La Covid-19 persistente: un desafío sanitario y social

Según los datos más recientes de la OMS, la Covid-19 ha afectado a más de 750 millones de personas en el mundo, y casi siete millones de personas han perdido su vida a causa de la infección por SARS-CoV2. Tras la resolución de la infección aguda, muchas personas presentan síntomas residuales o desarrollan nuevos síntomas compatibles con la Covid-19 persistente.

Sergiu Albu
Neurólogo. Doctor en Neurociencia
Institut Guttmann

La Covid-19 persistente es un desafío para los sistemas de salud, ya que, en el 85 % de los casos, los síntomas de la enfermedad persisten más allá de un año de evolución. La Covid-19 persistente presenta un impacto sanitario, social y económico que requiere la implementación de programas especializados de diagnóstico, tratamiento y rehabilitación para ayudar a las personas a recuperar su calidad de vida, así como su reinserción laboral y social.

¿Qué es la Covid-19 y cómo afecta al sistema nervioso?

La Covid-19 es una enfermedad infecciosa provocada por el virus SARS-CoV-2. La mayoría de las personas infectadas por el virus presentan un cuadro clínico respiratorio que suele ser leve. Sin embargo, algunas personas presentan formas graves que requieren atención médica.

La Covid-19 tiene un impacto significativo en el sistema nervioso, con más del 80 % de los pacientes con infección aguda que presentan síntomas neurológicos, como pérdida del olfato y el gusto, fatiga, cefalea, dolor muscular y articular, ansiedad, alteraciones del sueño y niebla mental. Además, aproximadamente el 50 % de las personas con Covid-19 grave que requieren hospitalización en unidades de cuidados intensivos desarrollan complicaciones neurológicas, como encefalopatía metabólica/tóxica, delirio,

"Las secuelas neurológicas y los síntomas neurológicos persistentes de la Covid-19 tienen un impacto significativo en las actividades diarias y la calidad de vida. Muchos pacientes requieren un programa de rehabilitación para mejorar su estado funcional y facilitar su reintegración en la comunidad."

ictus, miopatía-polineuropatía del paciente crítico, epilepsia, mielitis, meningitis o encefalitis.

Las secuelas neurológicas y los síntomas neurológicos persistentes de la Covid-19 tienen un impacto significativo en las actividades diarias y en la calidad de vida. Muchos pacientes requieren un programa de rehabilitación para mejorar su estado funcional y facilitar su reintegración en la comunidad. Por esta razón, en junio de 2020, el Institut Guttmann lanzó un programa pionero de rehabilitación posCovid-19 para pacientes con secuelas neurológicas complejas, con el objetivo de detectar y tratar precozmente estas secuelas, independientemente del grado de afectación y su ingreso hospitalario previo. Desde entonces, alrededor de cuatrocientas personas con Covid-19 se han beneficiado de la valoración o el tratamiento en el programa. Además, hemos desarrollado un estudio observacional para investigar los efectos de la rehabilitación en las secuelas, y los síntomas persistentes de la Covid-19 y su impacto en la funcionalidad y la calidad de vida de estos pacientes.

¿En qué consisten los síntomas neurológicos de la Covid-19 persistente?

En un primer estudio, publicado por el grupo de rehabilitación posCovid-19 del Institut Guttmann (Albu *et al.*, 2021. *NeuroRehabilitation,* 48, 469-480), caracterizamos las secuelas neurológicas y los síntomas más comunes de la Covid-19 persistente. Uno de los hallazgos más importantes fue la persistencia de síntomas de Covid-19 meses después de la infección, tanto en personas que presentaron infección grave y que habían ingresado en unidades de cuidados intensivos como en aquellas que presentaron formas leves de Covid-19 y que permanecieron en aislamiento domiciliario. Hoy en día se sabe que dos de cada tres pacientes que fueron ingresados por Covid-19 grave y uno de cada tres pacientes que han presentado formas leves de Covid-19 refiere síntomas residuales o desarrolla nuevos síntomas meses después de la infección aguda. La

Covid-19 persistente o *long* Covid se define como la persistencia o desarrollo de nuevos síntomas por más de tres meses después de la infección con el virus SARS-CoV-2, con una duración de, al menos, dos meses.

La Covid-19 persistente se caracteriza por una amplia variedad de síntomas, con más de doscientos descritos en la literatura médica. En un estudio publicado por nuestro grupo, se encontró que los síntomas más comunes son fatiga, dificultad para respirar, alteración cognitiva y niebla mental, trastornos del estado de ánimo, como ansiedad y depresión, trastornos del sueño, dolor de cabeza o dolor muscular y articular. Otros síntomas frecuentes incluyen: dolor torácico, tos persistente, síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS), mareos, visión borrosa, tinitus, pérdida de peso y otros. Los síntomas persistentes y las secuelas de complicaciones neurológicas son más prevalentes y severas en pacientes que han requerido hospitalización.

¿Quién presenta mayor riesgo de desarrollar Covid-19 persistente?

Aunque no están del todo claros, algunos estudios sugieren que ciertos grupos de personas pueden tener un mayor riesgo de desarrollar Covid-19 persistente. Estos incluyen:

- La severidad de la infección: las personas que fueron hospitalizadas con Covid-19 grave tienen el doble de riesgo de desarrollar síntomas persistentes, en comparación con aquellos con infecciones leves. En un estudio, liderado por la Dra. Aurora Pujol del IDIBELL y el Dr. Manel Estaller del Instituto de Investigación contra la Leucemia Josep Carreras, y en el que ha colaborado el Institut Guttmann, se identificaron modificaciones en genes relacionadas con una excesiva respuesta inflamatoria y, por lo tanto, formas más graves de Covid-19 (Castro de Moura *et al.*, 2021. *EBioMedicine*, 66, 103339).

- Edad: la Covid-19 persistente afecta especialmente a personas entre los 35 y los 50 años.

- Sexo: se sabe que los hombres desarrollan formas más graves de Covid-19 y tienen mayor probabilidad de ingresar en una unidad de cuidados intensivos. En otro estudio, liderado por la Dra. Margherita Baldassarri de la Universidad de Siena (Italia), en el que colaboramos con el Spanish Human Genetic Effort, se comprobó que la presencia de un núme-

ro elevado de repeticiones de un aminoácido específico en el receptor de la testosterona se relaciona con formas más graves y peor evolución clínica de la Covid-19 en hombres (M. Baldassarri *et al.*, 2021. *EBioMedicine*, 65, 103246). Sin embargo, las mujeres presentan un mayor riesgo de desarrollar síntomas persistentes en comparación con los hombres, debido a una mayor vulnerabilidad para desarrollar enfermedades autoinmunes, respuesta inflamatoria prolongada, desregulación hormonal y mayor riesgo de desarrollar problemas psicológicos.

- Comorbilidades: personas con obesidad, tabaquismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibromialgia, esclerosis múltiple, migraña, ansiedad, depresión, celiaquía, entre otras enfermedades crónicas, presentan un mayor riesgo.

¿Qué es el síndrome de fatiga crónica?

El síndrome de fatiga crónica (SFC), también conocido como encefalomielitis miálgica, es una enfermedad neuroinmunológica compleja y multisistémica que, a menudo, se desencadena por una infección viral o bacteriana aguda. Se caracteriza por una fatiga intensa y persistente que empeora con la actividad física o mental y no mejora con el descanso, junto con otros síntomas como insomnio, mareo, dificultad para concentrarse y problemas de memoria, cefalea, dolor muscular y articular y dolor de garganta. El SFC se ha asociado con infecciones como el virus de Epstein-Barr, el herpes virus humano 6, las bacterias *Coxiella burnetii, Mycoplasma pneumoniae* y *Borrelia burgdorferi* entre otras. Se estima que, aproximadamente, el 50 % de los pacientes con Covid-19 persistente presentan el SFC, cuyos efectos son muy invalidantes y afectan severamente a la capacidad de las personas para trabajar y a su calidad de vida.

¿Cuáles son los mecanismos de la Covid-19 persistente?

Los mecanismos subyacentes a la Covid-19 persistente son complejos y aún no del todo comprendidos. Los estudios apuntan a varios mecanismos posibles que pueden contribuir a la persistencia de síntomas o a la aparición de nuevos síntomas. Algunos de los mecanismos más destacados son:

- Disregulación inmunológica: alteración en la actividad de los linfocitos T, hiperproducción de interferón beta e interleucinas proinflamatorias que persisten entre ocho y catorce meses después de la infección aguda y mantienen la inflamación crónica.
- Producción baja de anticuerpos anti-SARS-CoV-2 tras la infección.
- Reactivación de virus latentes (como Epstein-Barr y herpes virus humano 6).
- Disfunción del endotelio capilar con alteraciones en la coagulación, formación de microtrombos y alteración de la oxigenación pulmonar y en varios órganos, incluso dieciocho meses después de la infección aguda.
- Alteración hormonal con disminución de los niveles de cortisol (hormona que regula la respuesta al estrés, la inflamación y el control de la tensión arterial), reducción de hormonas sexuales con alteraciones en la menstruación.
- Disfunción del sistema nervioso autónomo: alteración en la regulación del sueño, ritmo cardiaco, tensión arterial.
- Neuroinflamación y daño neuronal hipóxico: determina degeneración y muerte neuronal, alteración funcional y deterioro cognitivo.

¿Cuánto dura la Covid-19 persistente?

La duración de la Covid-19 persistente varía significativamente entre las personas. Algunas pueden experimentar síntomas durante unas pocas semanas o meses, mientras

que la mayoría pueden tener síntomas que persisten más de un año. En algunos casos, los síntomas pueden aparecer y desaparecer, variar en intensidad de un día para otro o estar presentes de forma continua. Aunque algunos síntomas, como la dificultad respiratoria, la tos o el dolor torácico, los problemas gastrointestinales y la pérdida de cabello, tienden a mejorar o disminuir durante los primeros cuatro a seis meses, otros síntomas, como la fatiga, los problemas cognitivos, el dolor y articular y los problemas de sueño, persisten hasta doce meses después de la infección. Se estima que el 85 % de los pacientes que presentan síntomas de Covid-19 a los dos meses de la infección presentan algún síntoma de Covid-19 persistente a los doce meses.

¿Cómo afecta la variante de SARS-CoV-2 y el estado de vacunación al riesgo de desarrollar Covid-19 persistente?

Se sabe que las personas vacunadas pueden todavía infectarse con Covid-19, pero, en su gran mayoría, presentan síntomas leves o asintomáticos. En casos graves, las personas vacunadas tienden a necesitar una estancia hospitalaria más corta y hay menos probabilidades de que ingresen en una unidad de cuidados intensivos o de que desarrollen complicaciones graves. Según un estudio del Departamento Nacional de Estadísticas del Reino Unido, la Covid-19 persistente es un 50 % menos común en pacientes vacunados con dos dosis e infectados con la variante Omicron, comparado con aquellos infectados con la variante Delta. Las personas no vacunadas tienen un mayor riesgo de desarrollar Covid-19 persistente en comparación con las vacunadas. Sin embargo, se ha observado que la vacunación en personas con Covid-19 persistente tanto puede mejorar como empeorar los síntomas en una de cada cinco personas. Además, las reinfecciones aumentan el riesgo de desarrollar síntomas de Covid-19 persistente, independientemente del estado de vacunación.

¿En qué consiste el programa de rehabilitación multidisciplinaria de la Covid-19 persistente del Institut Guttmann?

Es un programa de valoración integral de las secuelas neurológicas y los síntomas persistentes de la Covid-19 que incluye un período de ocho semanas de rehabilitación multidisciplinaria con rehabilitación física, respiratoria y neuropsicológica.

La rehabilitación física en pacientes con secuelas neurológicas de Covid-19 se enfoca en mejorar la capacidad funcional, la movilidad y la calidad de vida. Esto incluye entrenamientos de fortalecimiento y resistencia, ejercicios de equilibrio y control de la fatiga. Es importante considerar que, aunque el ejercicio aeróbico intenso es beneficioso para la mayoría de las personas con secuelas neuromusculares, aquellas con el síndrome de fatiga crónica pueden no tolerar este tipo de rutinas debido a su condición. Por lo tanto, un aspecto crucial de la rehabilitación física es la estrategia de PAICING, que implica encontrar un equilibrio entre el descanso y la actividad física, para controlar síntomas como la fatiga y la exacerbación de síntomas después del esfuerzo.

La rehabilitación respiratoria consiste en ejercicios específicos para fortalecer los músculos respiratorios y mejorar la capacidad pulmonar. Además, utilizamos el Threshold Inspiratory Muscle Trainer, un dispositivo de entrenamiento respiratorio para fortalecer los músculos inspiratorios. El dispositivo consta de una boquilla que se coloca en la boca y se utiliza para inspirar contra una resistencia ajustable a los valores individuales de cada paciente. La resistencia se puede aumentar gradualmente a medida que los músculos se vuelven más fuertes y aumenta la capacidad pulmonar. También incluimos ejercicios de entrenamiento del músculo diafragmático, enfatizando en la contracción de este durante la exhalación. Con estos ejercicios se busca mejorar la función respiratoria y reducir los síntomas como la fatiga y la disnea.

La rehabilitación cognitiva se lleva a cabo de manera virtual a través de la plataforma GNPT, un programa de entrenamiento cognitivo desarrollado por el Institut Guttmann. Este programa cuenta con una serie de ejercicios computarizados que comprenden 95 tareas diferentes, previamente utilizadas en la rehabilitación de pacientes con problemas cognitivos. Cada tarea está diseñada para abordar funciones cognitivas específicas y se personaliza según las necesidades del paciente, su edad o formación. Además, incluye un abordaje terapéutico para los problemas de ansiedad y depresión.

Los resultados de nuestra investigación (Sergiu Albu *et al.*, 2022. *Disabil Rehabil,* 44(22):6833-6840) han demostrado que un período de ocho semanas de rehabilitación multidisciplinaria tiene un impacto significativo en el rendimiento físico, cognitivo, la independencia funcional y la calidad de vida de los pacientes. Se registró una reducción del 30-50 % en el impacto de la fatiga física, cognitiva y social en comparación con el inicio del programa de rehabilitación, mientras que la calidad de vida mejoró en un 20 %. Estos hallazgos sugieren que la rehabilitación multidisciplinaria es una estrategia efectiva para mejorar el bienestar físico y cognitivo de los pacientes con Covid-19 persistente.

¿Cuál es el impacto social y laboral de la Covid-19 persistente?

Algunas personas pueden recuperarse completamente, mientras que otras pueden experimentar síntomas que persisten durante meses o incluso años. La evidencia científica sugiere que los síntomas de la Covid-19 persistente tienen una evolución lenta y crónica. Algunos estudios estiman que solo el 10-15 % de los pacientes con Covid-19 persistente experimentan una resolución completa de sus síntomas, y alrededor del 20-30 % presentan una mejoría significativa de sus síntomas al año de evolución. La Covid-19 persistente puede tener un impacto significativo en la salud mental, la calidad

"Algunos estudios estiman que solo el 10-15 % de los pacientes con Covid-19 persistente experimentan una resolución completa de sus síntomas, y alrededor del 20-30 % presentan una mejoría significativa de sus síntomas al año de evolución."

de vida y la reinserción laboral de una persona. Los pacientes con Covid-19 persistente pueden experimentar una variedad de síntomas de salud mental, como ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático debido a la hospitalización o el aislamiento, insomnio y deterioro cognitivo. Además, la fatiga cognitiva y social a consecuencia del tiempo pasado en soledad y una reducción en el tiempo dedicado a socializar tienen un impacto significativo en su calidad de vida.

La Covid-19 persistente puede tener un impacto significativo en la capacidad de una persona para regresar a su trabajo habitual o a sus estudios. Los síntomas cognitivos pueden dificultar la concentración, el aprendizaje y el desempeño en tareas laborales y académicas. De igual manera, la fatiga física puede ser debilitante, lo que dificulta las tareas laborales o mantener el ritmo de trabajo, y pueden requerir más tiempo para recuperarse.

Según un estudio reciente de nuestro grupo, liderado por el Dr. Cristian Andrés Figueroa Chacón, que evaluó el seguimiento de pacientes con Covid-19 persistente a los doce meses de la infección aguda, se estima que solo el 50 % de los pacientes pudieron volver a su trabajo habitual, la mitad de los pacientes necesitando adaptaciones en su horario o actividades laborales, el 20 % tenían reconocida una incapacidad laboral, mientras que el 30 % de las personas seguían de baja médica (publicación en preparación). Por ello, es importante la rehabilitación de las secuelas neurológicas y síntomas de la Covid-19 persistente, y ofrecer un ambiente adaptado y seguro mediante la adaptación de las horas de trabajo, el teletrabajo o la adaptación del entorno laboral y académico.