

## COVID persistente ¿nueva enfermedad crónico-degenerativa?

### Persistent COVID, a new chronic-degenerative disease?

Luis del Carpio Orantes

#### Resumen

El COVID persistente se define como la persistencia de síntomas de COVID-19 después de cuatro semanas de haber cursado un cuadro agudo, según la definición más reciente de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Se estima que hay 65 millones de personas afectadas por esta enfermedad, aunque otras cifras hablan de 200 millones de afectados. Según estadísticas mundiales, se estima que 1 de cada 10 enfermos de COVID-19 padecerá la forma crónica denominada COVID persistente y la prevalencia varía del 7.5 al 14% según las diversas series europeas y estadounidenses. Desafortunadamente en Latinoamérica no hay estadísticas confiables.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19; SARS-CoV-2; neumonía.

#### Abstract

Persistent COVID is defined as the persistence of COVID-19 symptoms 4 weeks after an acute illness, according to the most recent Centers for Disease Control and Prevention definition. It is estimated that 65 million people are affected by this entity, although other figures speak of 200 million affected. According to global statistics, it is estimated that 1 in 10 COVID-19 patients will develop the chronic form called persistent COVID, and the prevalence varies from 7.5 to 14% according to the various European and North American series. Unfortunately in Latin America there are no reliable statistics.

**KEYWORDS:** COVID-19, SARS-CoV-2; Pneumonia.

Medicina Interna-Virología, Instituto Mexicano del Seguro Social, Veracruz, México.

**Recibido:** 3 de mayo 2023

**Aceptado:** 25 de julio 2023

#### Correspondencia

Luis del Carpio Orantes  
neurona23@hotmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Del Carpio-Orantes L. COVID persistente ¿nueva enfermedad crónico-degenerativa? Med Int Méx 2024; 40 (7): 430-433.

El COVID persistente se define como la persistencia de síntomas de COVID-19 luego de cuatro semanas de haber cursado un cuadro agudo, según la definición más reciente de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Se estiman 65 millones de personas afectadas por este padecimiento, aunque otras cifras hablan de 200 millones.<sup>1,2</sup>

Según estadísticas mundiales, 1 de cada 10 enfermos de COVID-19 padecerá la forma crónica denominada COVID persistente y la prevalencia varía del 7.5 al 14% según las diversas series europeas y estadounidenses. Desafortunadamente, en Latinoamérica no hay estadísticas confiables.<sup>3</sup>

Las principales manifestaciones de esta enfermedad recaen en la esfera neuropsiquiátrica: ansiedad, depresión, síndrome confusional, encefalopatía y otras afecciones. Las manifestaciones reportadas, además de las comentadas, son cardiovasculares con disautonomías, taquicardias paroxísticas posturales, hipertensión-hipotensión reactivas, arritmias y miocarditis; de igual forma, existen manifestaciones pulmonares (principalmente tos, disnea y dolor torácico), gastrointestinales (desde gastrocolitis hasta disbiosis) y osteomusculares diversas.<sup>3</sup>

No se sabe, a ciencia cierta, la fisiopatología, pero existen diversas hipótesis que han derivado en líneas de investigación actuales, de las que resaltan las siguientes:

- *Teoría de la persistencia viral:* menciona que existen diversos reservorios orgánicos que aseguran la persistencia viral o de particulares virales incluso un año después del episodio agudo (principalmente proteína S) que siguen condicionando morbilidad y estimulando al sistema inmunitario, lo que se traduce en inflamación crónica con los riesgos inherentes.
- *Teoría de inmunotrombosis:* esta teoría se enlaza con la precedente, en la que la inflamación crónica estimula la formación de trombos que tienen la particularidad de ser amiloides, lo que los hace más resistentes a la degradación, poco maleables y de mayor tamaño y obstruyen la microcirculación con el subsecuente daño orgánico. Hasta ahora estos hallazgos han sido los más prevalentes en algunos estudios de trombosis en pacientes con COVID persistente.
- *Teoría de desregulación inmunitaria:* señala que puede haber una desregulación positiva que estimula la autoinmunidad (se ha reportado mayor riesgo de enfermedades inmunitarias luego de un episodio agudo de COVID-19) o una desregulación negativa que lleva a exhaustividad del sistema inmunitario, lo que resulta en alteraciones de las subpoblaciones linfocitarias que disminuyen la actividad del sistema inmunitario, lo que puede, a su vez, causar otras alteraciones, como reactivación de virus latentes, principalmente los de la familia herpesviridae.
- *Teoría de la disbiosis:* en esta teoría el viroma (acumulación viral, incluido el SARS-CoV-2 junto con los virus latentes del organismo) sobrepasa a la microbiota intestinal, lo que causa alteraciones locales intestinales, así como trastorno del eje cerebro-intestino, que favorece síntomas neuropsiquiátricos agregados.
- *Teoría del daño al nervio vago:* en esta teoría se expresa el gran neurotropismo que tiene el SARS-CoV-2 que culmina en daño al sistema nervioso central y periférico. El enlace es el gran nervio vago, cuya alteración (probable daño citotóxico directo o desmielinización) causa diversas afecciones: neuropsiquiátricas, cardiovasculares, gastrointestinales y endocrinológicas.<sup>3,4</sup>

Las teorías anteriores han favorecido el estudio de posibles rutas de diagnóstico (equipos comerciales de diagnóstico del COVID persistente: CheqUp e IncellKINE) y tratamiento enfocadas a combatir estas alteraciones crónicas del COVID-19, de tal manera que actualmente existen diversas corrientes de tratamiento.<sup>5-9</sup> **Cuadro 1**

Los pacientes con tendencia a la cronicidad seguramente ameritarán tratamientos polifarmacológicos, además de terapias coadyuvantes. Aún hay brechas importantes en cuanto al diagnóstico, tratamiento y rehabilitación; en relación con este último aspecto, todavía no hay recomendaciones puntuales porque muchos pacientes expresan que con la rehabilitación habitual no han encontrado respuestas para reintegrarse a su vida diaria. Se han emitido recomendaciones de evitar rehabilitación en pacientes con síntomas de disautonomía.

Hasta ahora, no enfermar de COVID-19, la administración de Paxlovid, la vacunación efectiva y la metformina han demostrado disminuir el riesgo de COVID persistente, por lo que las políticas actuales deben hacer más eficiente el suministro del antiviral y la adecuada vacunación con objeto de limitar nuevos casos de COVID persistente en el país y en el mundo.<sup>9</sup>

En México, y los afectados directamente por la enfermedad, están pugnando por que ésta se reconozca y así poder tener acceso a protocolos diagnósticos y terapéuticos, tal es el caso del grupo de Facebook denominado COVID Persistente México, Comunidad Solidaria, que es un grupo constituido por más de 6500 enfermos mexicanos que generan activismo social para el reconocimiento de la enfermedad. Se han lanzado propuestas como la de change.org que alza la voz al gobierno para el reconocimiento de la afección (<https://www.change.org/p/ssalud-mx-hlgatell-reconocimiento-del-covid-persistente-en-m%C3%A9xico>) y lleva más de 9600 firmas de apoyo.

A través de este grupo y sus participantes se han aplicado encuestas para caracterizar a esta población, de tal forma que se ha identificado que en la población mexicana los síntomas neuropsiquiátricos son los de mayor prevalencia, seguidos de las manifestaciones osteomusculares, algo sobresaliente en comparación con lo reportado en otras latitudes.

Hace poco se publicó un reporte de la ENSA-NUT 2022 con el estudio de más de 24,400 participantes, que demuestra que 1 de cada 20 mexicanos padece síntomas persistentes y el

**Cuadro 1.** Corrientes de tratamiento del COVID persistente

Persistencia viral	Protocolo Paxlovid por 15 días (Universidad de Yale)
Inmunotrombosis (microtrombos amiloides)	Terapia cuádruple: anticoagulante oral directo, antiagregación dual, protección gástrica, fibrinolíticos
Desregulación inmunitaria	Antiinflamatorios, inmunomoduladores, inmunoestimulantes, terapia biológica, anticuerpos monoclonales (temelimab)
Disbiosis	Tratamientos antimicrobianos específicos: doxiciclina, amoxicilina-clavulanato. <i>Remission Biome</i> : prebióticos, probióticos ( <i>Lactobacillus ps 128</i> ), trasplante fecal
Daño al nervio vago	Electroestimulación transcraneal. Electroestimulación del nervio vago
Síndrome confusional	Terapia psicológica, tratamiento psiquiátrico, <i>pacng</i>

14% de la población tiene síntomas incapacitantes. La Academia Nacional de Medicina publicó un libro sobre COVID persistente y nosotros, como grupo de estudio, hemos comenzado a publicar y divulgar hallazgos y revisiones para visibilizar esta afección crónica en México. Se espera, en breve, lograr una Guía de Práctica Clínica con apoyo del CENETEC-Salud. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán comenzó a indagar cuestiones de senescencia celular propias del COVID persistente, así como una opción terapéutica denominada Fibroquel (colágeno polimerizado tipo I) contra el COVID persistente.<sup>10-16</sup>

Por último, este padecimiento se suma al espectro de enfermedades crónicas y degenerativas que deberá ser un punto prioritario de las instituciones de salud nacionales, a fin de que generen protocolos de diagnóstico y tratamiento, así como guías de práctica clínica para limitar las secuelas propias de la enfermedad, su morbilidad y mortalidad altas, la carga de la enfermedad y la afectación socioeconómica secundaria.

### REFERENCIAS

1. 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. DOI: 10.1037/e304752003-001
2. The Lancet. Long COVID: 3 years in. *Lancet* 2023; 401 (10379): 795. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00493-2
3. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol* 2023; 21 (3): 133-146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2. Erratum in: *Nat Rev Microbiol* 2023.
4. Del Carpio-Orantes L, Aguilar-Silva A. [Commentary] Long COVID, linking etiopathogenic theories. *Qeios* 2023. doi:10.32388/A7TYBN
5. Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASC: origins and therapeutic implications. *Biochem J* 2022; 479 (4): 537-559. doi: 10.1042/BCJ20220016
6. Giannos P, Prokopidis K. Gut dysbiosis and long COVID-19: Feeling gutted. *J Med Virol* 2022; 94 (7): 2917-2918. doi: 10.1002/jmv.27684
7. Badran BW, Huffman SM, Dancy M, Austelle CW, et al. A pilot randomized controlled trial of supervised, at-home, self-administered transcutaneous auricular vagus nerve stimulation (taVNS) to manage long COVID symptoms. *Bioelectron Med* 2022; 8 (1): 13. doi: 10.1186/s42234-022-00094-y
8. Ceban F, Leber A, Jawad MY, Yu M, et al. Registered clinical trials investigating treatment of long COVID: a scoping review and recommendations for research. *Infect Dis* 2022; 54 (7): 467-477. doi: 10.1080/23744235.2022.2043560
9. Besnier F, Bérubé B, Malo J, Gagnon C, et al. Cardiopulmonary rehabilitation in long-COVID-19 patients with persistent breathlessness and fatigue: The COVID-Rehab Study. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19 (7): 4133. doi: 10.3390/ijerph19074133
10. Del Carpio-Orantes L, García-Méndez S, Aguilar-Silva A, et al., Manifestaciones osteomusculares y autoinmunes del COVID persistente en México, *Reumatología Clínica* 2023; 19. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2023.06.003>
11. Bello-Chavolla OY, Fermin-Martinez CA, Fernandez-Chirino L, et al. Nationally representative prevalence and determinants of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (Long COVID) amongst Mexican adults in 2022. *MedRxiv* 2023. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.07.10.23292475>
12. Halabe-Cherem J, Robledo-Aburto Z, Fajardo-Dolci G. Síndrome Post COVID. 1ª ed. México: Panamericana, 2023.
13. Torres-Ruiz J, Lomelín-Gascón J, Lira Luna J, et al. Novel clinical and immunological features associated with persistent post-acute sequelae of COVID-19 after six months of follow-up: a pilot study. *Infect Dis (Lond)* 2023; 55 (4): 243-254. doi: 10.1080/23744235.2022.2158217
14. Del Carpio-Orantes L, Aguilar-Silva A. Teorías del long COVID entrelazadas para explicar su etiopatogenia [Intertwined long COVID theories to explain its etiopathogenesis]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2023; 61 (3): 256-257.
15. Del Carpio-Orantes L. Etiopathogenic theories about long COVID. *World J Virol* 2023; 12 (3): 204-208. doi: 10.5501/wjv.v12.i3.204
16. Olivares-Martínez E, Hernández-Ramírez DF, Nuñez-Alvarez CA, et al. Polymerized type I collagen down-regulates STAT-1 phosphorylation through engagement to LAIR-1 in M1-macrophages avoiding long COVID. *MedRxiv* 2023. doi: <https://doi.org/10.1101/2023.07.01.23292108>