

EDITORIAL

COVID persistente y síndromes de sensibilización central: ¿etiopatogenia compartida?

IRENE FERNÁNDEZ CASTAÑO^{1*} Y JORDI CASADEMONT¹

A finales del 2019 la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) llegó a nuestras vidas. Conocíamos otros coronavirus que causaban una infección habitualmente banal, que raramente podía ser mortal^{1,2}, pero ninguno había causado una pandemia como la que estamos viviendo, con más de 6 millones de fallecidos en el mundo a día de hoy.

Inicialmente el mayor temor fue la gravedad de la infección. Se trataba de un virus nuevo, no sabíamos cómo actuaba, qué provocaba. Los ingresos aumentaban cada día, con personas que sufrían una grave afección respiratoria, por lo que requerían con frecuencia ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y un porcentaje significativo fallecía. Con el tiempo aprendimos a manejar los síntomas y dar un tratamiento adecuado. Dilucidamos cuáles eran las medidas que seguir para intentar evitar el contagio y finalmente contamos con vacunas eficaces en disminuir la propagación del virus, el contagio y la gravedad de los síntomas, sobre todo en las personas de más riesgo. Parecía que llegaba la ansiada calma tras la gran tormenta, hecho que no acaba de confirmarse, pues en el momento de escribir esta editorial (junio de 2022) el número de ingresos hospitalarios vuelve a estar en ascenso. Pero, en cualquier caso, independientemente de cómo se comporten estas sucesivas olas de contagio, un aspecto muy preocupante que seguramente nos ocupará durante mucho tiempo son las secuelas de la pandemia. Y entre estas nos encontramos con la COVID persis-

tente, COVID crónica, secuelas post-COVID o *long-COVID*.

Se trata esta de una condición que ocurre en individuos con antecedentes de infección probable o confirmada por coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2), sintomatología que dura más de tres meses después del inicio y no puede explicarse con uno o más diagnósticos alternativos³. Las manifestaciones pueden ser de nueva aparición después de la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19 o persistir desde la enfermedad inicial. De momento debemos entender esta definición como una propuesta de trabajo, pendiente de consensuar.

Parece que los factores de riesgo para desarrollar COVID persistente son principalmente la gravedad de la infección aguda con ingreso en UCI y si la infección ha sido con alta carga viral. Pero también puede afectar a pacientes que han tenido un cuadro de síntomas leves por la infección por COVID o incluso a pacientes que han sido asintomáticos. Aunque puede afectar a cualquier persona, es más frecuente en mujeres de mediana edad^{4,5} y está relacionado con la etnia blanca, la mala salud general y mental previas a la pandemia y el sobrepeso/obesidad⁶.

La infección por SARS-CoV-2 causa una gran variedad de síntomas dependiendo de cada persona: fiebre, tos seca, disnea, fatiga y mialgias son los más frecuentes⁷.

Servei de Medicina Interna
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universitat Autònoma de Barcelona
Barcelona, España

***Dirección para correspondencia:**
Irene Fernández Castaño
E-mail: ifernandez@santpau.cat

Los síntomas de la postinfección son mucho más heterogéneos y afectan a diferentes aparatos y sistemas. Los predominantes son la fatiga y la disnea⁸, aunque se han descrito también cefalea, sensación de niebla mental con pérdida de atención y de memoria, deficiencias cognitivas, insomnio, ansiedad, depresión, palpitaciones, pérdida de apetito, náuseas y diarreas, dolores en el pecho y las articulaciones, palpitaciones y disfunciones del olfato y el gusto⁹. Estas secuelas pueden generar un alto impacto en la calidad de vida y en el entorno laboral y social. En el caso de las secuelas «estructurales» no tenemos problema de diagnóstico, dado que contamos con pruebas de imagen, funcionales o incluso si es necesario de anatomía patológica para diagnosticarlas¹⁰. Tal es el caso de la fibrosis pulmonar que se observa como secuela de la infección por SARS-CoV-2 en casos graves. Pero más complicado es cuando las secuelas tienen un carácter más subjetivo, máxime cuando no hay unos criterios diagnósticos firmes para determinar si estamos ante un caso de COVID persistente o no.

Las características de la población a la que principalmente afecta y el conjunto de síntomas que se observan en la COVID persistente tienen grandes similitudes con el síndrome de fatiga crónica (SFC) y otros síndromes de sensibilización central (SSC)¹¹. Recordemos que estos procesos suelen aparecer tras circunstancias estresantes, sean sociales, económicas o físicas, incluidas enfermedades médicas que los pacientes perciben como graves. Entre ellas cabe destacar algunas infecciones^{12,13}, aunque el conocimiento actual parece descartar que el agente infeccioso sea la noxa etiológica propiamente¹⁴. Una vez expuestos a estos estresores, los pacientes presentan una mayor sensibilidad del sistema nervioso central (SNC) a gran variedad de estímulos, incluidos el dolor, la fatiga y percepciones visuales, auditivas, olfativas y del tacto¹⁵. Las personas afectadas por trastornos de sensibilización central a menudo luchan con una carga significativa de síntomas con muy pocas pruebas clínicas positivas, que suelen limitarse a exámenes de neuroimagen con datos sugestivos de inflamación persistente del SNC, en particular del tálamo y el mesencéfalo¹³. Esto por un lado supone un reto diagnóstico y por otro nos plantea nuevas hipótesis sobre la etiología tanto de los SSC como de la propia post-COVID.

Hay indicios de que una COVID prolongada podría ser causada por una reacción inflamatoria patológica, probablemente por desregulación inmunitaria³, dado que hay la evidencia bioquímica de que la replicación del SARS-CoV-2 deja de existir después de cuatro

semanas de la infección^{9-16,17}. Esta memoria inmunitaria sería susceptible de causar una neuroinflamación, término que se usa para describir los hallazgos subyacentes en pacientes con dolor crónico y/o SSC^{13,19}. En este sentido, por ejemplo, estudios muy recientes parecen relacionar las manifestaciones del síndrome cognitivo relacionado con la post-COVID conocido como «niebla cerebral» con una activación de la microglía regional inducida por citocinas que provoca una disminución de la neurogénesis del hipocampo y una pérdida de axones subcorticales mielinizados^{18,20}. Otros mecanismos fisiopatológicos de la COVID-19 que pueden tener efectos adversos duraderos más allá de la fase aguda de la fase de infección incluyen daño endotelial e hipercoagulabilidad/trombosis y mala adaptación de las vías relacionadas con la enzima convertidora de angiotensina 2^{21,22}, todo ello con potencial efecto sobre la neuroinflamación.

Ante un paciente con síntomas de COVID persistente que presenta síntomas más allá de un año tras la infección y no se encuentran datos biológicos relevantes que justifiquen tales molestias, hay que plantearse si en realidad el paciente ha desarrollado un SSC. Particularmente en aquellos pacientes en los que no se observa una mejoría progresiva de los síntomas, aunque esta mejoría sea lenta y leve. En cualquier caso, para aceptar que se trata de un SSC se debería investigar si los pacientes presentan el resto de síntomas que habitualmente presentan los pacientes con SSC. Con uno o dos síntomas aislados persistentes tras la COVID-19 es poco probable que se cumplan los criterios diagnósticos de SFC, fibromialgia u otros. Este podría ser un rasgo diferencial entre el SSC y la COVID persistente. Al no tener por el momento pruebas diagnósticas que evidencien un daño físico objetivable en estos pacientes, los criterios clínicos siguen siendo la única vía diagnóstica con la que contamos, a pesar de ser subjetiva²¹.

La falta de criterios diagnósticos consensuados y mecanismos fisiopatológicos bien dilucidados dificulta mucho el tratamiento de estos pacientes. Debemos seguir trabajando, con buenas dosis de empatía, para caracterizar mejor esta entidad. Por el momento, una aproximación terapéutica multidimensional con servicios integrados multiespecialidad parece la aproximación más sensata²².

BIBLIOGRAFÍA

1. Čivljak R, Markotić A, Kuzman I. The third coronavirus epidemic in the third millennium: what's next? *Croat Med J.* 2020;61(1):1-4.

2. Johns Hopkins University of Medicine. Coronavirus resource center [Internet]. Johns Hopkins University of Medicine; 2021 [consultado: 24 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-54.
4. Cares-Marambio K, Montenegro-Jiménez Y, Torres-Castro R, Vera-Urbe R, Torralba Y, Alsina-Restoy X, et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2021;18:14799731211002240.
5. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of post COVID-19 condition or long COVID: A meta-analysis and systematic review. *J Infect Dis*. 2022 Apr 16;jiac136. doi: 10.1093/infdis/jiac136. Online ahead of print.
6. Thompson EJ, Williams DM, Walker AJ, Mitchell RE, Niedzwiedz CL, Yang TC, et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun*. 2022;13(1):3528.
7. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Bermejo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al.; en nombre del Grupo Red SEMI-COVID-19. Características clínicas de los pacientes hospitalizados por COVID-19 en España: Resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2020;220:480-94.
8. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136.
9. Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post acute coronavirus (COVID-19) syndrome [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 4 de mayo de 2022. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34033370/>
10. Carsana L, Sonzogni A, Nars A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(10):1135-40.
11. Mezhov V, Guymier E, Littlejohn G. Central sensitivity and fibromyalgia. *Intern Med J*. 2021;51(12):1990-8.
12. Krumina A, Chapenko S, Kenina V, Mihailova M, Logina I, Rasa S, et al. The role of HHV-6 and HHV-7 infections in the development of fibromyalgia. *J Neurovirol*. 2019;25(2):194-207.
13. Bierle DM, Aakre CA, Grach SL, Salonen BR, Croghan IT, Hurt RT, et al. Central sensitization phenotypes in post acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC): Defining the post COVID syndrome. *J Prim Care Community Health*. 2021;12:21501327211030826.
14. Oltra E, García-Escudero M, Mena-Durán AV, Monsalve V, Cerdá-Olmedo G. Lack of evidence for retroviral infections formerly related to chronic fatigue in Spanish fibromyalgia patients. *Virology*. 2013;10:332.
15. D'Agnelli S, Arendt-Nielsen L, Gerra MC, Zatorri K, Boggiani L, Bacciarello M, et al. Fibromyalgia: genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol Pain*. 2019;15:1744806918819944.
16. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, Dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and post-COVID health complications: An up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700.
17. Castanares-Zapatero D, Chalon P, Kohn L, Dauvrin M, Detollenaere J, Maertens de Noordhout C, et al. Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*. 2022;54(1):1473-87.
18. Kao J, Frankland PW. COVID fog demystified. *Cell*. 2022;185(14):2391-3.
19. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15.
20. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26(7):1017-32.
21. Koppert TY, Jacobs JW, Lumley MA, Geenen RJ. The impact of COVID-19 stress on pain and fatigue in people with and without a central sensitivity syndrome. *Psychosom Res*. 2021;151:110655.
22. Kluge HHP, Muscat NA, Mishra S, Nielsen S, Tille F, Pfeifer D, et al. Call for action: Health services in the European region must adopt integrated care models to manage Post-Covid-19 Condition. *Lancet Reg Health Eur*. 2022;18:100435.