNDROME POST-COVID	Signos y síntomas que persisten más de 3 meses después del inicio del primer síntoma	
Long COVID	Incluye las dos últimas definiciones	
Afección posterior a la COVID-19	Enfermedad que contraen las personas con antecedentes de infección probable o confirmada por SARS-CoV-2, normalmente en los tres meses siguientes al inicio de la COVID-19, con síntomas y efectos que duran al menos dos meses. No cabe explicar los síntomas y efectos de la afección posterior a la COVID-19 por un diagnóstico alternativo.	Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19 [Internet]. Who.int. [citado el 24 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(COVID-19)-post-COVID-19-condition
Long COVID	Signos, síntomas y afecciones que continúan o se desarrollan después del COVID-19 inicial o infección por SARS-CoV-2, presentes cuatro semanas o más después de la fase inicial de la infección; puede ser multisistémico; y puede presentarse con una recidiva: patrón remitente y progresión o empeoramiento con el tiempo, con la posibilidad de eventos graves y potencialmente mortales incluso meses o años después de la infección. Representa muchas entidades potencialmente superpuestas, probablemente con diferentes causas biológicas y diferentes conjuntos de factores de riesgo y resultados.	Department of Health and Human Services, Office of the Assistant Secretary for Health. 2022. National Research Action Plan on Long COVID, 200 Independence Ave SW, Washington, DC 20201
Enfermedad a largo plazo por el COVID-19	Enfermedad que es cíclica, progresiva y multifásica	Callard F, Perego E. How and why patients made Long COVID. Soc Sci Med. 2021 Jan;268:113426. https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426 . Epub 2020 Oct 7. PMID: 33199035; PMCID: PMC7539940.
Long-hauler COVID-19	Síntomas multiorgánicos que persisten por meses después de la infección aguda de COVID-19	Altmann D M, Boyton R J. Decoding the unknowns in long COVID BMJ 2021; 372:n132 https://doi.org/10.1136/bmj.n132

Long COVID	Síntomas multiorgánicos que persisten por meses después de la infección aguda de COVID-19	Baig AM. Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. ACS Chem Neurosci. 2020 Dec 16;11(24):4017-4020. https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00725 . Epub 2020 Dec 4. PMID: 33275404; PMCID: PMC7724755.
Síndrome del COVID crónico	Síntomas multiorgánicos que persisten por meses después de la infección aguda de COVID-19	Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. Lancet Respir Med. 2021 Feb;9(2):129. https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X . Epub 2021 Jan 13. PMID: 33453162; PMCID: PMC7832375.
COVID a largo plazo	Síntomas que persisten más allá de los 100 días	Nath A. Long-Haul COVID. Neurology. 2020 Sep 29;95(13):559-560. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010640 . Epub 2020 Aug 11. PMID: 32788251.
COVID a largo plazo	Síntomas que duran más de 2 meses	Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. Nat Med. 2021 Jan;27(1):28-33. https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8 . Epub 2021 Jan 13. PMID: 33442016. Davidó B, Seang S, Tubiana R, de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? Clin Microbiol Infect. 2020 Nov;26(11):1448-1449. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.028 . Epub 2020 Jul 23. PMID: 32712242; PMCID: PMC7376333.
Secuelas tardías por infección por SARS-CoV-2 / Long COVID	Síntomas que duran más de 4 semanas tras la infección inicial o el diagnóstico	Datta SD, Talwar A, Lee JT. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. JAMA. 2020 Dec 8;324(22):2251-2252. https://doi.org/10.1001/jama.2020.22717 . PMID: 33206133.
Síndrome de COVID-19 postagudo	Síntomas que duran más de 4 semanas después del inicio del primer síntoma	Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med 27, 601–615 (2021). https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z
Síntomas agudos post-COVID	Síntomas que persisten durante 5-12 semanas	Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. Int J Environ Res Public Health. 2021 Mar 5;18(5):2621. https://doi.org/10.3390/ijerph18052621 .
Síntomas persistentes post-COVID	Síntomas que persisten durante la semana 12-24	PMID: 33807869; PMCID: PMC7967389.
Síntomas de larga duración post-COVID	Síntomas que persisten más allá de la semana 24	

4 OBJETIVOS

Los primeros casos de infección por SARS-CoV-2 se notificaron en diciembre de 2019. A partir de esa fecha, se han registrado numerosos casos de pacientes con secuelas tras la infección aguda por SARS-CoV-2. Aunque se ha tratado de definir y unificar este cuadro de síntomas persistentes, el conocimiento es limitado en varios aspectos del SPC, tales como la fisiopatología, la clínica, el tratamiento y la prevención.

Los objetivos generales de este trabajo han sido:

- Reunir y presentar la evidencia más sólida que hay en el momento actual acerca del síndrome post-COVID, en concreto su cuadro clínico, las opciones terapéuticas, y especialmente, los mecanismos fisiopatológicos.
- Poner de manifiesto las brechas existentes en el conocimiento de esta entidad que permitan orientar las líneas de investigación futuras, con objeto de un mejor abordaje de estos pacientes.

5 METODOLOGÍA

5.1 La Revisión Narrativa (RN) como método de síntesis de la información

La amplitud del objetivo planteado -presentar la evidencia disponible sobre diferentes aspectos del SPC- motivó la elección de la RN como método de trabajo. Frente a ella, la revisión sistemática (RS), considerada una herramienta más adecuada cuando el objetivo se centra en una pregunta de investigación concreta²⁴.

Otro argumento para la elección de una RN ha sido la utilidad teórica del documento. Mientras la RS aporta una identificación y evaluación de estudios realizados sobre un aspecto concreto siguiendo metodologías estrictas como PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), la RN pretende recopilar el conocimiento actual sobre un tema, identificar la base de ese conocimiento, lo que se desconoce, y la justificación de futuras investigaciones²⁵.

5.2 Estrategias de búsqueda

La calidad de una RN mejora al aplicar el rigor metodológico de la RS en fases concretas de su desarrollo. Una de las recomendaciones es el establecimiento en las fases previas de unos criterios de relevancia y priorización en la selección de artículos²⁴.

En este sentido, para la identificación de los estudios que formarían parte del análisis se decidió seguir la Pirámide de Haynes, donde los recursos están ordenados de menos a más, según el grado de procesamiento de la información²⁶.

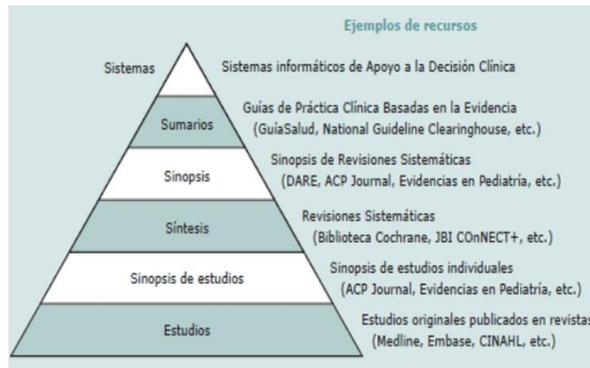


Figura 1: Pirámide de Haynes. **Fuente:** Ref nº27.

Así, para profundizar en cualquier aspecto, el criterio seguido era comenzar por el nivel 5 -donde se encuentran las herramientas *point of care* y entre ellas, UpToDate-, descendiendo progresivamente -en el nivel 3, las revisiones sistemáticas y la Cochrane Database-.

Se ha recogido asimismo información de entidades reconocidas como The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), y la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, WHO), así como trabajos del primer escalón de la pirámide -estudios individuales- Como motores de búsqueda, se han utilizado los ofrecidos por los sitios web y las organizaciones mencionadas, PubMed para acceder a la base de datos MEDLINE y ocasionalmente, Google Académico (Scholar Google).

Puntualmente se han revisado trabajos que pueden considerarse “literatura gris”, fuera de los canales habituales de las editoriales y la revisión por pares. En la mayoría de los casos se trataba de *pre-print*, en repositorios como MedxRiv (www.medrxiv.org). Estos repositorios han sido ampliamente utilizados durante la pandemia por clínicos e investigadores, debido a la necesidad de compartir conocimientos de forma rápida sobre el SARS-CoV-2 obviando los plazos que imponen los tiempos editoriales.

La búsqueda de trabajos incluibles en la RN fue realizada según los siguientes criterios:

- Descriptores del tesoro de la US National Library of Medicine (Medical Subject Headings, MeSH). Entre ellos se combinaron con la utilización de los operadores booleanos “AND” y “OR”. Palabras clave generales han sido “SARS-CoV-2”, “Long COVID”, “sequelae of COVID-19”, “Post-COVID-19 Syndrome” y “Post-acute COVID-19”.
- Utilización de los buscadores de UptoDate, Cochrane Database, PubMed y Google Scholar, en los idiomas inglés o español.

5.3 Criterios de inclusión y exclusión

Como criterios de inclusión se han considerado estudios y revisiones sobre los ámbitos señalados del SPC, sobre población mayor de 18 años, escritos en inglés o español, con un nivel de evidencia elevado. Se ha preferido seleccionar trabajos del presente año (2023) y de 2022 para reflejar la última evidencia disponible. No obstante, se han

incluido trabajos publicados en 2021, si la información aportada era relevante. Han sido criterios de exclusión la información redundante o trabajos del primer escalón de la pirámide de Haynes con una baja aportación en términos de evidencia sobre el SPC.

Tras revisar más de 200 publicaciones, fueron seleccionadas finalmente 81, que son las reseñadas en el apartado de Referencias. Se ha recopilado información proporcionada por más de 250 autores acerca del SPC.

6 CONTENIDO DE LA REVISIÓN

6.1 Aspectos clínico-asistenciales del SPC

6.1.1 Fisiopatología

El receptor ACE2 (*Angiotensin Converting Enzyme 2*) se encuentra ampliamente distribuido por el organismo, y está presente en células caliciformes nasales, células epiteliales gastrointestinales, células beta pancreáticas y podocitos renales, entre otros²⁸.

El virus se une a la proteína ACE2 de distintas células del organismo, lo que le permite entrar en la célula y replicarse²⁹ (Figura 2).

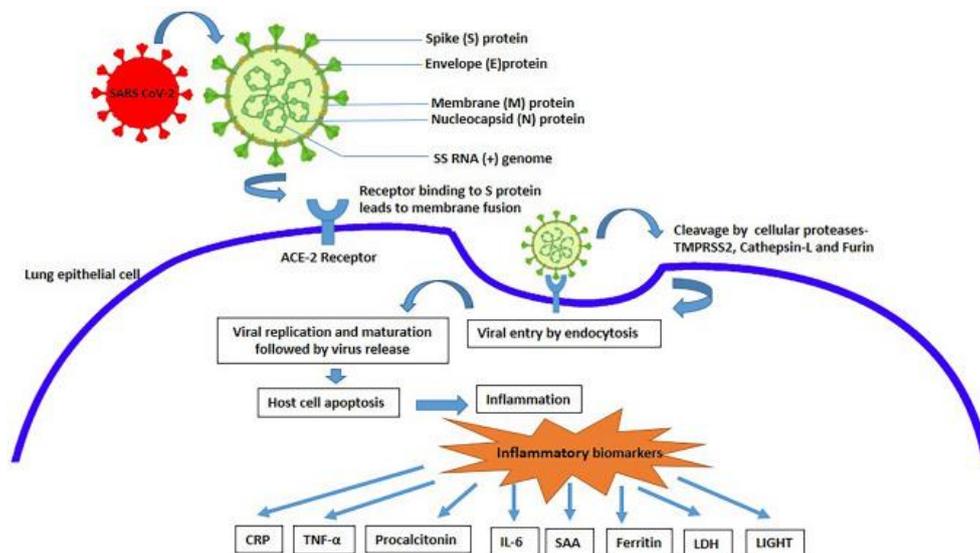


Figura 2: Mecanismo de infección del SARS-CoV-2. **Fuente:** Ref nº30

La infección por SARS-CoV-2 puede producir síntomas a largo plazo aun cuando la infección no está activa, del mismo modo que otras infecciones se relacionan asimismo con secuelas a largo plazo: Así, han sido descritas en infecciones víricas (virus de Epstein-Barr, virus del río Ross, virus Zika, Chikungunya, virus Influenza, Virus del Nilo Occidental, SARS, MERS), bacterianas (*Coxiella burnetti*, *Borrelia burgdorferi*), y protozoarias como la *Giardia lamblia*^{4,31}.

Existen similitudes clínicas y fisiopatológicas entre el síndrome post-COVID y las infecciones por SARS (causante del síndrome respiratorio agudo grave) y MERS (causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio). Hasta un 28% de los pacientes supervivientes de SARS y el 33% de supervivientes de MERS presentaba una disminución de la función pulmonar y signos de fibrosis pulmonar. Con respecto a los síntomas psiquiátricos, se han reportado altos niveles de depresión, ansiedad y trastorno de estrés postraumático a largo plazo en pacientes previamente infectados con otros coronavirus^{4,32}.

Probablemente estén implicadas las similitudes filogenéticas existentes entre ellos. En este sentido, se ha demostrado una superposición de la identidad de la secuencia genómica entre el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV-1 del 79% y una superposición entre el SARS-CoV-2 y el MERS del 50%⁴.

SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2 comparten el mismo receptor (ACE 2), si bien el SARS-CoV-2 tiene una mayor afinidad con el receptor y además presenta un sitio de escisión adicional, lo que permite una infección más efectiva y, posiblemente, complicaciones más graves a largo plazo³³.

6.1.1.1 Mecanismos principales

Los principales mecanismos que se han propuesto para explicar el SPC son la inflamación, la autoinmunidad y la persistencia del virus. Como mecanismos intermedios o colaterales han sido implicados el estrés oxidativo, la hipercoagulabilidad y un estado de disbiosis.

6.1.1.1.1 Inflamación

Hay una evidencia creciente de la implicación de un estado de inflamación sistémica de bajo grado en el SPC, con alteraciones en los efectores y en los mediadores de la respuesta inmune.

- **Citoquinas**

El virus, a nivel de los órganos, activaría una respuesta innata y se produciría una liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios (IL-6, IL-1, TNF-alfa, especies reactivas de oxígeno/ROS). Se ha descrito la actuación de numerosas citoquinas, como la Lipocalina-2^{28,34}, la quimiocina CCL11, lo cual se asocia a disfunción cognitiva¹⁰, o la combinación de IFN-beta, pentraxina 3, IFN-gamma, IFN lambda 2/3 y la interleuquina IL-6⁴.

La elevación persistente de citoquinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β y TNF potencialmente puede tener múltiples efectos sistémicos y específicos de órganos que podrían superponerse con manifestaciones del SPC: remodelación cardíaca alterada, arritmias, neuroinflamación, neurodegeneración, lesión renal, resistencia periférica a insulina o resorción ósea⁴.

Los niveles elevados de IL-6 pueden afectar al metabolismo muscular y exacerbar la pérdida muscular. Esto puede ser el sustrato del desarrollo posterior de síntomas como astenia y debilidad muscular⁴.

Se ha sugerido que la cuantificación de citoquinas proinflamatorias sería de ayuda para identificar a los pacientes con inflamación sistémica persistente⁴.

- **Linfocitos**

Una disfunción de los linfocitos T podría asimismo contribuir a desencadenar el SPC. Algunos estudios han demostrado alteraciones a nivel de las células TCD4+ y TCD8+ en el SPC. Se han diferenciado dos perfiles: uno más inflamatorio (con aumento de TCD8+ y descenso de TCD4+) y otro más autoinmune (con aumento de TCD4+ y de TCD8+)⁴.

El virus SARS-CoV-2 podría hacer que las células presentadoras de antígenos, presentaran dichos antígenos a células T autorreactivas en un proceso denominado “bystander activation”. Esto concuerda con hallazgos en diversas autopsias en las que se observó un infiltrado en los pulmones y otros órganos de linfocitos T CD8+. Además, se han descrito disfunciones en el sistema tiroideo en muchos pacientes que sufrieron la infección, lo que podría apoyar la teoría de los linfocitos T, habida cuenta de la estrecha relación que existe entre la glándula tiroidea y la autoinmunidad mediada por las células T⁶.

Por el contrario, otros autores han reportado niveles más bajos de linfocitos T CD8 que expresan CD107a y productores de interferón¹⁰. Otros estudios también han demostrado el persistente aumento de la activación de linfocitos CD14+ CD16+ y células dendríticas en pacientes con SPC²⁸.

Por otro lado, respecto a los linfocitos B, se han detectado en el SPC anticuerpos frente a distintas moléculas: interferón, neutrófilos, tejido conectivo, o el péptido cíclico citrulinado. Sin embargo, hay autores que sugieren que durante la infección por coronavirus se produce una linfopenia (déficit de linfocitos B y T) que causa a su vez un estado hiperinflamatorio, que puede ser la base del síndrome⁶.

Se han descrito numerosos casos de síndrome inflamatorio multisistémico en niños y adultos después de la infección aguda. Aparecen elevados niveles de marcadores proinflamatorios (PCR, Interleuquina-6, ferritina, dímero D). El hecho de que aparezca algo más tarde el síndrome inflamatorio multisistémico (MIS) después de la infección aguda sugiere la presencia de una desregulación del sistema inmune adaptativo. Es posible que la inflamación residual y los síntomas del MIS contribuyan al desarrollo de SPC en adultos y niños⁶.

6.1.1.1.2 Autoinmunidad

Otro de los principales mecanismos propuestos es el de autoinmunidad. Se ha descrito la presencia de autoanticuerpos que actúan frente a proteínas moduladoras, dando como resultado una alteración de la función inmunitaria⁴.

Como se ha comentado, asimismo se han detectado autoanticuerpos contra el interferón, los neutrófilos, el tejido conectivo, y los péptidos cíclicos citrulinados⁶.

Hay una evidencia creciente de la importancia de la reducción de la actividad ACE2, como mecanismo fisiopatológico en la infección por SARS-CoV-2. Mientras que ACE cataliza la angiotensina I a angiotensina II, ACE2 facilita la conversión de la angiotensina II en angiotensina 1-7. Varios trabajos han demostrado la presencia de anticuerpos contra el receptor ACE2, con lo que en estos pacientes la actividad de ACE2 se redujo. Esto podría conllevar un aumento de la angiotensina II, ocasionando así un estado proinflamatorio y de incremento de la resistencia insulínica^{10,35}.

Asimismo, se han observado niveles elevados de autoanticuerpos dirigidos contra diferentes órganos (pulmón, sistema nervioso central, piel y aparato gastrointestinal), tejidos (tejido conectivo, matriz extracelular, endotelio vascular), proteínas inmunomoduladoras (citoquinas, quimiocinas, factores del complemento), factores de coagulación y plaquetas. Sin embargo, no se ha demostrado que estos autoanticuerpos tengan un papel importante en la fisiopatología del SPC¹⁰.

Una respuesta autoinmune dañina y autosostenible contra antígenos del tejido propio es congruente con lo ya conocido, pues asimismo ocurre en el contexto de otras infecciones (Parvovirus B19, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, virus del herpes 6, virus linfotrópico de células T humanas tipo 1, virus de la hepatitis A y C, virus de la rubéola, virus del río Ross, SARS y MERS, Giardia lamblia, Coxiella burnetti, Borrelia burgdorferi). Por otro lado, hay otras enfermedades y síndromes autoinmunes que se han descrito asociados al COVID-19, tales como la artritis reumatoide (AR), la púrpura trombocitopénica idiopática, la enfermedad similar a Kawasaki, el lupus eritematoso sistémico (LES), el síndrome de Guillain-Barré, el síndrome de Miller Fisher y polineuritis craneal, el síndrome antifosfolípido, el síndrome de Sjögren, y el síndrome inflamatorio multisistémico en niños^{4,6,28}.

Cabe señalar el SPC presenta unas estrechas similitudes clínicas con la AR o el LES, con los que comparte la astenia, las artralgias, dificultad de concentración, y cefalea, entre otros¹⁶, síntomas que a su vez se solapan con los de la inflamación crónica³⁶.

6.1.1.1.3 Persistencia del virus

Se ha descubierto que el virus persiste en el organismo tiempo después de la fase aguda, lo que puede explicar cierto nivel de activación inmune responsable del SPC. Se ha reportado la presencia de ácidos nucleicos y proteínas del virus en el intestino de un alto porcentaje de pacientes asintomáticos⁶.

En esta línea, se ha observado la persistencia del SARS-CoV-2 en el tracto gastrointestinal inferior en sujetos asintomáticos meses después de la infección, lo que apoya la idea de que las proteínas virales dentro de los tejidos podrían explicar la reacción inmune persistente. Se ha observado que el íleon es una diana preferente del SARS-CoV-2, pudiendo permanecer en dicha localización durante meses^{4,5}.

Otros estudios han detectado ARN viral en las muestras de heces incluso después de que el virus fuera eliminado de la nasofaringe. Esto llevó a que realizaran biopsias del tracto

gastrointestinal en las que se ha encontrado proteína N (proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2) en los enterocitos intestinales y amplicones en la PCR.

Además del intestino delgado, también se ha demostrado la persistencia de virus en otros líquidos corporales (lavado broncoalveolar, esputo, saliva, sangre, orina y heces)^{10,28}.

Hay informes que hablan de una mejoría de síntomas clínicos tras la administración de vacunas en pacientes con síndrome post-COVID lo que refuerza la sugerencia de este reservorio viral. Es más, en pacientes que se han recuperado, las células B memoria siguen mostrando recambio clonal incluso después de 6 meses de la infección y los anticuerpos tienen una mayor hipermutación somática, resistencia a mutaciones en el dominio de unión al receptor y aumento de la potencia lo que indica una evolución continua de la respuesta humoral²⁸.

6.1.1.2 Mecanismos intermedios o colaterales

6.1.1.2.1 Estrés oxidativo

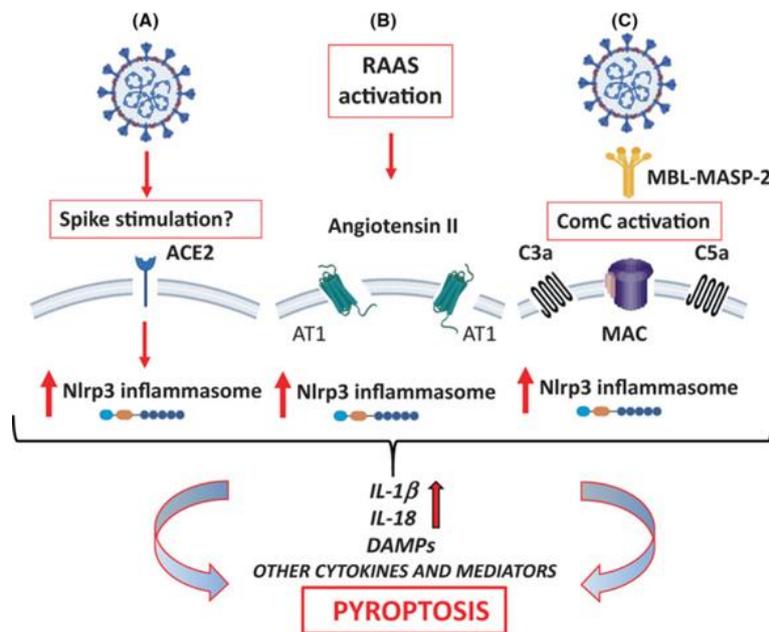


Figura 3: Las vías de activación del inflammasoma Nlrp3 en respuesta a la infección por SARS-CoV-2 que pueden conducir al inicio de la tormenta de citoquinas y la piroptosis en las células. **Fuente:** Ref nº29.

Al entrar el virus en las células para su replicación se ocasiona un estrés oxidativo mediado por especies reactivas de oxígeno (ROS) y la consiguiente disminución del glutatión (principal antioxidante intracelular). La sobreproducción de ROS produce disfunción mitocondrial y daño al DNA de la célula infectada lo que inhibe la expresión del factor de transcripción sensible a redox/factor nuclear/factor eritroide 2 (NRF2) que normalmente disminuye el estrés oxidativo.

Como se ha comentado, ACE2 cataliza la degradación de angiotensina II a angiotensina 1-7. La pérdida de actividad de la ACE2 ocasiona un incremento de la angiotensina II,

con efectos fibróticos e inflamatorios, así como una síntesis reducida de angiotensina 1-7. Este efecto contribuye a la activación del inflammasoma NLRP3, la liberación de citoquinas proinflamatorias y moléculas que actúan como DAMPs (moléculas de patrón molecular asociadas al daño), que amplifican la respuesta inmune innata y conducen a la muerte celular por piroptosis (Figura)²⁹.

6.1.1.2.2 Hipercoagulabilidad

En el SPC, al igual que en la fase aguda, se ha observado un estado de hipercoagulabilidad (estado tromboinflamatorio)⁴.

Durante la infección aguda se asocia un estado protrombótico que puede conllevar a lesión endotelial y activación plaquetaria. Esto a largo plazo puede estar relacionado con el daño posterior en distintos tejidos como pulmón, sistema cardiovascular, sistema neurológico y renal, lo que podría ocasionar las diferentes secuelas descritas²⁸.

Se han descrito casos de tromboembolismo pulmonar en el período post-agudo de la infección, con la tríada clásica de Virchow: estasis, daño endotelial e hipercoagulabilidad. Hay algunos autores que sugieren que los niveles de dímero D y trombomodulina pueden proporcionar información sobre el daño endotelial³⁴.

6.1.1.2.3 Disbiosis

Se ha demostrado que la disbiosis intestinal persiste después de la infección aguda y podría tener relación con ciertos síntomas del síndrome post-COVID, ya que el intestino está estrechamente relacionado con el sistema inmune. La disbiosis podría causar el crecimiento de patógenos oportunistas y afectar la producción de ácidos grasos de cadena corta por parte de comensales intestinales. Esta circunstancia podría tener repercusión en el sistema inmune, ya que estos ácidos de cadena corta (como el butirato) están implicados en la regulación de la fagocitosis y las respuestas inflamatorias³⁷.

La disbiosis intestinal se ha relacionado asimismo con una mayor gravedad del SPC⁶.

6.1.2 Clínica del SPC

Los síntomas más frecuentes del SPC son la astenia (52%), síntomas cardiorrespiratorios (30-42%) y los síntomas neurológicos (40%), incluyendo los cuadros de disautonomía⁴.

Una revisión sistemática frecuentemente referenciada³² ha mostrado que los síntomas más frecuentes son la astenia (58%), cefalea (44%), trastorno de atención (27%), pérdida de cabello (25%), disnea (24%). En dicha revisión se señala que la astenia, al igual que la polipnea y la alopecia son más comunes en las mujeres, mientras que en el resto de síntomas no se observan diferencias en función de edad o sexo.

La OMS señala en un documento técnico que los síntomas más frecuentes son astenia, dolor muscular, disnea y cefalea en el seguimiento de 4 meses. Señala además que aproximadamente 1/3 de los pacientes sintomáticos ambulatorios no recupera su

situación de salud basal en un seguimiento de 2-3 meses, y que hasta un tercio de los pacientes que no fueron hospitalizados presenta algún grado de dependencia³⁸.

Un estudio de seguimiento de 1 año realizado con 536 participantes de bajo riesgo, encontró que un 59% presentaba daño en un solo órgano y el 27% presentaba daño multiorgánico¹⁰.

El SPC puede ser invalidante, y muchos pacientes experimentan una merma importante en su calidad de vida, es causa de pérdidas económicas y de productividad e incrementa los costes sanitarios³⁹. Diferentes autores han estudiado la proporción de deterioro en la calidad de vida en pacientes con SPC. Una revisión recopiló datos sobre pacientes con SPC y su calidad de vida después de sufrir la infección aguda por COVID-19: Entre el 21 y el 63% presentó un deterioro de la capacidad funcional, hasta un 68,4% una merma en la actividad (tareas diarias, autocuidado y movilidad), entre un 5 y un 15% deterioro social, y hasta un 38,9% sufrió interrupciones en su vida laboral⁴⁰.

Un estudio realizado en Gran Bretaña concluyó que las personas que experimentaron un COVID prolongado (22%) tenían más probabilidades de ver afectadas sus finanzas familiares por la pandemia en comparación con los que no tuvieron la infección (13%). Este estudio coincidió con otros en que los pacientes con COVID prolongado (30%) habían referido más síntomas depresivos de moderados a graves en las últimas 2 semanas en comparación con los que no habían tenido infección por coronavirus (16%)⁴¹.

En general, y a falta de estadísticas agregadas y desagregadas, se observa que una proporción significativa de pacientes con COVID prolongado no puede retomar actividad laboral, así como un aumento del número de personas con discapacidad¹⁰.

6.1.2.1 Síntomas específicos

6.1.2.1.1 Astenia persistente

La astenia es el síntoma más frecuente del SPC. Se han propuesto distintas causas, tales como anomalías en el SNC (un estado hipometabólico cerebral), una disfunción mitocondrial muscular, y factores psicológicos y ambientales. Otro mecanismo sugerido es un drenaje linfático cerebral disfuncional, que podría conducir a la acumulación de LCR con la consiguiente acumulación de toxinas⁵.

La astenia es más frecuente en mujeres, en pacientes con diagnóstico de depresión o uso de antidepresivos⁶.

Debido al fuerte solapamiento clínico que ambos presentan, la astenia post-COVID ha sido relacionada con el síndrome de encefalomiелitis miálgica o de astenia o fatiga crónica (EM/SFC). La definición del síndrome establece que los síntomas deben estar presentes durante al menos 6 meses y deben ser de intensidad moderada o grave en al menos la mitad del tiempo. Los criterios que se incluyen son: astenia, malestar post-esfuerzo, sueño no reparador, deterioro cognitivo y síntomas relacionados con el ortostatismo. Se estima que alrededor de la mitad de las personas con SPC cumplen estos criterios.

El SFC es de causa incierta y la clínica es compleja y controvertida. Se han descrito como posibles causas una disfunción inmune, una disfunción endocrino-metabólica, factores neuropsiquiátricos y ciertas infecciones víricas -VEB, CMV, enterovirus, herpes virus-, entre los que se ha sugerido la inclusión del SARS-CoV-2^{10,32,42}.

En un estudio se analizó a 1146 supervivientes de COVID-19 con síntomas persistentes, de los cuales un 13,5% recibió más tarde el diagnóstico de síndrome de taquicardia postural ortostática y un 10,3% el diagnóstico de EM/SFC. Otro estudio con un seguimiento de 6 meses, observó que un 14,2% de los pacientes que presentaban astenia persistente cumplía criterios de ME/CFS⁶.

Una revisión demostró que 12 semanas o más después del COVID agudo, el 32% de los individuos presentó una astenia no justificada y el 22%, cierto grado de deterioro cognitivo. Se observó un aumento de los parámetros inflamatorios en estos pacientes, por lo que se cree que la hiperinflamación puede estar en relación con la aparición de astenia. En cuanto a su presentación se observó que la astenia era más prevalente en pacientes adultos que en niños. Sin embargo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre hospitalizados y no hospitalizados⁴⁰.

Un estudio reciente señala que la reactivación del virus VEB se asocia con astenia y disfunción neurocognitiva en pacientes con SPC¹⁰.

6.1.2.1.2 Síntomas respiratorios

Los síntomas respiratorios más frecuentes son la disnea y la tos^{10,28,32}.

La enfermedad tromboembólica venosa (ETE) y la fibrosis pulmonar constituyen las secuelas más importantes y guardan relación con la gravedad de la infección aguda.

En el COVID-19, la fibrosis pulmonar se relaciona con la duración y gravedad de la enfermedad y con la edad avanzada. Los estudios con TAC de alta resolución (TCAR) permiten definir 3 patrones radiológicos:

- Predominio de vidrio deslustrado y áreas organizadas. Este patrón responde a corticoides a dosis bajas de forma prolongada.
- Predominio de cambios fibrosantes con engrosamiento septal. Este patrón tiene respuesta a los corticoides escasa o nula.
- Combinación de los dos anteriores.
- También se han descrito reticulaciones y bronquiectasias.

Estas alteraciones radiográficas se cree que están relacionadas con la gravedad de la infección aguda. Una reducción en la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) es la alteración en las pruebas complementarias detectada con mayor frecuencia y parece estar también relacionada con la gravedad de la infección aguda^{4,28,32}.

Bases fisiopatológicas

Se ha propuesto que las respuestas hiperinflamatorias pueden conducir a una fibrosis pulmonar irreversible, comprometiendo gravemente la función respiratoria. Aunque la

astenia y la disnea no se hayan relacionado con la gravedad de la inflamación, sí que se han relacionado con marcadores inflamatorios persistentes asociados a la activación de neutrófilos (lipocalina-2), señalización de fibrosis (metaloproteasa-7 de la matriz) y reparación epitelial alveolar²⁸.

Los pacientes con niveles más elevados de IL-6, PCR y TGF-beta parecen presentar un mayor riesgo de desarrollar fibrosis pulmonar después de la infección por SARS-CoV-2⁴³.

A nivel del tejido conjuntivo se han observado fibroblastos patológicos que expresaban CTHRC1, lo que puede contribuir al desarrollo de la fibrosis pulmonar. Este estado fibrótico puede ser debido también al TGF-beta y a IL-6²⁸. En concreto, el aumento de los niveles de TGF-beta conduce a una disminución en la expresión de ACE2 y por tanto un aumento de los niveles de angiotensina II que promueven la proliferación de fibroblastos, la migración al tejido, la transformación en miofibroblastos, la activación de estos y, por último, la acumulación en la matriz extracelular^{34,43}.

Se ha sugerido además que los procesos fibróticos podrían estar relacionados, en aquellos pacientes que requirieron ventilación mecánica en la fase aguda, con el estrés oxidativo causado por altas fracciones de oxígeno y el trauma causado por la presión positiva de las vías respiratorias, por lo que estos factores facilitan aún más la progresión a la fibrosis³⁴.

Otros estudios señalan que la activación de fibroblastos con depósito de colágeno y fibronectina también influye en el desarrollo de fibrosis pulmonar⁴.

En pacientes con COVID-19 grave se ha observado una disminución de los macrófagos alveolares en muestras de lavado broncoalveolar. Los macrófagos alveolares tienen un papel de regulación de la homeostasis pulmonar, eliminando células dañadas y favoreciendo el mantenimiento de la integridad tisular. Esto puede ser explicado porque la diferenciación y mantenimiento local de los macrófagos dependen de la producción de CSF-2 (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos) por las células epiteliales pulmonares alveolares tipo II. Estas células expresan los receptores ACE 2 y es por ello que se cree que la unión del virus a estas células pueda producir un daño que conlleve a la reducción del número de macrófagos. En un estudio reciente se ha observado que las células AT2 (células alveolares de tipo 2) no pudieron transicionar de forma completa a células AT1 (células alveolares de tipo 1) por lo que se ve deteriorada la regeneración pulmonar²⁸.

Un trabajo recientemente publicado ha revelado la existencia de una modificación en los dominios Fc de los macrófagos, caracterizada por la ausencia de un residuo de fucosa central (afucosilación) en personas con COVID-19 grave y en un grupo de pacientes que tuvieron enfermedad leve pero que más tarde progresaron a síntomas más graves. Es posible que haya anticuerpos afucosilados que puedan contribuir al desequilibrio de la respuesta inflamatoria, por lo que puede ser de utilidad medir los niveles de anticuerpos afucosilados IgG para identificar a aquellos pacientes con riesgo de desarrollar COVID persistente²⁸.

Además de las lesiones fibróticas, en autopsias de pacientes que fallecieron por COVID-19, se han detectado asimismo lesiones endoteliales y angiogénesis. El daño

microvascular también podría estar relacionado con daño persistente como causante de la hipertensión pulmonar.

Debido a la observación de pacientes con disnea en ausencia de lesión pulmonar, se ha sugerido que los trastornos autónomos del SN (daños en receptores reflejos intratorácicos o en zonas corticales del tronco del encéfalo o cerebro) podrían estar relacionados con una disregulación de la ventilación que a su vez podría ocasionar la disnea⁵.

6.1.2.1.3 Síntomas neurocognitivos

El síntoma neurológico más frecuente es la cefalea, tanto en la infección aguda como en el SPC. Tiene características similares a la migraña, es refractaria a los analgésicos habituales y se cree que se produce por los altos niveles de citoquinas circulantes.

Otras manifestaciones frecuentes son el deterioro cognitivo (típicamente de carácter fluctuante), “niebla cerebral” (con dificultades en la concentración), pérdida de memoria, alteración de lenguaje receptivo o deterioro de las funciones ejecutivas, anosmia, ageusia, trastornos del sueño, parestesia, mareos, problemas de equilibrio, sensibilidad a luz y ruido, vértigo y tinnitus^{4,10}.

El deterioro cognitivo se presenta de forma independiente a alteraciones del estado de ánimo (depresión o ansiedad) y se presenta en la misma proporción en pacientes hospitalizados y no hospitalizados¹⁰.

Los síntomas de empeoramiento de la capacidad de concentración o de memoria fueron más frecuentes en pacientes que estuvieron ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁴⁴.

También se han descrito, aunque con menor frecuencia, la enfermedad de Parkinson y enfermedad de Alzheimer²⁸.

Una revisión citada anteriormente estudió la presencia de deterioro cognitivo 12 semanas o más después del diagnóstico de COVID-19. Un 22% de estos pacientes presentó deterioro cognitivo. Al igual que en la astenia, los autores sugerían la hiperinflamación como mecanismo probable de aparición de un deterioro cognitivo en pacientes con SPC. Dicho deterioro cognitivo no presentó diferencias significativas entre niños y adultos, ni entre hospitalizados y no hospitalizados⁴⁰.

Bases fisiopatológicas

A nivel cerebral se han detectado anomalías estructurales y metabólicas que parecen estar relacionadas con síntomas neurológicos persistentes como pérdida de memoria, astenia y anosmia entre otros⁶. Hay datos que sugieren que los niveles elevados de IL-6 y PCR se asocian a una enfermedad más grave y mayor mortalidad⁴³. Son posibles mecanismos de la afectación neurológica el daño vascular (coagulopatía, disfunción endotelial) y la disfunción neuronal¹⁰.

Un estudio ha señalado que los pacientes con COVID prolongado con niveles séricos elevados de NfL y GFAP (proteínas del esqueleto que mantienen los axones neuronales y los astrocitos), manifestaron una cefalea más intensa y un dolor neuropático persistente. Además, estos marcadores se relacionaron a su vez con los niveles de IL-6, quimiocina CCL2, TNF-alfa, lo que parece demostrar que las citoquinas proinflamatorias y la neuroinflamación pueden exacerbar el daño neuronal⁴³.

Se ha visto que la corteza cerebral expresa niveles elevados de ACE2. Además, se ha observado daño directo por la proteína S en la barrera hematoencefálica lo que conllevaría a un aumento de la permeabilidad para sustancias neurotóxicas⁴.

Se ha propuesto que el paso del virus al SNC ya sea por la cavidad nasal o vía sanguínea, puede desencadenar la neuroinflamación. Se han sugerido distintos mecanismos como activación de microglía, reacciones autoinmunes o neuroinflamación persistente. También puede influir la microtrombosis local como resultado de la hipercoagulación o del fallo mitocondrial⁵.

Varios estudios han detectado alteraciones estructurales en pacientes sintomáticos que se recuperaron de la infección aguda, basándose en hallazgos de imágenes resonancia magnética (MRI). Uno de ellos detectó alteraciones estructurales en el hipocampo, lóbulo insular y corteza olfativa, entre otros. Además, los autores observaron una correlación entre la pérdida de memoria u olfato y la cantidad de sustancia gris en algunas regiones del cerebro como el hipocampo y el giro cingulado⁵. En otro estudio realizado en el Reino Unido se analizaron imágenes cerebrales de los pacientes antes y después de la infección por SARS-CoV-2 y se observó una reducción de la materia gris en la corteza orbitofrontal y giro parahipocampal y una reducción del tamaño cerebral¹⁰. Asimismo, se han reportado una disminución del grosor cortical, modificaciones en la microestructura de la sustancia blanca, un deterioro de los circuitos intracorticales GABA-érgicos y una disminución del flujo sanguíneo cerebral en regiones frontal y límbica⁵.

Un posible mecanismo de la disfunción olfativa es la invasión viral neuroepitelial y la inflamación posterior. En estudios histológicos se ha demostrado la persistencia del virus y de inflamación dentro del neuroepitelio olfativo. Asimismo, se ha observado la persistencia del virus en las papilas gustativas linguales, lo que podría explicar la disgeusia⁵.

Otros estudios que evaluaron el metabolismo cerebral detectaron actividad hipometabólica en aquellos pacientes que presentaban síntomas neurológicos como la niebla cerebral o anosmia⁵. En esta línea, varios estudios han demostrado la similitud entre la señalización de la enfermedad de Alzheimer y el SPC: aparición de péptidos amiloides, neuroinflamación generalizada, hipometabolismo cerebral y del tronco del encéfalo y hallazgos anormales en líquido cefalorraquídeo. Asimismo, se han encontrado niveles anormales de proteínas mitocondriales en el SNC¹⁰.

Se cree que la gravedad del COVID-19 agudo tiene poca relevancia a la hora de predecir enfermedades cerebrales posteriores como encefalopatías, delirium, hemorragias y ACVA. Sin embargo, el delirium sí que se ha descrito como un predictor importante de

las secuelas neurológicas sobre todo en pacientes de edad avanzada. Un metaanálisis estudió a pacientes con síntomas neurológicos persistentes tras infección por los virus SARS, MERS y COVID-19 y encontró que el delirium es una complicación común en la fase aguda de la enfermedad que puede predisponer a distintas secuelas neurológicas como depresión, ansiedad, síndrome de estrés postraumático, pérdida de memoria o astenia⁶.

Otros estudios también han propuesto esta disfunción autonómica como la causa de síndromes de intolerancia ortostática que incluyen la hipotensión ortostática, el síncope vasovagal y el síndrome de taquicardia ortostática postural⁴.

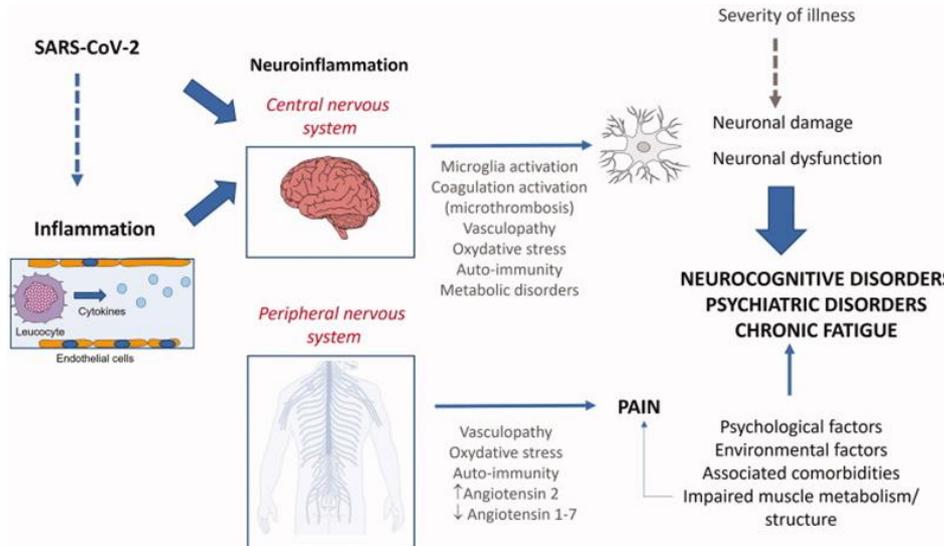


Figura 4: Diferentes mecanismos fisiopatológicos que pueden conducir a síntomas persistentes después de COVID-19. **Fuente:** Ref nº5.

6.1.2.1.4 Síntomas cardíacos y del sistema nervioso autónomo

Se ha descrito hasta en un 20-30% de los pacientes un dolor torácico persistente. Ante este síntoma siempre se debe descartar enfermedad coronaria y miocarditis. La miocarditis se ha observado mediante RM hasta en un 60% de los pacientes en algunas series, a los 2 meses de la infección aguda⁴.

Esta inflamación miocárdica persistente es independiente de las condiciones preexistentes, gravedad y curso general de la enfermedad aguda²⁸.

Otros síntomas frecuentes son las palpitaciones, que cuando son recurrentes y se asocian a hipotensión ortostática⁴, pueden formar parte de un cuadro de disautonomía denominado POTS (Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome).

Asimismo, se han descrito síncope y arritmias²⁸.

Otras complicaciones registradas han sido la pericarditis, edema miocárdico, fibrosis miocárdica, disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica del ventrículo derecho, trombo del ventrículo izquierdo, enfermedad de las arterias

coronarias, infarto agudo de miocardio, disfunción endotelial sistémica persistente, insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar⁴⁵.

Un análisis de las bases de datos del Departamento de Veteranos de los Estados Unidos concluyó que 1 año después de la infección aguda, existía un riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca, arritmias y accidente cerebrovascular, independientemente de la gravedad de la presentación inicial de la infección aguda¹⁰.

Se han detectado anomalías en el ECG y Holter-ECG en pacientes con COVID prolongado. La frecuencia de estas alteraciones varía entre <1% en deportistas jóvenes y 27,5% en pacientes que requieren hospitalización por complicaciones cardiovasculares. Algunas de esas alteraciones son: taquicardia sinusal, cambios ST inespecíficos, elevación del ST sin hallar signos de isquemia miocárdica, anomalías en la onda T, QT prolongado, bajo voltaje y desarrollo de un bloqueo de rama⁴⁵.

A pesar de que la mayoría de alteraciones ecocardiográficas se resuelven, algunos persisten en el tiempo, y entre ellos, se encuentran la remodelación de ventrículos, disfunción diastólica y sistólica, hipertensión pulmonar y el derrame pericárdico. Se ha sugerido que estos hallazgos patológicos persistentes pueden relacionarse con la gravedad de la COVID-19 aguda, el tiempo transcurrido desde la enfermedad aguda y el número de síntomas persistentes⁴⁵.

Bases fisiopatológicas

La inflamación sistémica y la invasión viral de las células miocárdicas se han propuesto como posibles mecanismos de disfunción cardíaca. Además, la inflamación prolongada podría conducir posteriormente a fibrosis con lo que se produciría una remodelación estructural. Esto podría explicar la insuficiencia cardíaca o arritmias¹³.

La disfunción endotelial microvascular podría provocar microtrombos. Esto puede originar trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y eventos hemorrágicos^{5,10}. También se han observado alteraciones en el tamaño y rigidez de las células sanguíneas en el SPC, lo que podría afectar al transporte de oxígeno¹⁰.

En un estudio basado en imágenes de microscopía electrónica se han observado en pacientes con COVID-19 partículas del virus en el endotelio de distintos órganos (pulmón, corazón, riñón, cerebro y piel). El daño endotelial altera el flujo capilar y la apoptosis de algunas células endoteliales puede afectar a la señalización entre los canales de conexina intercelular y las células del músculo liso vascular. Además, hay un aumento del TNF-alfa que provoca la excreción del glicocáliz lo que a su vez altera las resistencias microvasculares y la hemodinámica capilar. Los autores concluyeron que el daño capilar por inflamación puede contribuir tanto a los síntomas agudos como a largo plazo de hipoxia tisular²⁹.

También se han propuesto mecanismos autoinmunes. El desarrollo de anticuerpos antifosfolípido podría contribuir a la inflamación microvascular y complicaciones trombóticas. Estos anticuerpos se han detectado en pacientes con COVID-19 en fase aguda y se han relacionado con un aumento de la NETosis (Neutrophil Extracellular

Traps). Otro estudio empleó 18FDG PET/TAC en pacientes con síntomas persistentes, hallándose vasculitis de grandes vasos⁵.

Asimismo, se ha sugerido la posibilidad de trastornos del sistema nervioso autónomo como el mencionado POTS. Este síndrome podría producirse por una disfunción mediada por el virus o autoinmune de los quimiorreceptores y mecanorreceptores intratorácicos o del tronco del encéfalo. Además, se han identificado anticuerpos contra receptores de catecolaminas (que regulan la frecuencia cardíaca) y autoanticuerpos contra los receptores de angiotensina 2 y endotelina en pacientes con POTS⁵.

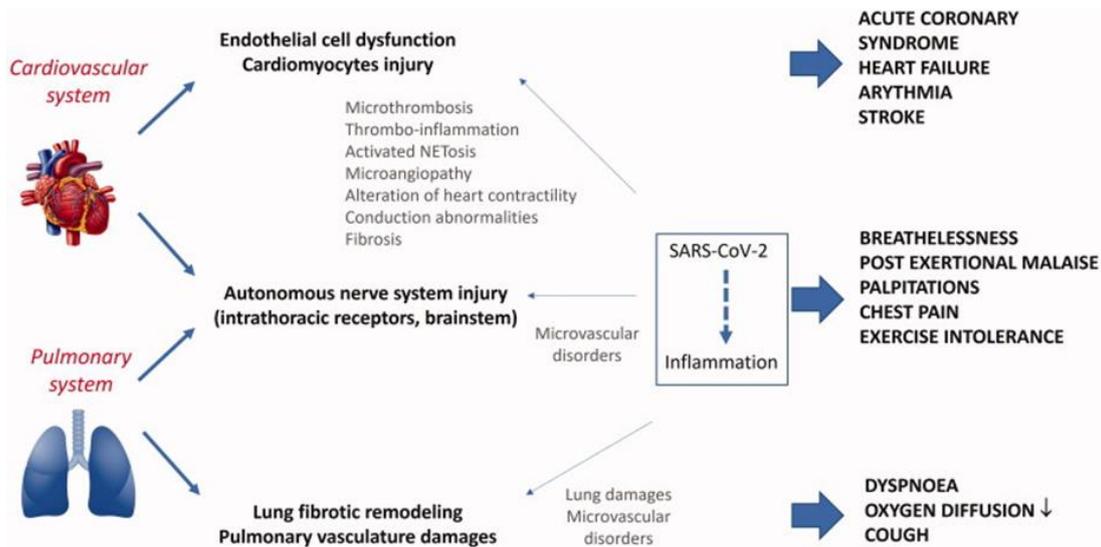


Figura 5: Mecanismos potencialmente implicados en las consecuencias cardiorrespiratorias tras la COVID-19. **Fuente:** Ref 5.

6.1.2.1.5 Síntomas digestivos

Los síntomas digestivos son muy frecuentes (se han observado en más de la mitad de pacientes) y muy diversos: diarrea, meteorismo, dispepsia, dolor abdominal, náuseas, vómitos, pérdida de apetito, pérdida de peso, síndrome del intestino irritable nuevo o exacerbado^{4,10,28}.

Bases fisiopatológicas

Se ha observado la persistencia del SARS-CoV-2 en el tracto gastrointestinal inferior en sujetos asintomáticos meses después de la infección, lo que apoya la idea de que las proteínas virales dentro de los tejidos podrían explicar la reacción inmune persistente. Se ha observado que el íleon es una diana preferente del SARS-CoV-2, pudiendo permanecer en dicha localización durante meses^{4,5}.

Los síntomas gastrointestinales, además de poder explicarse por la persistencia viral, se pueden explicar por una producción más lenta de anticuerpos IgA e IgG¹⁰.

6.1.2.1.6 Alteraciones endocrinológicas

La infección por SARS-CoV-2 y la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) tienen una relación bidireccional⁴⁶. Desde las fases iniciales de la pandemia se observó que la DM2 y un estado hiperglucémico incrementaban el riesgo de un curso grave de la enfermedad⁴⁷. Además de la inflamación de bajo grado asociada a la DM, que afecta a la regulación de la glucemia y a la sensibilidad periférica a la insulina, puede haber otros mecanismos implicados, como una disregulación del sistema inmune o el estímulo directo de la proliferación viral por la hiperglucemia⁴⁶.

Por otro lado, se ha observado que algunos pacientes con COVID-19 desarrollan una DM de novo o presentan complicaciones agudas de una DM preexistente, incluida la cetoacidosis diabética. Es posible que asimismo coexistan varios procesos subyacentes, como la hiperglucemia por stress, la hiperglucemia inducida por corticoides o efectos directos debidos al virus sobre la célula β . Los islotes pancreáticos tienen una elevada expresión de receptores ACE2, y la alta afinidad del SARS-CoV-2 por ellos puede ocasionar una lesión directa de la célula β ⁴⁶ o indirectamente, un incremento en la producción de angiotensina II, con un aumento de la insulín-resistencia (IR)⁴⁸, factor de riesgo importante de DM2 y enfermedad cardiovascular (CV).

Asimismo, se ha planteado una posible relación con el SPC⁴⁹. En el SPC han observado también hiperglucemias e inicio de diabetes mellitus. Estos pacientes mostraron niveles significativamente más altos de insulina en ayunas, y niveles más altos de péptido C²⁸. Sin embargo, un reciente pre-print ha demostrado un efecto modesto del SPC respecto al incremento de la resistencia insulínica⁷⁹.

Otras alteraciones endocrinológicas reportadas son las alteraciones tiroideas, como la tiroiditis de Hashimoto, la enfermedad de Graves o la tiroiditis subaguda^{4,28}.

El daño al tiroides también podría ocurrir por la invasión directa del virus a través de receptores ACE2, o de forma indirecta por la liberación de citoquinas que ocurre en la fase temprana de la enfermedad con la consiguiente inflamación⁵.

Se ha observado niveles bajos de cortisol en individuos con COVID prolongado. Este descenso en los niveles de cortisol no se ve compensado con un aumento de la ACTH (hormona adrenocorticotrópica) por la hipófisis por lo que existía una disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. El descenso en los niveles de cortisol también se ha registrado en pacientes con EM/SFC¹⁰.

6.1.2.1.7 Síntomas dermatológicos

Si bien en la fase aguda se han observado numerosas alteraciones dermatológicas (urticaria, eritema macular, púrpuras), en la fase crónica el más comúnmente registrado es la pérdida de cabello, la cual puede deberse al efluvio telógeno resultante de una infección viral o una respuesta al estrés^{4,32}.

El efluvio telógeno es una causa autolimitada (se resuelve en una media de 3 meses) de caída difusa del cabello, pero que puede suponer una angustia emocional. Se suele resolver en 3-6 meses después del evento desencadenante. Factores como la hipoxia,

inflamación (sobre todo con implicación de IL-6) y medicamentos, tienen un papel relevante en el desarrollo y gravedad del efluvio telógeno^{28,32}.

Bases fisiopatológicas

A pesar de haberse reportado numerosos trastornos dermatológicos, aún no está clara la fisiopatología subyacente. En biopsias de piel se han identificado infiltración de leucocitos, microtrombosis y vasculitis. Se ha observado que las lesiones de perniosis y lívido reticularis duran más que otras lesiones⁵.

6.1.2.1.8 Síntomas psiquiátricos

Son bastante frecuentes. Los más comunes son ansiedad y depresión (30-40%) pero también se han descrito trastorno de estrés postraumático, insomnio, sintomatología obsesiva-compulsiva y demencia^{4,32}.

Estos síntomas se han observado con mayor frecuencia en pacientes que estuvieron ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁴⁴.

Se han observado diferentes patrones de co-ocurrencia de síntomas, que incluyen manifestaciones neurológicas, psiquiátricas y cognitivas, y entre los cuales está la asociación observada entre la depresión y las dificultades cognitivas⁵⁰.

6.1.2.1.9 Síntomas del aparato reproductor

Se han registrado distintas alteraciones en el sistema reproductor en pacientes que presentan COVID persistente, tales como alteraciones menstruales y disminución de la reserva ovárica.

Algunas pacientes han identificado la menstruación como un factor de recaída de los síntomas de COVID. Muchos de estos síntomas pueden explicarse por la abundancia de receptores ACE 2 en el ovario y endometrio y la consiguiente afectación de la producción de hormonas ováricas y/o de la respuesta endometrial. Las pacientes que sufren simultáneamente síntomas del SPC junto con menstruación tienen más probabilidades de experimentar astenia, cefalea, dolor corporal y disfagia¹⁰.

Asimismo, en el varón, se ha observado persistencia viral en el pene. Se ha observado un aumento del riesgo de disfunción eréctil, deficiencias en el recuento de espermatozoides, en el volumen del semen, motilidad, morfología y concentración de espermatozoides en pacientes con COVID persistente, en comparación con individuos de control. Además, en el líquido seminal se han observado elevados niveles de citoquinas, caspasa 8, caspasa 9 y caspasa 3¹⁰.

6.1.2.1.10 Otros

Algunos pacientes que pasaron la infección por COVID-19 y estuvieron ingresados en la UCI, desarrollaron al menos un componente del llamado Síndrome Post-UCI (PICS). Los síntomas más comúnmente presentados son: debilidad física, rigidez o dolor en las articulaciones, disfunción mental, disfunción cognitiva y mialgias⁴⁴.

6.1.2.2 Duración de los síntomas

Algunos síntomas se resuelven más rápidamente que otros, en función del tipo de síntoma y del individuo. La fiebre, escalofríos y la ageusia/anosmia se suelen resolver entre 2-4 semanas. Por el contrario, la astenia, la disnea, el dolor torácico, el dolor musculoesquelético y las alteraciones psicológicas suelen durar meses^{10,44}. También se ha sugerido que los pacientes que sufrieron una enfermedad aguda más leve se recuperaran más rápidamente que aquellos que sufrieron una enfermedad moderada-grave. Asimismo, depende de los factores de riesgo y de la severidad de la infección de la fase aguda⁵¹.

La parosmia tiene un inicio medio de 3 meses después de la infección aguda y tiende a disminuir con el tiempo. Varios síntomas neurocognitivos empeoran con el tiempo y tienden a persistir más tiempo. La niebla cerebral, las convulsiones, la demencia, la psicosis y otras afecciones neurocognitivas han persistido durante al menos los 2-3 años de evolución de la pandemia. Un estudio reciente describe un plazo similar de persistencia de una resistencia insulínica incrementada, en concreto 20 meses después de un COVID agudo leve⁷⁹.

Se ha observado que un año después del cuadro inicial por SARS-CoV-2, ha aumentado el riesgo de paro cardíaco, muerte, diabetes, insuficiencia cardíaca, embolia pulmonar, accidente cerebrovascular, encefalomiелitis miálgica/síndrome de astenia crónica y disautonomía.

En un estudio, los autores observaron que el 85% de los pacientes que tuvieron síntomas 2 meses después de la infección inicial, presentaron síntomas 1 año después del inicio de la sintomatología¹⁰.

6.1.2.3 Clusters (fenotipos)

Distintos estudios han intentado clasificar en grupos fenotípicos las distintas manifestaciones del SPC. A día de hoy existe una disparidad de opiniones, ya que son numerosos los espectros clínicos y las combinaciones de síntomas que pueden presentar los pacientes⁵⁷.

Se muestra una síntesis de las distintas clasificaciones de clusters propuestas.

6.1.2.3.1 Kenny *et al.*, 2022⁵²

Estos autores identificaron 3 grupos distintos. El Grupo 1 fue el que presentó un mayor número de síntomas, entre los que predominaban síntomas dolorosos como las mialgias, artralgias y cefalea. Este grupo se asoció a una elevada discapacidad y tasas más altas de asistencia a servicios de urgencias. El sexo femenino, ser trabajador sanitario y una mayor duración de los síntomas se asociaron significativamente con el grupo 1. Los autores subrayaron las similitudes clínicas de estos pacientes con los que padecen SFC -especialmente, astenia y dolor en ausencia de inflamación-. Tres estudios describieron un fenotipo multiorgánico en el grupo 1^{52,53,54}.

El grupo 2 también se asoció al sexo femenino y presentó un predominio de síntomas cardiorrespiratorios como dolor torácico, palpitaciones y disnea. A pesar de que el 87 % había presentado un cuadro inicial leve, los síntomas del SPC eran graves y motivaron visitas a servicios de urgencias. Los síntomas se corroboraron con hallazgos clínicos como taquicardia e imágenes de pericarditis o miocarditis en RM, aunque no se dispuso de estudio RM en todos los casos.

En el grupo 3, los síntomas más frecuentemente referidos fueron la astenia y disnea. Aun así, a diferencia de los grupos 1 y 2, la puntuación media en la escala MRC (Medical Research Council) fue normal. Este grupo, a pesar de tener la mayor proporción de enfermedad inicial grave por COVID-19, fue el que presentó una menor tasa de visitas a servicios de urgencias.

A nivel funcional, los grupos 1 y 2 se relacionaron con un mayor impacto funcional que el grupo 3. Los grupos 1 y 2 presentaban una media de absentismo laboral de 10 y 12 semanas, respectivamente, comparado con las 6 semanas del grupo 3. Además, los grupos 1 y 2 presentaron una mayor discapacidad subjetiva medida con el cuestionario SF-36. Cabe destacar que no se hallaron diferencias entre los grupos en cuanto al estado emocional también registrado mediante el cuestionario SF-36. Esto puede sugerir que los síntomas físicos pueden ser de ayuda en la diferenciación entre los grupos.

6.1.2.3.2 Whitaker *et al.*, 2021⁸⁰

Estos autores coincidieron en algunos aspectos con lo sugerido por Kenny *et al.* Diferenciaron dos grupos: en el primero observaron un predominio de síntomas relacionados con la astenia (similar al grupo 1 expuesto anteriormente) y un segundo grupo con una alta prevalencia de síntomas respiratorios (parecido al grupo 2 expuesto anteriormente).

6.1.2.3.3 PHOSP-COVID Collaborative Group, 2021, 2022⁵⁵

Este estudio multicéntrico clasificó los pacientes con SPC en 4 grupos en función de la gravedad: Muy grave, grave, moderado y leve.

La obesidad, el sexo femenino, la reducción de la capacidad de ejercicio, un mayor número de síntomas y el aumento de PCR se relacionaban con los grupos más graves. Asimismo, en los grupos más graves también se observó un aumento de los mediadores inflamatorios referentes a la inflamación pulmonar y sistémica. Curiosamente los grupos moderados y leves se asociaron con mayores concentraciones de IL-6 y CD70, lo que puede indicar una posible neuroinflamación que contribuiría al deterioro cognitivo.

6.1.2.3.4 Otros^{4,56}

Otras revisiones han descrito fenotipos clínicos relacionados con la duración y aparición o remisión de la clínica:

- Permanente (sin cambios durante el seguimiento)
- Recidivante/remitente (curso fluctuante y episódico con exacerbaciones y remisiones de los síntomas)

- Con mejoría lentamente progresiva.

6.1.3 Factores de riesgo de SPC

A pesar de que la enfermedad aguda de COVID-19 es más frecuente y más grave en varones, la mayoría de personas con SPC, entre el 55 y 75%, son mujeres. Mientras que los varones tienen un estadio proinflamatorio previo de base que les puede predisponer a un peor curso de la infección, las mujeres presentan una respuesta inmune de linfocitos T más potente, que parece subyacer en la predisposición a padecer un SPC^{45,58}.

Las mujeres presentan respuestas inmunes innatas y adaptativas más rápidas y robustas que pueden proteger en la fase inicial y de la gravedad, pero pueden ocasionar alteraciones relacionadas con la autoinmunidad, lo que podría explicar el aumento de riesgo de desarrollar SPC en las mujeres. De forma similar, es sabido que las mujeres presentan mayores respuestas vacunales, pero también mayores efectos secundarios a las vacunas¹⁹.

Otra hipótesis que se ha planteado se basa en las diferencias en las hormonas sexuales que podría contribuir a las diferencias en el riesgo entre sexos, basándose en la similitud de la sintomatología del SPC con la clínica de la perimenopausia y menopausia⁵⁹.

Los niveles altos de andrógenos (testosterona) producidos por los hombres, en comparación con las mujeres, provocan una alta internalización del virus y una mayor susceptibilidad a efectos adversos del SARS-CoV-2. Una alta carga viral o una hiperactivación de la maquinaria inmune puede inducir una alta producción de citoquinas proinflamatorias y daño tisular. La ventaja inmunológica que muestran las mujeres, está mediada tanto por las propiedades del estradiol de estimular la respuesta inmune, así como por la capacidad de inmunomodulación y retorno a un estado de homeostasis inmunológica que presenta la progesterona. Además, en las mujeres existe una mayor reserva de enzima convertidora de angiotensina II (ECA2) en tejidos, porque su gen se encuentra ubicado en el cromosoma X y tiene por tanto una doble expresión⁶⁰.

Se ha señalado la necesidad de realizar investigaciones sobre el SPC reportando las diferencias entre sexos⁵⁹.

En cuanto a la edad, la prevalencia es mayor en personas de entre 40-60 años. Otros factores propuestos como predictores de COVID prolongado han sido, entre otros, un IMC elevado, la presencia de síntomas de 5 o más órganos distintos durante la infección aguda y una infección aguda grave que requirió hospitalización. También se ha propuesto como factor favorecedor el hecho de tener niveles más bajos de IgG frente a SARS-CoV-2⁴⁵.

En la tabla se recogen los factores de riesgo que han sido descritos en diferentes estudios y recopilados por el grupo de Gyöngyösi *et al*⁴⁵.

Tabla 2: Factores de riesgo para desarrollar un SPC⁴⁵.

Detectado durante la infección activa
Alto nivel de ARN del SARS-CoV-2
Alto nivel de ARN del VEB (activación latente del VEB)
Alto nivel de INF- α
Autoanticuerpos específicos (por ejemplo, ANA)
Subtipo 3 de IgM e IgG bajas
Nivel más bajo de IgG del SARS-CoV-2
Anosmia
Diarrea
Enfermedad grave por COVID-19 que requiere hospitalización
Presencia de cinco síntomas de diferentes órganos durante las infecciones agudas (fatiga, dolor de cabeza, disnea, voz ronca, mialgia, pero también pérdida del olfato en la edad de los pacientes >70 años)
Puntuación PASC alta
General
Diabetes mellitus
Género femenino
Elevado índice de masa corporal
Edad avanzada
Cualquier comorbilidad previa si la edad >70 años
Comorbilidades previas: asma, enfermedades cardíacas

Los factores de riesgo sobre los que hay un mayor acuerdo son el sexo femenino, un episodio agudo polisintomático, la presencia de comorbilidades, y una historia de depresión o uso de antidepresivos⁶. Se ha observado que es más frecuente en la raza hispana o latina¹⁰.

Desigualdades sociales como pobreza, incapacidad de descansar adecuadamente durante las primeras semanas tras la infección aguda¹⁰, sobrepoblación, condiciones laborales precarias e imposibilidad de acceso a servicios sanitarios se han descrito también como factores importantes en el desarrollo y curso de la enfermedad y también para la presentación del SPC⁶¹.

Otros estudios no han podido demostrar una relación entre la gravedad de la infección aguda y el SPC en los varones⁵⁸.

Hay que destacar que hasta 1/3 de los pacientes con SPC no tiene ningún factor de riesgo de los descritos. Puede presentarse en pacientes ambulatorios asintomáticos. Asimismo, el SPC puede aparecer en la edad pediátrica, incluidos aquellos con un COVID-19 asintomático y presentar un SPC con síntomas como disnea, fatiga, mialgia, deterioro cognitivo, dolor de cabeza, palpitaciones y un dolor torácico que puede durar meses⁶².

En relación con la edad del paciente se ha observado alguna diferencia en los cuadros respiratorios. En los jóvenes, que presentan mayor inmunidad local, los síntomas respiratorios suelen afectar a las vías respiratorias superiores y medias, mientras que, en los pacientes de edad avanzada, con menor inmunidad local, presentan sobre todo afectación de vías respiratorias inferiores y suelen ser de mayor gravedad^{58,63}.

Cabe señalar la heterogeneidad de los estudios de los que se han recopilado los datos, con distintos diseños, características clínicas (p. ej., gravedad de la enfermedad y tratamiento recibido) y demográficas (p. ej., comorbilidades, estado socioeconómico y antecedentes de tabaquismo) de los participantes, y por otro lado las múltiples presentaciones sintomáticas que presenta el SPC. Todo ello dificulta la homogeneización de resultados⁶².

6.1.4 Biomarcadores

La definición de los biomarcadores implicados en el SPC y su posible utilidad, tanto en el seguimiento clínico como en el tratamiento, es un aspecto más del SPC que está aún pendiente de determinar. En esta línea, 3 revisiones publicadas recientemente aportan una información de elevado interés clínico.

Lai *et al.*⁴³ analizaron un total de 113 biomarcadores asociados significativamente con el SPC e identificaron que el 69,9% aumentó significativamente, un 25,7% de los biomarcadores disminuyó y un 4,4% requirió una determinación adicional. Un 33,6% fueron citoquinas/quimiocinas, un 21,2% fueron marcadores bioquímicos, un 17,7% marcadores vasculares, un 5,3% marcadores neurológicos, un 4,4% proteínas de fase aguda y un 17,7% pertenecían a otros grupos.

Hay coincidencia en varios marcadores, y en este sentido, se han observado niveles elevados de IL-6, PCR y TNF- α en el SPC en un 30%, 15% y 15% respectivamente. En un 10% disminuyó el nivel de hemoglobina. También se han detectado aumentos en los niveles de IL-17 (16,7%) y de CCL3 (16,7%).

Se han registrado además los biomarcadores presentes en pacientes con síntomas múltiples (81,4%), neurológicos (19,5%) y pulmonares (13,3%). Se halló que existía un aumento de PCR estadísticamente significativo en pacientes con síntomas múltiples, neurológicos y pulmonares. También se informó del aumento de otros biomarcadores relacionados con la angiogénesis (VEFG, PDGF-BB) y coagulación (dímero D, antígeno del factor de von Willebrand, trombomodulina soluble o factor VIII).

Los pacientes con síntomas neurológicos presentaron niveles más altos de cadena ligera de neurofilamento (NfL) y de proteína ácida fibrilar glial (PAFG). Estos biomarcadores podrían ser empleados en el diagnóstico y seguimiento de pacientes con síntomas neurológicos, como cefaleas prolongadas.

Los pacientes con síntomas pulmonares presentaron mayor nivel de factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). Este factor también podría ser de utilidad como indicador de síntomas pulmonares en el SPC.

Los autores concluyen que la interleucina 6 (IL-6), proteína C reactiva (PCR) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) podrían ser útiles como biomarcadores de diagnóstico para SPC.

Las Figuras 6 y 7 estructuran y resumen los principales hallazgos. La correspondencia entre las siglas y la denominación completa de los biomarcadores se puede consultar en el Anexo.

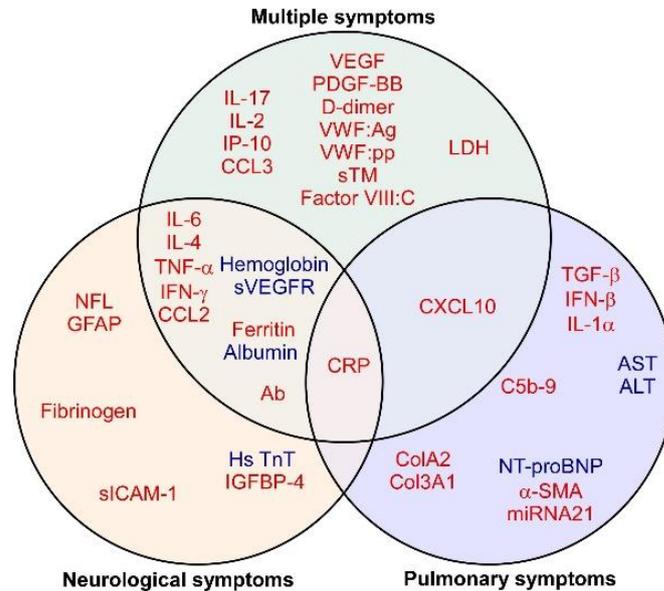


Figura 6: Diagrama de Venn que representa 41 biomarcadores que fueron reportados en 2 o más estudios de los revisados. El rojo indica regulado al alza, mientras que el azul significa regulado a la baja. **Fuente:** Ref nº 43

Long COVID symptoms	Categories of biomarkers					
	Acute phase protein	Biochemical marker	Cytokine/Chemokine	Neurological marker	Vascular marker	Others
Neurological symptoms	Albumin, CRP, Ferritin, Fibrinogen	β -glucan, S-Sulfoysteine	CCL2, IFN- γ , IL-4, IL-6, TNF- α	GFAP, NFL, pGFAP/pNFL	ET-1, Hemoglobin, sICAM-1, sVCAM-1, sVEGFR	Ab, Hs TnT, IGFBP-4
Pulmonary symptoms	C5b-9, CRP	ALT, AST, LDH	CXCL10, IFN- β , IL-1 α , IL-6, TGF- β		Col1A2, Col3A1	α -SMA, miRNA21, NT-proBNP
Multiple symptoms	Albumin, CRP, Ferritin	1-Methylnicotinamide, 2-Phenylphenol, 3,5-Dihydroxybenzoic acid, ADA, β -glucan, CPA3, Glutamine/Glutamate ratio, Indole-3-lactic acid, L-Cysteine, LDH, L-Glutamine, L-Methionine, Ornithine, Pipecolic acid, Quinolinic acid, Quinolinic acid/Tryptophan ratio, Sarcosine, SFA1, S-Sulfoysteine, Taurine, Tryptase, uPA	CCL2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL7, CCL19, CCL20, CCL23, CXCL1, CXCL9, CXCL10, CXCL11, FH3I, GM-CSF, IFN- γ , IL-1 α , IL-2, IL-4, IL-6, IL-7, IL-10, IL-10R β , IL-12 β , IL-17, IL-18, IL-33, IP-10, M-CSF, SCF, TGF- α , TGF- β , TNF- α , TNF- β	GDNE, NGF- β , NT-3	Ang-2, D-dimer, ESR, ET-1, Factor VIII:C, Hemoglobin, MMP-1, MMP-9, MPO, PDGF-BB, sVCAM-1, sTM, sVEGFR, VEGF, VWF:Ag, VWF:pp	Ab, ARTN, AXIN, CASP-8, CST-5, Cystatin C, LBP, MRP8/14, NGAL, OPG, OSM, SIRT2, STAMBE, TNFRSF9, Zonulin
Cardiac symptoms					NO	NT-BNP

Figura 7: Biomarcadores estudiados en pacientes con SPC y que podrían tener utilidad en cuanto al diagnóstico, seguimiento y opciones terapéuticas. Se clasifican en proteínas de fase aguda, marcadores bioquímicos, citoquinas/quimiocinas, marcadores neurológicos, marcadores vasculares y otros. **Fuente:** Ref nº 43.

En la misma línea, Schultheiß *et al.*⁶⁴ realizaron un estudio dirigido a las proteínas plasmáticas de 318 pacientes que habían padecido un COVID-19 leve (mediana de 8 meses).

Los autores observaron una consistente asociación de la triada de citoquinas IL-1 β , IL-6 y TNF con el SPC, y señalaron su papel mediador en la percepción del dolor, ansiedad, depresión y síntomas de inflamación crónica, congruentes con el espectro de síntomas del SPC.

Sostienen que la fase de hiperinflamación del COVID-19 agudo da paso a un estado de alteración persistente de las células inmunitarias con una elevación de biomarcadores que se mantiene a largo plazo en el SPC. Como mecanismo subyacente, sugieren una reprogramación proinflamatoria de los macrófagos o sus precursores.

Martijn Zoodsma M et al., 2022⁶⁵

Desde la proteómica, un estudio de Zoodsma *et al.* investigó las concentraciones de proteínas circulantes en pacientes hospitalizados por COVID-19, individuos con SPC e individuos sanos durante y después de la infección por SARS-CoV-2. Este estudio muestra, respecto al SPC, el potencial predictivo de los biomarcadores identificados en la fase posterior a la infección aguda.

Se observó que algunas proteínas volvían a sus niveles normales después de la infección, mientras que otras proteínas implicadas con ciertas vías de señalización seguían alteradas después de la infección, al igual que se observa en otras enfermedades inflamatorias crónicas como el SFC anteriormente mencionado, o síndrome de fatiga de fiebre Q, fibrosis pulmonar, SDRA o asma. Algunos ejemplos de estas vías son: señalización de TGF β , el mantenimiento de la CAM (moléculas de adhesión celular) como TGF β 1, BMP-6, MMP1, MMP7 y la señalización de TNF (TNF α , TWEAK). TWEAK es un regulador negativo del interferón- γ (IFN- γ) que se asoció con la gravedad de la enfermedad.

Los resultados señalan que la infección aguda de la COVID-19 se caracteriza principalmente por la activación del sistema del complemento y de marcadores inflamatorios y quimiocinas. Además, el proteoma sigue estando significativamente afectado en las muestras post-COVID-19 varias semanas después de la infección. Los sujetos con SPC presentaron una elevación de mediadores de las vías de señalización de la necrosis tumoral TNF- α y proteínas relacionadas con el factor de crecimiento TGF- β . Por otro lado, los autores observaron que el proteoma circulante está asociado con el tiempo transcurrido tras la infección y es capaz de diferenciar entre pacientes con distinta gravedad de la enfermedad.

6.1.5 Tratamiento del SPC. Ensayos clínicos

6.1.5.1 Tratamiento propuestos y fundamentos

A pesar de las muchas pautas disponibles hasta la fecha, no existen tratamientos establecidos para el SPC. Se están estudiando fármacos conocidos que actúan sobre la

reducción o modulación de la inflamación sistémica, o fármacos innovadores utilizados en patologías similares⁶⁹.

Se emplean tratamientos sintomáticos tanto farmacológicos (analgésicos, antiinflamatorios, ansiolíticos entre otros) como no farmacológicos (suplementos, vitamina B12, vitamina D, omega, probióticos)^{4,6,29}.

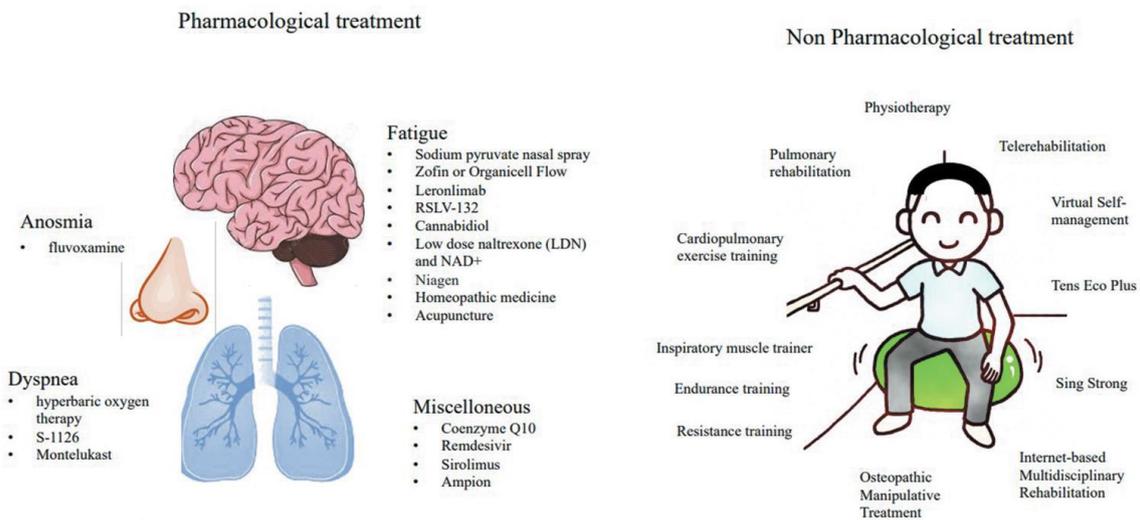


Figura 8: Tratamientos farmacológicos y no farmacológicos propuestos para el SPC. **Fuente:** Ref nº69.

6.1.5.1.1 Inflamación crónica y disfunción endotelial

Se han propuesto fármacos antiinflamatorios en el SPC ya que un pilar clave de la fisiopatología de este síndrome es la inflamación. No obstante, la inflamación derivada de la actividad de las citoquinas es sólo uno de los mecanismos que influyen en el SPC, por lo que habría que valorar el grado de eficacia de estos posibles tratamientos²⁹.

La inflamación prolongada que aparece en este síndrome, daña el endotelio vascular y la barrera de glicocálix endotelial. Se ha propuesto como tratamiento la sulodexida (un glicosaminoglicano) que tiene efecto en la restauración del glicocálix endotelial³⁷.

Se han sugerido algunos suplementos dietéticos como tratamiento del COVID persistente por sus efectos antiinflamatorios y antioxidantes. Los suplementos multivitamínicos y los ácidos grasos esenciales (como omega-3) están siendo estudiados para aliviar la sintomatología del SPC. Un suplemento comercial de extracto de Panax ginseng y Eleutherococcus senticosus alivió eficazmente la fatiga y mejoró el estado de salud en pacientes con COVID persistente. Una forma de vitamina B3 (nicotinamida ribosa) está siendo estudiada para mejorar las disfunciones cognitivas y la fatiga crónica.

En el SPC también aparece una disfunción mitocondrial, la cual aparece también en el síndrome de fatiga crónica (EM/SFC), lo que conlleva a una desregulación en la oxidación de lípidos y acumulación de lactato durante la actividad física. Se ha visto que la suplementación con coenzima Q10 (CoQ10) reduce la fatiga y reduce el estrés oxidativo en pacientes con EM/SFC por lo que está siendo estudiada para la utilización en el SPC⁶⁸.

6.1.5.1.2 Activación de la coagulación

Se ha propuesto el uso de apixaban (inhibidor factor Xa) y atorvastatina (ver ensayos clínicos futuros) para disminuir el estado protrombótico del síndrome postcovid.

La heparina subcutánea disminuye la mortalidad en pacientes ingresados por COVID-19 pero aumenta significativamente el riesgo de hemorragia³⁷.

6.1.5.1.3 Inflamación crónica y fibrosis pulmonar

Varios ensayos han estudiado la utilidad de la prednisona en pacientes con anomalías pulmonares posteriores a la infección aguda. Se demostró que mejoraba la disnea y la función respiratoria. Otro fármaco sugerido es el montelukast (antagonista de receptor de leucotrienos)³⁷.

6.1.5.1.4 Fibrosis pulmonar

Un estudio demostró que la pirfenidona (un medicamento dirigido al colágeno / TGF- β) aprobado por la FDA (Food and Drug Administration), atenuó la manifestación de la fibrosis pulmonar posterior a COVID-19. Por lo tanto, una terapia combinada dirigida a las vías antiinflamatorias (como los bloqueos de IL-6) y antifibróticas (como la pirfenidona) puede ser una estrategia terapéutica potencial para pacientes con COVID prolongado con fibrosis pulmonar⁴³.

6.1.5.1.5 Alteración neurológica y olfativa

Se han ensayado numerosos fármacos para tratar la disfunción neurocognitiva en el COVID prolongado: atorvastatina, vortioxetina, fampridina, ruconest y gammaglobulina intravenosa. Se ha evidenciado que PEA-LUT (suplemento nutricional) reduce la disfunción olfativa en estos pacientes³⁷.

Una publicación de Cochrane analizó la utilidad de distintos tratamientos para la disfunción olfativa persistente del síndrome postcovid. Los tratamientos que se emplearon fueron corticosteroides sistémicos y en irrigación nasal, palmitoetanolamida y luteolina. La evidencia de estos fármacos fue de una certeza muy baja⁷⁰.

6.1.5.1.6 Disbiosis intestinal

Se ha propuesto el empleo de probióticos y prebióticos en pacientes con síntomas persistentes, ya que los probióticos aumentarían los ácidos grasos de cadena corta y así se mejoraría la respuesta inmune y se disminuiría la inflamación^{37,68}.

6.1.5.1.7 Síndrome de activación de mastocitos (SAM) y antihistamínicos

Se ha demostrado la presencia del SAM en pacientes con COVID persistente. Se ha propuesto que la infección por el virus, puede producir una activación anómala de mastocitos e iniciar cascadas de respuesta inflamatoria que contribuyan al brote alérgico. Se han empleado antihistamínicos para aliviar la sintomatología durante la infección aguda, por lo que se han propuesto estos fármacos para el SPC. No obstante,

aún no hay suficiente evidencia como para establecer una recomendación y preocupa un consumo abusivo de antihistamínicos, ya que su uso crónico se ha relacionado con niveles anormales de dopamina circulante y un mayor riesgo de demencia a largo plazo. Además de los antihistamínicos, se ha propuesto la suplementación con flavonoides naturales como luteolina y quercetina por su efecto inhibitorio sobre los mastocitos⁶⁸.

6.1.5.2 Ensayos clínicos

En una revisión sistemática de Chee et al.³⁷ publicada recientemente se analizan 6 ensayos clínicos sobre tratamientos de uso potencial en el SPC. La mayoría de los ensayos se centran en síntomas individuales de SPC o disfunción orgánica aislada (capacidad cardiovascular, respiratoria y funcional, neurológica y psicológica, fatiga y disfunción olfativa).

Un ensayo mostró un impacto positivo del uso de sulodexida en la función endotelial (hiperemia reactiva postoclusiva) y en los síntomas de dolor torácico y palpitaciones.

Dos ensayos demostraron que el uso del agente antiinflamatorio y neuroprotector palmitoiletanolamida y luteolina (PEA-LUT) y vitamina D3 mejoró la disfunción olfativa, con una recuperación en un tiempo más corto.

Un ensayo demostró que la ivabradina que actúa disminuyendo la frecuencia cardíaca y aumentando del volumen sistólico, fue superior para el tratamiento de palpitaciones al carvedilol (bloqueador beta) que disminuye la frecuencia cardíaca pero se asocia con una disminución del volumen sistólico.

Otro ensayo comparó el uso de la prednisolona en dosis alta versus dosis baja y no mostró diferencias en los resultados de disnea o hipoxemia en reposo en pacientes con desaturación por esfuerzo.

Un ensayo demostró que la administración de probióticos mejoraba la fatiga.

En Reino Unido se ha establecido un ensayo multicéntrico llamado HEAL-COVID en el que se estudiará la eficacia de la atorvastatina (disminuye el estrés oxidativo y la inflamación vascular) y del Apixaban (anticoagulante empleado como profiláctico contra el tromboembolismo venoso) en pacientes que hayan sido dados de alta tras recibir tratamiento para la infección aguda por SARS-CoV-2^{29,37}.

Los autores concluyen que el tamaño de la muestra de los ensayos es pequeño. Ninguno estratificó a los participantes según el estado de vacunación o la variante del SARS-CoV-2, con variabilidad en los criterios para diagnóstico del SPC y el estado de co-morbilidad de los pacientes. Aunque puedan mostrar una mejoría significativa, estos estudios iniciales carecen de validez interna y externa, lo que limita la generalización y precisan de más investigación para ser corroborados.

En una revisión de Ora *et al* se recogen 18 estudios que evalúan diferentes terapias: oxigenoterapia hiperbárica, Ampión inhalado, coenzimas Q10, fluvoxamina, medicación homeopática, cannabis sativa, montelukast, naltrexona, nicotinamida adenina

dinucleótido (NAD+), niagen, leronlimab, remdesivir, RSLV-132, S-1226, sirolimus, aerosol nasal de piruvato de sodio, zofin y acupuntura⁶⁹.

Activación del NRF2 en pacientes con SPC

El estrés oxidativo es la alteración celular más temprana en las células infectadas por SARS-CoV-2. Se han realizado ensayos en personas diabéticas para disminuir el estrés oxidativo y favorecer la relajación vascular con activadores de Nrf2. Nrf2 es una proteína que estimula en las células la expresión de genes que protegen frente al estrés oxidativo aumentando los niveles intracelulares de glutatión (molécula antioxidante). Se ha sugerido que los activadores de Nrf2 podrían ser útiles en sujetos con SPC, aunque es probable que en ancianos no sea tan efectivo debido a la posible expresión de proteínas supresoras de Nrf2 en población de mayor edad.

A pesar de que existen al menos 10 clases distintas de activadores de Nrf2, muchos de estos productos son de origen vegetal, con escasa posibilidad de comercializarse como fármacos. Una excepción sería la melatonina. La melatonina tiene un efecto antioxidante al activar Nrf2. En un estudio se observó que la melatonina disminuía los niveles de citoquina IL-6, disminuía el estrés oxidativo, disminuía la activación de NFkB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y mejoraba la función mitocondrial. Recientemente la melatonina se ha sugerido para la infección aguda por SARS-CoV-2 pero también podría tener un papel en el SPC. Además, en el SPC pueden aparecer síntomas como depresión o insomnio que mejorarían con la toma de melatonina. Es conveniente recordar que la toma de melatonina durante el día no produce somnolencia diurna²⁹.

Suplementos de vitamina D

La vitamina D activada participa en múltiples funciones inmunitarias, incluido el mantenimiento de barreras, la presentación de antígenos, la inmunidad innata y las respuestas adaptativas. Es considerada en la actualidad una hormona, más que una vitamina. Además, las funciones reguladoras de la vitamina D en el sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) pueden contribuir a su potencial terapéutico para mitigar la patogenicidad del SARS-CoV-2. La ingesta óptima de vitamina D a partir de la exposición a la luz solar y los alimentos ricos en vitamina D (pescado, champiñones y alimentos enriquecidos con vitamina D) podría tener efectos proactivos en la prevención de la infección por COVID-19 y el riesgo relativo de SPC⁶⁸.

Un metaanálisis de 205869 participantes informó que las personas con niveles bajos de vitamina D tenían 64% más probabilidades de contraer COVID -19 (1,64 IC95% 1,32-2,04%; p=0,001)⁷².

Hay varios meta-análisis que han constatado que los pacientes más graves se asocian con más probabilidad a niveles bajos de vitamina D^{72,73}.

En un estudio realizado en la comunidad de Cantabria se observó mayor prevalencia de deficiencia de vitamina D en los pacientes hospitalizados por COVID que en un grupo control⁷⁴.

Todo esto sugiere una función protectora de la vitamina D contra el SARS-CoV-2. En el mismo sentido, en un ensayo piloto pequeño que evaluó el impacto de la administración de suplementos de vitamina D3 en pacientes con infección leve a moderada por COVID-19, la administración de 5000 UI de vitamina D al día durante 2 semanas redujo el tiempo de recuperación de la tos y la disgeusia³⁷.

No obstante, a pesar de la asociación entre la deficiencia de vitamina D y la infección por SARS-CoV-2, aún falta evidencia que respalde la administración de suplementos de vitamina D para el manejo de SPC.

6.1.5.3 Vacunación

Se ha observado que la vacunación anterior a la infección obtiene efectos beneficiosos. En cuanto a la mejoría del SPC todavía existe desconocimiento. Es probable que la vacunación suponga algún efecto beneficioso sobre el SPC al reducir la gravedad e incidencia de los casos. No obstante, la estimación del tamaño del efecto y el efecto de las dosis posteriores, sigue siendo aun un desafío.

Algunos autores han observado una reducción en el número medio de síntomas de COVID persistente, duplicación de los pacientes en remisión y mejoras en la experiencia vivida de los pacientes. Sin embargo, otros autores no encontraron diferencias significativas⁷¹. Dos estudios recientes compararon los síntomas de SPC entre pacientes no vacunados y pacientes vacunados en Israel y el Reino Unido. Ambos demostraron que la vacunación está fuertemente asociada con la disminución de los síntomas prolongados relacionados con la COVID. De hecho, uno de los estudios mostró que las personas vacunadas no tienen más probabilidades de reportar síntomas de SPC que las personas sin infección viral previa⁶⁸.

En 6 estudios encontraron que las vacunas reducían el riesgo de desarrollar SPC en personas con COVID-19 leve a moderado. Sin embargo, estos estudios analizaron el efecto a corto plazo ya que el estudio se realizó en pacientes vacunados a las pocas semanas tras la vacunación. Se encontraron problemas en todos los estudios en cuanto a qué pacientes incluir porque la definición de SPC como se ha reflejado antes, sigue sin estar consensuada.

Algunos datos sugieren que dos dosis de vacuna podrían ser más efectivas que una sola dosis y que la vacuna BNT162b2 ("Pfizer/BioNTech") o mRNA-1273 ("Moderna") podrían ser más efectivas que la vacuna Ad26.COV2.S ("Janssen")²⁴ para reducir el riesgo de desarrollar SPC.

No existen estudios acerca del impacto de las vacunas de refuerzo en el SPC.

Se desconocen los mecanismos de una posible reducción en la incidencia de SPC. Se han propuesto dos hipótesis. Una hipótesis sugiere que la reducción de riesgo de desarrollar SPC sucedería por la reducción de gravedad de la infección aguda. La otra hipótesis afirma que la reducción de riesgo es porque acelera la eliminación del virus en el cuerpo humano ("hipótesis del remanente viral") o porque se reduce la respuesta inflamatoria/inmune exagerada ("hipótesis inmune/inflamatoria").

En cuanto a la sintomatología, se analizaron once estudios que estudiaron el impacto de la vacuna en pacientes con SPC. El 63% de los estudios encontró que la vacuna mejoró la sintomatología, mientras que un 36% encontró cambios pequeños o incluso empeoramiento en algunos pacientes.

Es probable que la respuesta a la vacuna depende de la respuesta inmune del huésped ya que se han visto diferencias entre estudios, en los cuales, los pacientes que experimentaban un empeoramiento de los síntomas eran aquellos que presentaban niveles más altos de anticuerpos.

Se pueden señalar varias limitaciones de estos estudios: En primer lugar, aún no hay acuerdo sobre la definición de SPC. Por otro lado, la mayoría de estudios evaluaron el efecto en el primer mes después de la vacunación por lo que no se refleja el efecto a largo plazo. Además, los síntomas del SPC pueden persistir durante meses o años. Finalmente, no se diferenció entre pacientes hospitalizados y no hospitalizados, ni se diferenció por sexos. Tampoco se distinguió entre las distintas variantes de coronavirus ni sobre las posibles reinfecciones⁷⁵.

Se necesitan estudios que comparen la vacunación con el placebo en pacientes con SPC. Aun así, esto es complejo debido a las altas tasas de vacunación y seropositivos⁷¹. Aunque la evidencia siga siendo escasa, se recomienda la vacunación contra la COVID-19 porque ofrece una mayor protección inmunológica frente a posibles reinfecciones⁷⁵.

Por tanto, por el momento debe tenerse en cuenta que la vacunación sí ha obtenido efectos beneficiosos en cuanto a la prevención de la infección por SARS-CoV-2, el ingreso hospitalario y la muerte⁷¹.

6.2 Valoración del paciente con SPC. Circuito asistencial

El manejo y tratamiento de pacientes con SPC parece complejo debido a la gran variabilidad de síntomas y a la escasez de conocimiento del síndrome. Se necesita una evaluación completa del SPC para considerar las condiciones preexistentes e identificar síntomas específicos.

Se recomienda realizar una historia clínica y examen físicos completos y una evaluación analítica que incluya hemograma completo, prueba de función renal, proteína C reactiva, prueba de función hepática, función tiroidea, hemoglobina A1c (HbA1c), vitamina D, magnesio, B12, niveles de folato y ferritina.

Asimismo, es importante la detección precoz de un posible deterioro físico y mental. Se debe hacer el diagnóstico diferencial con afecciones que presenten síntomas en común.

En cuanto a la sintomatología, aquellos pacientes que presenten síntomas cardiopulmonares se les debe realizar una Rx de tórax, electrocardiografía y pruebas de función pulmonar. En pacientes con disnea pueden necesitar suplementación con oxígeno. Los corticoides suelen resolver las neumonías y mejorar la funcionalidad. Cabe recalcar que es importante establecer una relación adecuada con el paciente, lo cual es clave para su recuperación⁶⁸.

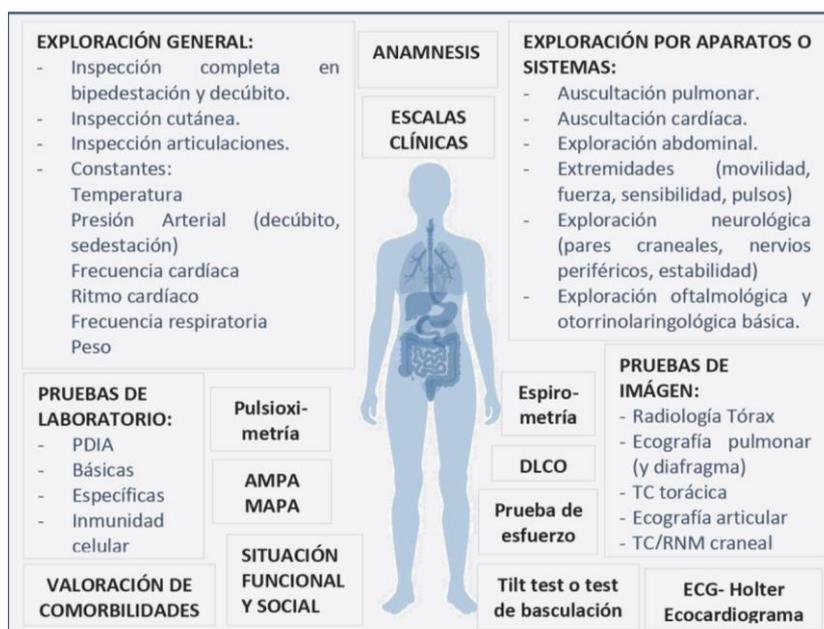


Figura 9: Evaluación del paciente. Comprende una anamnesis cuidadosa y exploración física y se completa con escalas y pruebas complementarias requeridas según las necesidades individualizadas del paciente. **Fuente:** Ref nº78.

6.2.1 Organización de servicios

La evidencia actual sobre los modelos de atención es conceptual y basada en expertos, sin existir ensayos de alta calidad. Los componentes del modelo de atención incluyen equipos multidisciplinares, continuidad o coordinación de la atención, atención centrada en las personas y toma de decisiones compartida entre médicos y pacientes^{66,67}.

Las características multisistémicas de la condición post COVID-19 y su alta prevalencia plantea problemas de gestión en los servicios de salud existentes que precisa de equipos multidisciplinares, con formación específica y continuidad de cuidados.

Muchos de los estudios que se han realizado proceden de países con alto nivel de renta per cápita como el Reino Unido, que plantean centros específicos para tratamiento de SPC. Habrá que valorar si puede ser sostenible en países de escasos recursos o cómo adaptarlo al sistema de salud que presenten los diferentes países.

A su vez, los pacientes con SPC pueden ser muy variados. Mayoritariamente proceden de un COVID asintomático o COVID leve o moderado que ha sido evaluado y seguido en el primer nivel asistencial y en el otro extremo provienen de un COVID grave con ingreso hospitalario o en UCI y el seguimiento inicial será hospitalario, en el servicio correspondiente en función de las complicaciones presentadas⁶⁶.

6.2.2 Ámbito asistencial

La mayor parte de la literatura recomienda que la atención médica en relación con el SPC se realice en atención primaria (AP). Los médicos de familia deberían llevar a cabo la primera evaluación, que debe incluir una historia clínica completa, examen de síntomas físicos, cognitivos, psicológicos y psiquiátricos y de la capacidad funcional del paciente. Se deben distinguir los síntomas persistentes debidos a daño orgánico de los trastornos funcionales. Además, se deben valorar las comorbilidades existentes, otros diagnósticos diferenciales y las circunstancias socioeconómicas de los pacientes.

Se han sugerido escalas y cuestionarios que pueden ser útiles en el diagnóstico de síntomas de SPC.

CUESTIONARIO/ESCALA	OBJETIVO
EQ-5D	Evaluación del estado de salud general de los pacientes.
Short-Form 36	
Klok Scale	Evaluación del estrés individual relacionado con el SPC y el nivel de deterioro.
Newcastle Post-COVID Syndrome Follow-up Screening Questionnaire	Identificación de los pacientes que puedan beneficiarse de una evaluación multidisciplinar en caso de que los síntomas persistan entre 10-12 semanas desde la infección aguda.
The COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Screening Tool	Identificación de pacientes que experimentan problemas relacionados con la enfermedad por COVID-19.
The Hospital Anxiety and Depression Scale	Evaluación de la ansiedad y/o depresión.
The Patients Health Questionnaire 9	
The General Anxiety Disorder 7	
The Depression Anxiety Stress Scale 21	
The Medical Research Council Dyspnoea Grading Scale	Medición de la disnea.
The Montreal Cognitive Assessment	Herramientas de cribado cognitivo.

Tabla 3: Principales cuestionarios y escalas para el diagnóstico del SPC. **Fuente:** Ref nº66.

Se observan diferencias entre países en cuanto a la primera evaluación clínica. Por ejemplo, en Austria y Alemania recomiendan la evaluación por parte del médico de AP, de pacientes con síntomas de SPC, incluyendo tanto los pacientes que estuvieron hospitalizados como los que no. Otros países como Reino Unido, EE.UU. o Países Bajos recomiendan la valoración por parte de atención especializada (AE) de aquellos pacientes que estuvieron hospitalizados durante la infección aguda.

En cualquier caso, los profesionales de la salud deben reconocer los síntomas nuevos o continuos y descartar aquellos síntomas potencialmente mortales u otras afecciones no relacionadas con el SARS-CoV-2. Los profesionales deben asegurarse de que el paciente haya sido dado de alta en el entorno adecuado (domicilio, centro de rehabilitación, residencia de ancianos...).

En Reino Unido también diferencian a aquellos pacientes que estuvieron ingresados en la UCI. Para estos pacientes la primera evaluación multidisciplinar debería tener lugar durante la hospitalización. Se recomienda evaluación de las necesidades del paciente,

incluyendo la necesidad de servicios comunitarios. La fecha de la primera visita de seguimiento después del alta hospitalaria varía entre los países (6-8 semanas en EE.UU. o 1-2 semanas en Países Bajos). En todo caso será necesario individualizar en función de las necesidades del paciente.

Si durante la primera evaluación clínica se identifican síntomas graves o potencialmente mortales se debe derivar a un servicio de urgencias.

En algunos países como Reino Unido, se propone derivar a centros/clínicas especializadas de evaluación ambulatoria de SPC a aquellos pacientes que presenten síntomas complejos, pero sin que sean complicaciones agudas o potencialmente mortales. En estos centros se recomienda una reevaluación clínica del paciente. Está formado por un equipo multidisciplinar que puede incluir múltiples especialistas: servicios de neurología, psiquiatría, psicósomática, cardiología, neumología, reumatología, otorrinolaringología, dermatología y / o endocrinología. Si se considera necesario la realización de más evaluaciones o terapias se podrá derivar al paciente a servicios de especialistas o a programas de rehabilitación. Se recomienda la derivación a una clínica/centro especializado de evaluación ambulatoria de SPC en cualquier momento más allá de la 4ª semana tras la infección aguda, pero principalmente si los síntomas persisten más de 12 semanas.

Todos los países concuerdan en que es necesaria la derivación al segundo nivel asistencial si el paciente presenta un síntoma dominante de SPC. La derivación puede proceder tanto desde el médico de AP como de las clínicas especializadas de evaluación ambulatoria del SPC. El momento de la derivación suele ser a criterio del médico, pero suele ser principalmente si los síntomas persisten más de 12 semanas. Pueden hacerse derivaciones adicionales a programas de rehabilitación, enfermería comunitaria y /o programas de apoyo de pacientes y familiares⁶⁶.

6.2.3 Rehabilitación

La rehabilitación es un componente fundamental en el esquema terapéutico del paciente con SPC⁸¹.

Se define como un conjunto de intervenciones encaminadas a optimizar el funcionamiento físico, mental y social en personas con afecciones de salud y reducir su discapacidad en la interacción con su entorno⁷⁶.

La rehabilitación en los pacientes con SPC se administrará en el ámbito de AE, AP o en la modalidad de atención domiciliaria, en función de lo que requiera cada caso. Se ha planteado la atención presencial o modelos híbridos, que incluya el modo presencial y virtual (telerrehabilitación), para casos de rehabilitación compleja y crónica. Se establecerá el ámbito y modelo óptimo de prestación de servicios en función de las necesidades del paciente⁶⁷.

Un desafío en el diseño de atención para el SPC es que debe considerar a las personas que se recuperan gradualmente, las personas que experimentan una discapacidad episódica o aquellas que enfrentan una discapacidad permanente⁶⁷.

Todos los países concuerdan en la opción de derivar a los pacientes a programas de rehabilitación multidisciplinares, ya sean hospitalarios o a nivel primario. Esta derivación se puede llevar a cabo por médicos de atención primaria, médicos especialistas o por las clínicas especializadas de evaluación ambulatoria del SPC⁶⁶.

El momento de la derivación a los programas de rehabilitación depende de la gravedad del cuadro. Como se ha mencionado anteriormente, en pacientes que están ingresados en la UCI, la rehabilitación debe comenzar durante el ingreso hospitalario. La rehabilitación en pacientes con síntomas leves o moderados, se recomienda si los síntomas persisten más allá de 12 semanas⁶⁶.

Se incluyen distintos tipos de rehabilitación⁶⁶:

- Rehabilitación física: incluye rehabilitación neumológica/cardiológica, fisioterapia, terapia del lenguaje y/o programas de fortalecimiento muscular, especialmente para aquellos pacientes que estuvieron ingresados en la UCI.
- Rehabilitación cognitiva: incluye fisioterapia y ejercicio para pacientes que tengan déficits motores. Incluye además apoyo en la recuperación de la función cognitiva, y si no es posible, en el desarrollo de nuevas técnicas de organizar la información.
- Rehabilitación psicológica: intervenciones psicológicas con psicólogos clínicos/psiquiatría y/o terapias psicológicas.
- Otros: educar sobre estilo de vida. Incluye consejos sobre nutrición, hábito del sueño y reducción del estrés.

El aislamiento en casa en la fase aguda del COVID puede causar pérdida de condición física y disminución de la tolerancia al ejercicio. También pueden agravarse por factores psicosociales que pueden conducir al paciente a una espiral de discapacidad que se incluye en la condición de SPC. En estas condiciones la rehabilitación cardiopulmonar ha sido efectiva. Se basa en un programa de entrenamiento físico individualizado bajo supervisión (ejercicios aeróbicos, fortalecimiento muscular y ejercicios de respiración). Mejora los síntomas, aptitud cardiorrespiratoria y calidad de vida, pero también la mortalidad y la morbilidad. Se han publicado ensayos sobre el efecto de la rehabilitación en COVID-19, pero no hay estudios sobre rehabilitación y SPC. Hay un estudio en curso que investigará la efectividad de un programa de rehabilitación cardiopulmonar de ocho semanas sobre la aptitud cardiorrespiratoria en personas con SPC. También evalúa la mejora en otros resultados como la capacidad funcional, la calidad de vida y el perfil inflamatorio y de estrés oxidativo⁶⁹.

No ha sido posible determinar la duración ideal de un programa de rehabilitación en cuanto a número de sesiones, intensidad, exposición e intervenciones. En cuanto a programas de rehabilitación específicos, hay escasa información. Hay algunos datos relativos a signos y síntomas de orden cardiovascular, cognitivo y psicológico que necesitan mayor investigación⁶⁷.

Se ha observado que los programas de rehabilitación de síntomas de SPC tienen más alcance que aquellos programas de rehabilitación habituales. Se debe prestar atención a distintos factores como el trabajo o el “ritmo” de los ejercicios. Se ha sugerido que los

aumentos progresivos establecidos de forma fija en el ejercicio físico no deben emplearse en la rehabilitación del SPC⁶⁶.

Una revisión recopiló información acerca de tratamientos no farmacológicos en pacientes con síndromes postvirales, incluido el SPC⁷⁷. Cuatro de las cinco intervenciones estudiadas (telerrehabilitación, ejercicios de resistencia, Pilates y Neuromodulación) aportaron efectos beneficiosos estadísticamente significativos mientras que la musicoterapia combinada con terapia cognitivo-conductual (TCC) no demostró mejorías en ninguno de los estudios revisados. No obstante, el estudio de la musicoterapia combinada con TCC no tuvo el poder estadístico adecuado por lo que se necesitan evaluaciones adicionales para evaluar su eficacia.

La rehabilitación pulmonar se ha estudiado en otras enfermedades como la EPOC, demostrando mejoría en disnea, fatiga y calidad de vida. Es probable que la rehabilitación pulmonar beneficie a pacientes con SPC, pero se necesitan estudios adicionales para valorar los aspectos de esta técnica y su utilidad en el SPC. Las otras intervenciones (Pilates, ejercicios de resistencia y Neuromodulación) se estudiaron en pacientes con exposición al virus Chikungunya, que como se expuso anteriormente, presenta un síndrome postviral similar al SPC. Estas intervenciones fueron beneficiosas en los pacientes con respecto a la intensidad del dolor, sobre todo la artralgia (síntoma común al SPC). Con respecto a la Neuromodulación hay estudios que están valorando su aplicación en el SPC.

6.2.4 Redes de atención comunitaria y profesionales de la salud no médicos

Estas redes incluyen enfermeras comunitarias, residencias de ancianos, entre otros servicios. Dependiendo de las necesidades del paciente, este podría ser derivado a estas redes de atención por su médico de atención primaria, especialista o clínicas de evaluación ambulatoria de SPC⁶⁶.

6.2.5 Autogestión de síntomas

Incluido en el tratamiento, se ha sugerido que es importante informar a los pacientes sobre cómo autogestionar sus síntomas. Se debe facilitar información sobre la autocomprobación de parámetros clínicos (como la oximetría) o el autocontrol mediante el registro de cambios en las condiciones de salud y gravedad de los síntomas (por ejemplo, anotándolo en un diario)⁶⁶.

Es importante la información sobre estrategias de autocontrol y de vigilancia de síntomas para que los pacientes sepan cuándo es necesario acudir a un profesional de la salud. Sin embargo, es necesario encontrar un equilibrio adecuado al dar la información para evitar la ansiedad e incertidumbre por parte de los pacientes.

Existen recomendaciones sobre cómo mejorar el bienestar general a través de una dieta adecuada, educación sobre higiene del sueño y reducción del estrés. Además, se pueden ofrecer programas en línea para pacientes cuando estén disponibles.

El Servicio Nacional de Salud (NHS) de Reino Unido creó un programa de autogestión en línea (Your COVID-19 Recovery Platform) para pacientes con SPC. El programa incluye un chat donde los pacientes pueden contactar con profesionales de la salud o con la comunidad, entre otros servicios. Para ingresar en el programa es necesario la derivación por parte de un médico⁶⁶.

7 ANÁLISIS DE LA REVISIÓN

Este trabajo tiene una limitación importante, y es su rápida desactualización, debido a la aparición continua de nuevos conocimientos. A modo de ejemplo ilustrativo, ante la solicitud “post-COVID or long COVID”, el buscador de PubMed muestra a día de hoy (14/04/2023) 44413 estudios (3 en 2019, 7165 en 2020, 16785 en 2021, 19983 en 2022, y 5898 en 2023)

Como punto de interés, cabe señalar que esta Revisión ofrece una perspectiva global y actualizada sobre el SPC. Se han intentado compaginar extensión y profundidad en relación con su fisiopatología, clínica, factores de riesgo, biomarcadores, tratamiento, y el impacto de la vacunación frente al SARS-CoV-2. Asimismo, se ha creído oportuno ofrecer información sobre propuestas de organización de servicios para la atención al paciente con SPC.

8 CONCLUSIONES

El SPC es un cuadro nuevo y complejo, que no conocemos aún en profundidad. Al amplio abanico de presentaciones clínicas, a menudo con síntomas cambiantes y oscilantes en intensidad, hay que añadir que las pruebas complementarias son habitualmente de escaso valor diagnóstico.

Sin las trágicas consecuencias de la pandemia, con más de 6 millones de muertes, el SPC supone, al igual que ha supuesto el COVID agudo, un reto para el clínico, para las organizaciones sanitarias y para la sociedad en conjunto.

A la luz de esta revisión, y a día de hoy, en la atención a las personas con SPC hay 3 aspectos deficitarios por desarrollar: La ausencia de criterios diagnósticos, la (aún) escasa evidencia de la efectividad de las opciones terapéuticas, y el limitado desarrollo de unos circuitos asistenciales interniveles adecuados.

Superada la fase más dura de la pandemia, el SPC supone un desafío para el sistema sanitario que precisa de profesionales alerta para una adecuada identificación de casos, hacer un diagnóstico diferencial con otros procesos y adoptar un enfoque terapéutico y rehabilitador personalizado que permita la pronta recuperación funcional.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Chilamakuri R, Agarwal S. COVID-19: Characteristics and Therapeutics. *Cells*. 2021; 21;10:206. <https://doi.org/10.3390/cells10020206>.
2. World Health Organization. "WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19." (March-2020).
3. World Health Organization. Coronavirus (COVID 19) Dashboard. 2023. World Health Organization [Internet]. Disponible en: <https://covid19.who.int/?mapFilter=deaths>
4. López-Sampalo A, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa [Persistent COVID-19 syndrome. A narrative review]. *Rev Clin Esp*. 2022;222:241-250. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.10.003>
5. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022;54:1473-1487. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2076901>
6. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53:737-754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
7. National Institute for Care and Excellence (NICE) guideline: managing the long-term effects of COVID-19; 2020. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/NG188>
8. WHO.Int. Updates 3 & 4 in relation to COVID-19 coding in ICD-10. Disponible en: https://cdn.who.int/media/docs/default-source/classification/icd/covid-19/covid-19-coding-updates-3-4-combined.pdf?sfvrsn=39197c91_3
9. Cairoli E. ¿De qué hablamos cuando hablamos de post-COVID-19? [What are we talking about when we talk about post-COVID-19?]. *Rev Clin Esp*. 2021;221: 614-616. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2021.07.001>.
10. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, et al. Largo COVID: principales hallazgos, mecanismos y recomendaciones. *Nat Rev Microbiol* 2023;21: 133-146. <https://doi.org/10.1038/s41579-022-00846-2>
11. The Lancet. Understanding long COVID: a modern medical challenge. *Lancet*. 2021;398(10302):725. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01900-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01900-0).
12. World Health Organization (WHO) Publications: Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19 [Internet]. [citado el 24 de enero de 2023]. Disponible en: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(COVID-19\)-post-COVID-19-condition](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(COVID-19)-post-COVID-19-condition)
13. Department of Health and Human Services. National Research Action Plan on Long COVID. US Government. Office of the Assistant Secretary for Health. 2022. (Internet). Disponible en: <https://www.covid.gov/assets/files/National-Research-Action-Plan-on-Long-COVID-08012022.pdf>
14. Callard F, Perego E. How and why patients made Long COVID. *Soc Sci Med*. 2021;268:113426. <https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2020.113426>.
15. Altmann DM, Boyton RJ. Decoding the unknowns in long COVID. *BMJ* 2021; 372:n132 <https://doi.org/10.1136/bmj.n132>

16. Baig AM. Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11:4017-4020. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00725>.
17. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med.* 2021;9:129. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X).
18. Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology.* 2020;95:559-560. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010640>.
19. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat Med.* 2021;27:28-33. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01202-8>.
20. Davido B, Seang S, Tubiana R, et al. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:1448-1449. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.028>.
21. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. *JAMA.* 2020;324:2251-2252. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.22717>.
22. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27:601-615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>
23. Fernández-de las Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, et al. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:2621. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>.
24. Ferrari R. Writing narrative style literature reviews. *Medical Writing.* 2015;24:230-235. <https://doi.org/10.1179/2047480615Z.000000000329>
25. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions - version 6.3 (updated 2022).* Cochrane, 2022. Disponible en: www.training.cochrane.org/handbook.
26. Murad MH, Asi N, Alsawas M, et al. New evidence pyramid. *Evid Based Med.* 2016;21:125-127. <https://doi.org/10.1136/ebmed-2016-110401>
27. Gobierno de Cantabria. Biblioteca virtual Marquesa de Pelayo: catálogo (<https://s-hmv.c17.net/sf17/es/journals/catalog/opac>)
28. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022;23:194-202. <https://doi.org/10.1038/s41590-021-01104-y>
29. Jarrott B, Head R, Pringle KG, et al. "LONG COVID"-A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. *Pharmacol Res Perspect.* 2022;10:e00911. <https://doi.org/10.1002/prp2.911>
30. Sen A, Nigam A, Vachher M. Role of Polypeptide Inflammatory Biomarkers in the Diagnosis and Monitoring of COVID-19. *Int J Pept Res Ther.* 2022;28:59. <https://doi.org/10.1007/s10989-022-10366-5>
31. Islam MF, Cotler J, Jason LA. Post-viral fatigue and COVID- 19: lessons from past epidemics. *Fatigue Biomed Health Behav.* 2020; 8:2, 61-69. <https://doi.org/10.1080/21641846.2020.1778227>
32. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021;11, 16144. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>

33. Desai AD, Lavelle M, Boursiquot BC, et al. Long-term complications of COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2022;322:C1-C11. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00375.2021>
34. Esendağlı D, Yilmaz A, Akçay Ş, et al. Post-COVID syndrome: pulmonary complications. *Turk J Med Sci.* 2021;17;51:3359-3371. <https://doi.org/10.3906/sag-2106-238>
35. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLOS ONE.* 2021;16:e0257016. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0257016>
36. Pahwa R, Goyal A, Jialal I. Chronic Inflammation. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29630225/>
37. Chee YJ, Fan BE, Young BE, et al. Clinical trials on the pharmacological treatment of long COVID: A systematic review. *J Med Virol.* 2023;95:e28289. <https://doi.org/10.1002/jmv.28289>
38. World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance. 2021. World Health Organization [Internet]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/338882/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
39. Meeting the challenge of long COVID. *Nat Med.* 2020;26:1803. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-01177-6>
40. Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2021; 29;101:93-135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
41. Mayhew M, Kerai G, Ainslie D. Coronavirus and the Social Impacts of ‘Long COVID’ on People’s Lives in Great Britain: 7 April to 13 June 2021; Office for National Statistics: Newport, UK, 2021 [Internet]. Disponible en: <https://www.ons.gov.uk/releases/coronavirusandthesocialimpactsoflongCOVIDonpeoplesivesingreatbritain7aprilto13june2021>
42. Tauben D, Stacey BR. Evaluation of chronic non-cancer pain in adults. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 04, 2023)
43. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, et al. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2023;20;10:1085988. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1085988>
44. Gluckman SJ. Clinical features and diagnosis of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on December 15, 2022)
45. Gyöngyösi M, Alcaide P, Asselbergs FW, et al. Long COVID and the cardiovascular system - elucidating causes and cellular mechanisms in order to develop targeted diagnostic and therapeutic strategies: A joint Scientific Statement of the ESC Working Groups on Cellular Biology of the Heart and Myocardial & Pericardial Diseases. *Cardiovasc. Res.* 2022; pp.cvac115. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvac115>
46. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, et al. COVID-19, Hyperglycemia, and New-Onset Diabetes. *Diabetes Care.* 2021;44:2645-2655. <https://doi.org/10.2337/dc21-1318>
47. Chen M, Zhu B, Chen D, et al. COVID-19 May Increase the Risk of Insulin Resistance in Adult Patients Without Diabetes: A 6-Month Prospective Study. *Endocr Pract.* 2021;27:834-841. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2021.04.004>

48. Făgărășan I, Rusu A, Cristea M, et al. Predictors of New-Onset Diabetes in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;14;19:13230. <https://doi.org/10.3390/ijerph192013230>
49. Rizvi AA, Kathuria A, Al Mahmeed W, et al. Cardiometabolic Panel of International experts on Syndemic COVID-19 (CAPISCO). Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes. *J Diabetes Complications*. 2022;36:108336. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2022.108336>
50. Moral Hermida V. Manifestaciones neuropsicológicas asociadas al COVID persistente: Una revisión sistemática. Trabajo Fin de Máster. Universidad Antonio de Nebrija. Madrid, 2023.
51. Mark M, Benjamin A. COVID-19: Evaluation and management of adults with persistent symptoms following acute illness ("Long COVID"). In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accesed on November 25, 2022)
52. Kenny G, McCann K, O'Brien C, et al. All-Ireland Infectious Diseases (AIID) Cohort Study Group. Identification of Distinct Long COVID Clinical Phenotypes Through Cluster Analysis of Self-Reported Symptoms. *Open Forum Infect Dis*. 2022;7;9:ofac060. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofac060>
53. Sahanic S, Tymoszuk P, Ausserhofer D, et al. Phenotyping of Acute and Persistent Coronavirus Disease 2019 Features in the Outpatient Setting: Exploratory Analysis of an International Cross-sectional Online Survey. *Clin Infect Dis*. 2022;24;75:e418-e431. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab978>
54. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021;27:626-631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
55. PHOSP-COVID Collaborative Group. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2022;10:761-775. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00127-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00127-8)
56. Multidisciplinary Collaborative Group for the Scientific Monitoring of COVID-19. Lledó G, Sellares J, Brotons C, et al. Post-Acute COVID Syndrome (PACS): Definition, Impact and Management. ISGlobal, CoMB. 2021. Disponible en: <http://hdl.handle.net/2445/178471>
57. Sivan M, Parkin A, Makower S, et al. Post-COVID syndrome symptoms, functional disability, and clinical severity phenotypes in hospitalized and nonhospitalized individuals: A cross-sectional evaluation from a community COVID rehabilitation service. *J Med Virol*. 2022;94:1419-1427. <https://doi.org/10.1002/jmv.27456>
58. Maamar M, Artime A, Pariente E, et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr Med Res Opin*. 2022;38:901-909. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2042991>.
59. Sylvester SV, Rusu R, Chan B, et al. Sex differences in sequelae from COVID-19 infection and in long COVID syndrome: a review. *Curr Med Res Opin*. 2022;38:1391-1399. <https://doi.org/10.1080/03007995.2022.2081454>
60. García Gutiérrez A, Gil-Osuna JD, Pimiento-Díaz M, et al. The sex element in COVID-19: Differential mechanisms in SARS-CoV-2 disease susceptibility, severity and mortality. *Rev Colomb Endocrinol Diabet Metab*. 2022;9(4). <https://doi.org/10.53853/encr.9.4.759>
61. Greenhalgh T, Sivan M, Delaney B, et al. Long covid—an update for primary care *BMJ* 2022; 378:e072117. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-072117>

62. Yong SJ, Halim A, Halim M, et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers. *Rev Med Virol.* 2023;33:e2424. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>
63. Saussez S, Lechien JR, Hopkins C. Anosmia: an evolution of our understanding of its importance in COVID-19 and what questions remain to be answered. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278, 2187–2191. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06285-0>
64. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med.* 2022; 21;3:100663. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2022.100663>
65. Zoodma M, de Nooijer AH, Grondman I, et al. Targeted proteomics identifies circulating biomarkers associated with active COVID-19 and post-COVID-19. *Front Immunol.* 2022; 3;13:1027122. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1027122>
66. Wolf S, Zechmeister-Koss I, Erdös J. Possible long COVID healthcare pathways: a scoping review. *BMC Health Serv Res.* 2022;22:1076-86. <https://doi.org/10.1186/s12913-022-08384-6>.
67. Décarry S, De Groote W, Arienti C, et al. Scoping review of rehabilitation care models for post COVID-19 condition. *Bull World Health Organ.* 2022 1;100:676-88. <http://dx.doi.org/10.2471/BLT.22.288105>.
68. Koc HC, Xiao J, Liu W, , et al. Long COVID and its Management. *Int J Biol Sci.* 2022; 11;18:4768-4780. <https://doi.org/10.7150/ijbs.75056>.
69. Ora J, Calzetta L, Frugoni C, et al. Expert guidance on the management and challenges of long-COVID syndrome: a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2023;24:315-330. <https://doi.org/10.1080/14656566.2022.2161365>
70. O'Byrne L, Webster KE, MacKeith S, et al. Interventions for the treatment of persistent post-COVID-19 olfactory dysfunction. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2022, Issue 9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013876.pub3>.
71. Edwards F, Hamilton FW. Impact of covid-19 vaccination on long covid. *BMJ Med.* 2023;2:e000470. <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2022-000470>.
72. Kaya MO, Pamukçu E, Yakar B. The role of vitamin D deficiency on COVID-19: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Epidemiol Health.* 2021;43:e2021074. <https://doi.org:10.4178/epih.e2021074>
73. Pereira M, Dantas Damascena A, Galvão Azevedo LM et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2022;62(5):1308-1316. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1841090>.
74. Hernández JL, Nan D, Fernandez-Ayala M et al. Vitamin D Status in Hospitalized Patients with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021; 8;106(3):e1343-e1353. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa733>.
75. Notarte KI, Catahay JA, Velasco JV, et al. Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *EClinicalMedicine.* 2022;53:101624. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101624>.
76. Cieza A, Kwamie A, Magaqa Q, et al. Health policy and systems research for rehabilitation: a call for papers. *Bull World Health Organ.* 2021; 1;99: 686-686A. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32340-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32340-0)

77. Chandan JS, Brown KR, Simms-Williams N, et al. Non-Pharmacological Therapies for Post-Viral Syndromes, Including Long COVID: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:3477. <https://doi.org/10.3390/ijerph20043477>
78. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Guía clínica para la atención al paciente Long COVID/COVID persistente 2021. Disponible en: https://www.semg.es/images/2021/Documentos/GUIA_CLINICA_COVID_Persistent_20210501_version_final.pdf
79. Fierro P, Martín D, Pariente E, et al. Post-COVID-19 syndrome and insulin resistance, 20 months after a mild COVID-19. 2023. *MedRxiv (Preprint)* <https://doi.org/10.1101/2023.04.17.23288637>
80. Whitaker M, Elliott J, Chadeau-Hyam M, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.28.21259452>
81. Sire A, Andrenelli E, Negrini F, et al. International Multiprofessional Steering Committee of Cochrane Rehabilitation REH-COVER action. Rehabilitation and COVID-19: update of the rapid living systematic review by Cochrane Rehabilitation Field as of August 31st, 2021. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2021;57:1045-1048.

10 ÍNDICE DE ABREVIATURAS

A continuación, se expone el significado de las abreviaturas por orden alfabético.

- ACVA: Accidente cerebrovascular agudo
- ACTH: Hormona adrenocorticotropa
- AE: Atención Especializada
- ANA: Anticuerpos antinucleares
- AP: Atención Primaria
- AR: Artritis reumatoide
- CAM: Moléculas de adhesión celular
- CELULAS AT1: Células alveolares de tipo 1
- CELULAS AT2: Células alveolares de tipo 2
- CMV: Citomegalovirus
- CSF-2: Factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (del inglés *Colony-stimulating factor*)
- CV: Cardiovascular
- DAMPs: Moléculas de patrón molecular asociadas al daño (del inglés *Damage-associated molecular pattern*)
- DM: Diabetes Mellitus
- DLCO: Capacidad de difusión del monóxido de carbono
- ECG: Electrocardiograma
- EM/SFC: Encefalomiелitis miálgica/Síndrome de Fatiga Crónica
- ETEV: Enfermedad tromboembólica venosa
- 18-FDG: 18-Fluorodesoxiglucosa
- GFAP: Proteína ácida fibrilar glial
- Holter-ECG: Electrocardiograma-Holter
- ICD-10 de la OMS: Clasificación internacional de enfermedades de la Organización Mundial de la Salud, versión 10 (del inglés *International Classification of Diseases, 10th revision*)
- IFN: Interferón
- Ig: Inmunoglobulina
- IL: Interleucina
- IR: Insulín-resistencia
- LES: Lupus Eritematoso Sistémico
- MERS: Síndrome respiratorio de Oriente Medio
- MIS: Síndrome Inflamatorio Multisistémico
- MRI: Imagen por Resonancia Magnética
- MRI: Resonancia Magnética
- NfL: Neurofilamentos de cadena ligera (del inglés *Neurofilament light protein*)
- NET: Trampas Extracelular de Neutrófilos (del inglés *Neutrophil Extracellular Traps*)
- NFkB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas
- PCR: Proteína C Reactiva
- PET: Tomografía por Emisión de Positrones
- PICS: Síndrome Post-Unidad de Cuidados Intensivos

- POTS: Síndrome de Taquicardia postural ortostática (del inglés *Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome*)
- PDGF-BB: Factor de crecimiento derivado de plaquetas BB (del inglés *platelet derived growth factor*)
- RM: Resonancia Magnética
- RN: Revisión narrativa
- ROS: Especies reactivas de oxígeno (del inglés *Reactive Oxygen Species*)
- SARS: Síndrome respiratorio agudo severo
- SARS-CoV-1: coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo severo (del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 1*)
- SARS-CoV-2: coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*)
- SNC: Sistema Nervioso Central
- SN: Sistema Nervioso
- SPC: Síndrome Post-COVID-19
- SRAA: Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona
- TAC: Tomografía Axial Computarizada

11 ANEXOS

ANEXO I

Figuras 6 y 7.

Figura 6: Diagrama de Venn que representa 41 biomarcadores que fueron reportados en 2 o más estudios de los revisados. El rojo indica regulado al alza, mientras que el azul significa regulado a la baja

Figura 7: Biomarcadores estudiados en pacientes con SPC y que podrían tener utilidad en cuanto al diagnóstico, seguimiento y opciones terapéuticas. Se clasifican en proteínas de fase aguda, marcadores bioquímicos, citoquinas/quimiocinas, marcadores neurológicos, marcadores vasculares y otros.

Ab, Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 antibody; ADA, Adenosine deaminase; ALT, Alanine aminotransferase; Ang2, Angiopoietin 2; ARTN, Artemin; α -SMA, Alpha smooth muscle actin; AST, Aspartate aminotransferase; C5b-9, Complement 5b-9; CASP-8, Caspase 8; CCL2, C-C motif chemokine ligand 2; CCL3, C-C motif chemokine ligand 3; CCL4, C-C motif chemokine ligand 4; CCL5, C-C motif chemokine ligand 5; CCL7, C-C motif chemokine ligand 7; CCL19, C-C motif chemokine ligand 19; CCL20, C-C motif chemokine ligand 20; CCL23, C-C motif chemokine ligand 23; Col1A2, Collagen type I alpha 2; Col3A1, Collagen type III alpha 1; CPA3, Carboxypeptidase A3; CRP, C-reactive protein; CST-5, Cystatin D; CXCL1, C-X-C motif chemokine ligand 1; CXCL9, C-X-C motif chemokine ligand 9; CXCL10, C-X-C motif chemokine ligand 10; CXCL11, C-X-C motif chemokine ligand 11; ESR, Erythrocyte sedimentation rate; ET-1, Endothelin 1; Flt3L, FMS-like tyrosine kinase 3 ligand; G-CSF, Granulocyte colony stimulating factor; GDNF, Glial cell derived neurotrophic factor; GFAP, Glial fibrillary acidic protein; GM-CSF, Granulocyte macrophage colony stimulating factor; Hb, Hemoglobin; Hs TnT, High sensitivity troponin T; IFN- α , Interferon alpha; IFN- β , Interferon beta; IFN- γ , Interferon gamma; IGFBP-4, Insulin like growth factor binding protein 4; IL-1 α , Interleukin 1 alpha; IL-1 β , Interleukin 1 beta; IL-2, Interleukin 2; IL-4, Interleukin 4; IL-6, Interleukin 6; IL-7, Interleukin 7; IL-10, Interleukin 10; IL-10R β , Interleukin 10 receptor subunit beta; IL-12 β , Interleukin 12 subunit beta; IL-13, Interleukin 13; IL-17, Interleukin 17; IL-18, Interleukin 18; IL-33, Interleukin 33; IP-10, Interferon gamma induced protein 10; LBP, Lipopolysaccharide binding protein; LDH, Lactate dehydrogenase; M-CSF, Macrophage colony stimulating factor; miRNA21, Micro ribonucleic acid 21; MMP-1, Matrix metalloproteinase 1; MMP-9, Matrix metalloproteinase 9; MPO, Myeloperoxidase; MRP8/14, Myeloid related protein 8/14; NFL, Neurofilament light chain; NGAL, Neutrophil gelatinase associated lipocalin; NGF- β , Nerve growth factor beta; NO, Nitric oxide; NT-3, Neurotrophin 3; NT-proBNP/NT-BNP, N terminal pro B type natriuretic peptide/N terminal B type natriuretic peptide; OPG, Osteoprotegerin; OSM, Oncostatin M; PDGF-BB, Platelet derived growth factor BB; pGFAP/pNFL, Plasma neurofilament light chain/plasma glial fibrillary acidic protein; SCF, Stem cell factor; sICAM-1, Soluble intercellular adhesion molecule 1; SIRT2, Sirtuin 2; ST1A1, Sulfotransferase 1A1;

STAMBP, STAM binding protein; sTM, Soluble thrombomodulin; sVCAM-1, Soluble vascular cell adhesion molecule 1; sVEGFR, Soluble vascular endothelial growth factor receptor; TGF- α , Transforming growth factor alpha; TGF- β , Transforming growth factor beta; TNF- α , Tumor necrosis factor alpha; TNF- β , Tumor necrosis factor beta; TNFRSF9, Tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, uPA, Urokinase type plasminogen activator; VEGF, Vascular endothelial growth factor; VWF:Ag, von Willebrand factor antigen; VWF:PP, von Willebrand factor propeptide.

Fuente: Ref nº43.

ANEXO II

Páginas web

El listado siguiente recoge una selección de documentos técnicos y páginas web con información dirigida a clínicos, investigadores o público general sobre el COVID-19 y el SPC.

World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. 2023. World Health Organization [Internet]. Emergencies / Diseases / Novel-coronavirus-2019. Disponible [aquí](#).

- Página oficial de la OMS. Contiene distintos apartados entre los que se incluyen guías de práctica clínica e información sobre vacunas, tratamientos y test disponibles.

World Health Organization. Coronavirus (COVID 19) Dashboard. 2023. World Health Organization [Internet]. Disponible [aquí](#).

- Indicadores poblacionales sobre casos y fallecimientos por COVID-19, a nivel mundial y desagregados por países.

World Health Organization (WHO) Publications: Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19 [Internet]. Disponible [aquí](#).

- Información sobre el SPC para los pacientes y público en general, en formato de preguntas y respuestas.

World Health Organization. COVID-19 clinical management: living guidance. 2021. World Health Organization [Internet]. Disponible [aquí](#).

- Documento técnico de la OMS para el manejo clínico del COVID-19.

National Institute for Care and Excellence (NICE) guideline: managing the long-term effects of COVID-19; 2020. Disponible [aquí](#).

- Guía de NICE con actualización continua para el manejo del SPC.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Long COVID. 2022. Disponible [aquí](#).

- Página web de los CDC de EEUU con información sobre los síntomas persistentes, el cuidado personal y la gestión de la enfermedad.

Mayo Clinic. COVID-19: efectos a largo plazo. 2022. Disponible [aquí](#).

- Página web de Clínica Mayo con información sobre el SPC en formato de preguntas y respuestas, junto a otros apartados de interés.

Department of Health and Human Services. National Research Action Plan on Long COVID. US Government. Office of the Assistant Secretary for Health. 2022. (Internet). Disponible [aquí](#).

- Guía sobre el plan de acción nacional para el SPC realizado por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EEUU. Incluye información de utilidad acerca de distintos aspectos del SPC como son la definición, la necesidad de llegar a un consenso, la fisiopatología, las intervenciones terapéuticas y otros apartados de utilidad.

Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Guía clínica para la atención al paciente Long COVID/COVID persistente 2021. Disponible [aquí](#).

- Guía clínica para la atención al paciente Long Covid/COVID persistente proporcionada por la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Multidisciplinary Collaborative Group for the Scientific Monitoring of COVID-19. Lledó, G., Sellares J., Brotons C., et al. Post-Acute COVID Syndrome (PACS): Definition, Impact and Management. ISGlobal, CoMB. 2021. Disponible [aquí](#).

- Documento técnico promovido por ISGlobal y el Colegio Oficial de Médicos de Barcelona para el manejo del SPC.

12 AGRADECIMIENTOS

Quiero aprovechar esta oportunidad para expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que me han ayudado a lo largo de mi trabajo de fin de grado y en general a lo largo de toda la carrera. Sin vuestro apoyo y ayuda, no habría sido posible llegar hasta aquí.

En primer lugar, quiero agradecer a mi hermana Lucía por estar a mi lado en todo momento. Eres la persona más importante para mí y siempre has sido mi apoyo incondicional, escuchándome en los momentos más difíciles y haciéndome disfrutar aún más de la vida que compartimos. Me gustaría agradecer a mi padre, gracias por resolverme siempre todo lo que te preguntaba, por ayudarme a ser más inteligente, por motivarme para que me esfuerce siempre un poco más y por nunca dudar de mí. Además, quiero agradecerme por animarme día tras día y por ofrecerme distracciones cuando más lo necesitaba. A mi madre, por ser una gran influencia en mi vida y, sobre todo, por ayudarme a ser una mejor persona. No sabes la suerte que tienen todos los que te rodean de tenerte. Si todos nos pareciésemos un poco más a ti, el mundo sería un lugar mucho mejor. Gracias a los dos por quererme tanto como lo hacéis, habéis sido el mejor ejemplo a seguir que podía tener. Y no me olvido de mi perro, Oso, por hacerme compañía cuando más lo necesitaba y por siempre recibirme con alegría cuando llego a casa cansada, menos mal que Lucía te trajo a casa.

También quiero agradecer especialmente a mis tutores del trabajo de fin de grado, Carmen y Emilio. Gracias por estar siempre pendientes de mí y ayudarme en todo lo que necesitaba. Vuestros consejos, tiempo, paciencia y orientación me han permitido mejorar y realizar mejor este trabajo. Habéis hecho de este un camino mucho más fácil y no puedo alegrarme más de haber elegido hacer el TFG con vosotros.

Quiero añadir un agradecimiento a mis amigos por estar siempre a mi lado, gracias por entender el sacrificio que supone esta carrera y haber sido comprensibles todas esas veces que os decía que no podía veros porque tenía que estudiar. Vuestra amistad ha sido y sigue siendo un pilar fundamental en mi vida. También me siento muy afortunada de poder expresar mi agradecimiento a mis compañeros de la carrera. Habéis convertido este camino en una etapa inolvidable de mi vida. La vida universitaria no es sólo sobre el estudio sino también sobre las relaciones que establecemos y los amigos que hacemos. Gracias a todos y cada uno de vosotros por los momentos tan inolvidables que me habéis dado. Se os echará de menos.

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento por la excelente labor que han realizado en mi formación académica y personal a mis profesores. En especial, quiero agradecer a aquellos profesionales que me han acompañado durante las prácticas. Su disposición, educación e integración me han hecho aprovechar al máximo esta experiencia. Gracias por su compromiso y apoyo.

Finalmente, quiero añadir que me siento muy agradecida de tener la oportunidad de ser médico. Gracias a la medicina, he aprendido no sólo conceptos teóricos sobre la misma, sino otros valores como la empatía, el trabajo en equipo y la ayuda a los demás, algo que considero muy importante para llegar a ser una buena profesional.

Con gratitud,

Sara Herrán García