



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Título del trabajo : **Secuelas COVID-19**
Title: **Long term consequences of COVID-19**

Autor/es

Izarbe Gran Vargas

Director/es

Juana Jiménez Sáenz

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.
2021

ÍNDICE

ÍNDICE	3
RESUMEN	4
Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; secuelas; complicaciones; infección por coronavirus; efectos a largo plazo.	4
ABSTRACT	4
INTRODUCCIÓN	5
MATERIAL Y MÉTODOS	6
CORONAVIRUS. FISIOPATOLOGÍA	7
VÍAS DE TRANSMISIÓN	9
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	9
SECUELAS POSTCOVID	10
SECUELAS NEUROLÓGICAS	10
ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS	11
ENCEFALOPATÍA Y ENCEFALITIS	12
ACCIDENTE CEREBROVASCULAR	13
NEUROMUSCULARES	14
SECUELAS PSICOLÓGICAS	16
SECUELAS RESPIRATORIAS	18
SECUELAS CARDIACAS	21
MIOCARDITIS	23
ARRITMIAS CARDIACAS	24
CONCLUSIONES	26
BIBLIOGRAFÍA	28

RESUMEN

Desde que el 11 de Marzo de 2020 se declaró la pandemia mundial por SARS-CoV-2, millones de personas se han visto afectadas por la COVID-19.

Si bien el virus afecta de manera predominante al sistema respiratorio, el espectro clínico de esta enfermedad es extenso y posee la capacidad de originar una afección multisistémica potencialmente severa y letal.

La experiencia previa de infecciones por virus de la misma familia -SARS y MERS-, así como sobre ingresos de larga duración, nos orientan a pensar en un impacto no solo en el proceso agudo, sino también a largo plazo. A este respecto, se están observando en la actualidad síntomas persistentes, alteraciones en la funcionalidad y un deterioro en la calidad de vida en pacientes ya recuperados de la infección. De esta manera, es mandatorio conocer estas secuelas con el fin de elaborar planes y estrategias de actuación tempranas.

A este respecto, se ha realizado una revisión bibliográfica de la actual evidencia sobre secuelas a medio-largo plazo en la que se recogen las de mayor relevancia a nivel pulmonar, respiratorio y neurológico.

Palabras clave: COVID-19; SARS-CoV-2; secuelas; complicaciones; infección por coronavirus; efectos a largo plazo.

ABSTRACT

Since the SARS-CoV-2 global pandemic was declared on March 11, 2020, millions of people have been affected by COVID-19.

Although the virus predominantly affects the respiratory system, the clinical spectrum of this disease is extensive and has the capacity to cause potentially severe and lethal multisystem involvement.

Previous experience of infections by viruses of the same family -SARS and MERS-, as well as long-term hospital admissions, point to an impact not only in the acute process, but also in the long term. Persistent symptoms, alterations in functionality and an impairment in the quality of life are currently being observed in patients who have already recovered from the infection. In this way, it is mandatory to know these sequelae in order to develop action plans and strategies.

In this regard, a bibliographic review of the current evidence on medium- to long-term sequelae has been carried out, including the most relevant ones at pulmonary, respiratory and neurological levels.

Key words: COVID-19; SARS-CoV-2; health outcomes; complications; coronavirus infection; long term adverse outcomes.

INTRODUCCIÓN

Aparecido por primera vez en diciembre de 2019 como causante de un agrupamiento de casos de neumonía vírica en la ciudad de Wuhan -China-, el SARS-CoV-2 es el responsable de la enfermedad COVID-19. Reconocida el 11 de Marzo de 2020 por la OMS como pandemia a nivel global, desde ese momento hasta la fecha de hoy se han reportado, según los datos proporcionados por el Ministerio de Sanidad de España, 167.523.849 casos de infección por el virus a nivel mundial, con 3.636.453 casos en España.

El brote por SARS-CoV2 es la tercera epidemia por este tipo de virus en los últimos años, sobrepasando tanto en número de afectados como en morbi-mortalidad a las conocidas como SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) y MERS (Middle East Respiratory Syndrome)

La infección por SARS-CoV-2 da lugar a un amplio espectro de presentaciones clínicas: desde asintomáticos hasta un SDRA (Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo) que puede conllevar a la muerte. Si bien la diana principal del virus es el sistema respiratorio, la evidencia acumulada hasta la fecha demuestra que el virus tiene el potencial de dañar numerosos órganos.

La irrupción de la pandemia ha supuesto un gran problema de salud pública no solo por la alta tasa de contagios entre la población o la mortalidad inmediata asociada, sino también por los enigmas que genera su posible evolución en un futuro.

Para muchos de los supervivientes de la COVID-19, el momento del alta hospitalaria supone un comienzo en su recuperación. Tanto el propio virus como las medidas necesarias para evitar la progresión de la enfermedad en aquellos pacientes que han estado críticos, tienen el potencial de causar efectos secundarios y secuelas. Si bien estas no son conocidas con exactitud, la evidencia de infecciones por otros coronavirus, así como la experiencia en hospitalización de larga estancia en UCI y la evolución de la pandemia hasta el momento, permite preverlas.

Entre las descritas destacan en primer lugar la fibrosis pulmonar y la pérdida de función respiratoria. También existen las que involucran el sistema cardiovascular, como la aparición de arritmias o la miocarditis; neurológicas -polineuropatías, enfermedades neurodegenerativas, accidentes cerebrovasculares...-, las correspondientes a nivel psicológico o, de gran relevancia e interés clínico, a nivel neuromuscular.

Conocer dichas secuelas resulta necesario tanto para conocer mejor la historia natural de la enfermedad, como para predecir el posible impacto de la infección más allá de la hospitalización y mortalidad inmediata, pudiendo así desarrollar programas de

actuación basados en la rehabilitación y atención temprana con el fin de promover una rápida recuperación y una menor repercusión de la infección en los pacientes.

Así pues, el seguimiento en aquellos pacientes con enfermedad grave se hace necesario para reconocer precozmente las potenciales secuelas y actuar de una forma temprana.

Este artículo hace una revisión sistemática de la evidencia actual sobre las secuelas a corto y largo plazo, así como una aproximación al abordaje de los supervivientes de la COVID-19.

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo del presente trabajo de fin de grado ha sido llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura actual sobre las posibles secuelas a medio-largo plazo de la infección por SARS-CoV-2.

Con este objetivo, la principal base de datos empleada ha sido *Pubmed* -usando tanto la búsqueda simple como avanzada con términos MESH-, si bien se ha revisado alguna adicional como *Cochrane* y otras multidisciplinarias como *Web of Science* y *Google Academic*.

Los términos más empleados para la búsqueda han sido los siguientes: **“complications covid-19”, “sars-cov-2”, “covid-19”, “long-term covid-19”, “sequelae”, “cardiovascular complications”, “neurological complications”, “respiratory complications”**.

Para la selección de los artículos, se ha optado por una flexibilidad en esta, incluyendo todo aquel que se ajustara a mi campo de trabajo que recogiera información sobre el Sars-CoV-2 -características y filogenia, fisiopatología, transmisión, sintomatología y evolución clínica, secuelas, actuación médica...-, ampliando posteriormente la información con otras fuentes y documentos que guardaran relación, como lo son los referentes a las previas epidemias por coronavirus (SARS y MERS) o al síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

Por contra, fueron excluidos de la selección aquellos artículos que hacían una revisión dirigida sobre secuelas a otro nivel que no fuera cardiovascular, respiratorio o neurológico.

El número total de artículos seleccionados ha sido de 51, comprendidos todos ellos entre los años 2000-2021, si bien la mayoría corresponden al año presente y al anterior -2021 y 2020-.

Se han incluido estudios observacionales tanto retro como prospectivos, meta-análisis, revisiones sistemáticas, guías clínicas, datos oficiales de la OMS y del Ministerio de Sanidad de España y otras fuentes no oficiales como www.uptodate.com/es (herramienta empleada en la práctica clínica por ser un método útil y sencillo orientado a la medicina basada en la evidencia). Se han revisado además las bibliografías de los artículos seleccionados, incluyendo aquellos que permitiesen hacer una revisión más completa.

Por otro lado, no ha habido filtro idiomático, empleándose artículos en castellano y, en su mayoría, en inglés. Tampoco ha habido filtros en la fecha de cobertura durante la búsqueda, si bien se han seleccionado aquellos estudios más recientes.

Por último, en cuanto a las limitaciones del estudio, remarcar el corto período de tiempo acaecido entre el inicio de la pandemia y el estudio y con ello, la falta de datos y estudios de gran valor disponibles, así como la imposibilidad de seguimiento a largo plazo de los supervivientes de la enfermedad, ajustándome pues a los estudios realizados hasta el momento.

CORONAVIRUS. FISIOPATOLOGÍA

Los coronavirus son miembros de la subfamilia Orthocoronavirinae dentro de la familia Coronaviridae (orden Nidovirales). Esta subfamilia comprende cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus de acuerdo a su estructura genética.¹

Son virus encapsulados y tienen uno de los genomas más grandes entre los virus ARN de cadena única y sentido positivo, con una longitud que oscila entre 26 y 32 kilobases.² Adquieren ese nombre por la peculiar envoltura en forma de corona que presentan, la cual posee las glucoproteínas S, M y E. La proteína E se encarga del ensamblaje viral y la proteína M de la unión a la nucleocápside.

La proteína S (spike) se encuentra en las espículas, lo que le da dicha morfología al virus. Esta posee actividad de fusión de la membrana viral con la celular, permitiéndole liberar el genoma viral en el interior de la célula a infectar. Presenta además el dominio de unión al receptor celular, siendo por tanto la proteína determinante del tropismo del virus.¹

Dicha proteína presenta dos subunidades: S1, que determina el tropismo por el receptor específico; y S2, que interviene en el proceso de fusión de las membranas celular y viral. A través de estas, el SARS COV-2 se fija al receptor de la enzima convertidora de la

angiotensina II (ECA2) e invade las células que expresan dicho receptor³. El receptor de la ECA2 está ampliamente distribuido por el organismo, por lo que la sintomatología por COVID-19 es diversa: se encuentra en neumocitos del tracto respiratorio inferior, que son la diana principal, las células del endotelio vascular, el riñón y el músculo liso, entre otros.⁴

La función de la ACE2 es la transformación de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. En ausencia de enfermedad, se mantiene la homeostasis entre la angiotensina II, encargada de la vasoconstricción, inflamación, fibrosis y proliferación; y la angiotensina 1-7, que media la vasodilatación, anti apoptosis, antifibrosis y anti-proliferación¹.

El Covid-19 se conjuga con el receptor de la ECA2 a través de la S1, disminuyendo el metabolismo de la angiotensina 2 y provocando una alteración de la homeostasis junto con un daño multiorgánico. Posterior a la unión con el receptor de la ECA2, se produce un cambio conformacional de la proteína S que facilita la fusión del virus con la célula infectada así como la entrada del ARN viral al espacio intracelular, tras lo que comenzará su replicación e infección de otras células y la activación de una cascada de señalización. Esta cascada inicial inducirá la expresión de IFN (interferón) tipo I y otras citocinas proinflamatorias. Se trata de una respuesta inflamatoria primaria que coincide clínicamente con la afectación de las vías respiratorias bajas.

En un segundo momento, si la respuesta inmune no ha sido capaz de detener la propagación del virus, tiene lugar una respuesta inmune adaptativa dando lugar a una fase inflamatoria secundaria. Dicha fase está caracterizada por una respuesta inflamatoria sistémica incontrolable con activación de la vía clásica del complemento y una tormenta de citoquinas producto de la liberación de grandes cantidades de citoquinas pro-inflamatorias (IFN-a, IFN-g, IL-1b, IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF-a, TGFb, etc.) y quimioquinas (CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, etc.)¹.

Sin embargo, esta hiperactivación no es eficaz para controlar la infección y conlleva una depleción linfocitaria asociada a un mayor daño tisular, observable clínicamente en pacientes graves que presentan linfopenia. Esta hiperactivación se ha denominado síndrome de liberación de citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés), asociada al síndrome de insuficiencia respiratoria aguda o Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA), descrito como la principal causa de muerte por COVID-19.¹

VÍAS DE TRANSMISIÓN

Contando con la evidencia científica actual, se considera que el SARS-CoV-2 puede transmitirse de persona a persona por diferentes vías, siendo la principal mediante la inhalación de gotas y aerosoles respiratorios emitidos por un enfermo hasta las vías respiratorias superiores e inferiores de una persona susceptible. También se puede producir el contagio por contacto directo a través de las manos u objetos contaminados por las secreciones respiratorias del enfermo con las mucosas de las vías respiratorias y la conjuntiva del susceptible. La transmisión vertical a través de la placenta también es posible aunque poco frecuente. ²

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El período medio de incubación del virus es de cinco días (rango medio entre 3-7, con un máximo de 14 días). ¹

La expresión clínica de la infección por coronavirus es variada, si bien los casos leves son los más frecuentes. Las manifestaciones clínicas más prevalentes de la COVID-19 son fiebre, dolor osteomuscular generalizado, tos seca y astenia. Otros síntomas frecuentemente descritos son: dolor de garganta, cefalea, náuseas y vómitos, diarrea, escalofríos, inyección conjuntival y ageusia y anosmia.

Sin embargo, muchos sujetos infectados pueden ser asintomáticos, especialmente los niños. En la serie más larga publicada por Centro de Control de Enfermedades de China, en la que se describen 72.314 casos, el 1,2% de los casos fueron asintomáticos⁵. Sin embargo, en un el estudio de seroprevalencia de España, se calculó que 33% de los casos eran asintomáticos¹. Como norma general, en estos casos los marcadores inflamatorios y las citoquinas se encuentran en rangos normales, no generando pues una respuesta inflamatoria.

Por otra parte, algunos pacientes pueden padecer un SARS una semana después de iniciados los síntomas como consecuencia de una reacción sistémica hiperinflamatoria. Además del fallo respiratorio y el posible fallo multiorgánico, en estos pacientes es característica la citopenia, así como la hiperferritinemia y el aumento exponencial del dímero-D y la PCR (proteína C reactiva).

La letalidad global en España se estima en un 2,2%.⁶

SECUELAS POSTCOVID

SECUELAS NEUROLÓGICAS

La COVID-19 causa manifestaciones neurológicas en el 88% de los pacientes críticos⁷. Su diversidad y grado de causalidad aún está por determinar, así como su posible impacto en la fase postinfecciosa. Sin embargo, la esfera neurológica debe ser correctamente evaluada dada su repercusión en la recuperación pulmonar, especialmente para el tratamiento del fallo respiratorio. Esto es así dada la necesidad de activación neuro-muscular del diafragma y músculos accesorios en la recuperación de la normal función respiratoria.

Estudios realizados post-mortem en pacientes COVID-19 positivos han evidenciado neurotropismo del virus. Si bien se desconoce el mecanismo exacto por el que el SARS-CoV-2 se introduce en el sistema nervioso, los efectos del virus en el cerebro pueden producirse por varios mecanismos: por infección directa del sistema nervioso o a través de mecanismos secundarios, como la respuesta hiperinmune o el fallo respiratorio.

La invasión directa del cerebro por parte del virus puede darse por vía hematológica o bien por vía axonal retrógrada. A través de la proteína S y el receptor ACE2, el SARS-CoV-2 penetra en las células para replicarse y lesionar los órganos diana. El ACE2 está ampliamente distribuido, encontrándose en neuronas, astrocitos y oligodendrocitos, así como en el endotelio de los vasos, permitiendo así la entrada a través de la BHE al cerebro. Por otra parte, se ha descrito la capacidad de transporte del virus de forma retrógrada a través de nervios craneales hasta el cerebro. Desde el bulbo olfatorio se transportaría a través del nervio olfatorio hacia la parte más superior del sistema nervioso. Es conocido también el transporte a través de otros nervios, como el trigémino⁸.

La respuesta inflamatoria consecuencia de la comentada liberación de citocinas también juega un papel importante en la afectación neurológica. La liberación de dichas moléculas proinflamatorias aumenta la permeabilidad vascular y altera la coagulación sanguínea generando fenómenos de hipercoagulabilidad. Esta permeabilidad aumentada ofrece una puerta de entrada al virus a través de la BHE al cerebro, que a su vez amplifica el daño, pues activa la inmunidad innata causando mayor inflamación y desregulación homeostática. Se conoce que los macrófagos, la astrogliá y la microglía son capaces de secretar factores proinflamatorios². Los fenómenos de hipercoagulabilidad promoverían la formación de microtrombos o microhemorragias.

De una forma indirecta, al verse alterado el intercambio gaseoso en los pacientes más gravemente afectados por disfunción alveolar, se produce una hipoxia e hipercapnia en el organismo. En este contexto, las células cerebrales llevan a cabo un metabolismo anaerobio con acumulación de ácido láctico, teniendo como resultado una

vasodilatación en la circulación cerebral, edema celular e intersticial, isquemia y congestión tisular que, de no controlarse, provocaría un aumento en la presión intracraneal.

Por último, varios estudios han propuesto que el fallo respiratorio, principal causa de mortalidad entre los pacientes con COVID-19, tenga un origen central a causa de una lesión primaria de las células nerviosas del centro respiratorio en el puente encefálico.⁹

ENFERMEDADES NEURODEGENERATIVAS

Atendiendo a la evidencia descrita hasta el momento, conocemos que la neuroinflamación crónica, junto con altos niveles de citocinas y moléculas proinflamatorias, se sitúan en la base etiopatogénica de numerosas enfermedades neurodegenerativas como lo son la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la esclerosis múltiple o la esclerosis lateral amiotrófica.¹⁰

La posibilidad de que el SARS-CoV-2 esté en el origen de enfermedades neurodegenerativas no está del todo claro por el momento, pero lo que se conoce con seguridad es que la tormenta de citocinas de la COVID-19 conlleva a una inflamación en el cerebro que puede llegar a ser crónica. Este entorno inflamatorio ha demostrado acelerar los procesos neurodegenerativos, y entre otras cosas, aumentar el riesgo de desarrollar Alzheimer, Parkinson o Esclerosis Múltiple.¹¹

Una respuesta neuroinflamatoria, junto con la pérdida sináptica y neuronal son la base de la enfermedad de Alzheimer. La reacción excitotóxica causada por el desequilibrio entre las respuestas de glutamato y Gaba conducen a la muerte neuronal y lesión cerebral.

La expresión de ACE2 en neuronas glutamatérgicas y gabaérgicas indican que la infección por coronavirus puede afectar dicha vía nerviosa¹². Además, la transferencia trans-sináptica y la circulación axonal del SARS-CoV-2 hace posible que el virus pueda infiltrar el cerebro, promoviendo cambios neurodegenerativos y perpetuándolos tras la infección aguda.¹⁰

En el contexto de la enfermedad de Alzheimer, la presencia de citocinas proinflamatorias (IL1 o IL6 fundamentalmente) conduce a la pérdida de capacidad fagocítica de la proteína A-beta por parte de la microglía. Este hecho respalda la idea de que la persistencia y acumulación de placas amiloides in vivo puede ser un resultado directo de la neuroinflamación¹².

Es pronto para determinar con seguridad si el SARS-CoV-2 tiene un efecto directo en el inicio de enfermedades neurodegenerativas, así como en su intensidad. Sin embargo, sí

llama la atención la aceleración cognitiva en enfermos de Alzheimer infectados por el virus, pudiendo amplificar el proceso inflamatorio en los individuos más vulnerables¹².

ENCEFALOPATÍA Y ENCEFALITIS

La encefalopatía es un síndrome de disfunción cerebral potencialmente reversible que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de conciencia y de las funciones cognitivas. Su etiología es multifactorial, pero caben destacar la causa tóxica y metabólica, así como la hipoxia y la farmacoterapia. En el contexto de la infección por COVID-19, tiene un elevado valor la severa hipoxia que algunos pacientes sufren, un condicionante de gran relevancia para padecer una encefalopatía.¹¹

La incidencia exacta de estos procesos difiere en los distintos estudios publicados hasta el momento. Sin embargo, sí se conoce que la encefalopatía es frecuente en pacientes críticos con COVID-19. En un registro realizado por la Sociedad Española de Neurología (SEN) entre Marzo y Junio de 2020¹³, se recogieron 232 pacientes con síntomas neurológicos, dentro de los cuales había 51 de ellos con encefalopatía o encefalitis (21,1%). De estos 51, 46 presentaron encefalopatía de diverso grado y 5 encefalitis. Los síntomas más frecuentemente encontrados fueron confusión, convulsiones o coma.

La encefalopatía es un factor pronóstico de mala evolución: estancias más largas en hospital y un deterioro funcional más acusado al momento del alta, junto con una mortalidad a los 30 días más elevada en comparación con aquellos que no presentaron encefalopatía (22 frente a 3 por ciento)¹⁴. Además, la disfunción neurológica puede persistir tras la resolución de la fase aguda.

El pronóstico de estos pacientes no es aún bien conocido. En general, las secuelas de este proceso pueden ser muy variadas. En cuanto a las alteraciones cognitivas resultantes de la hipoxia y neurotoxicidad, estas pueden ir desde una merma en la atención o un deterioro en la memoria en los casos más leves, a una alteración mental grave o incluso el coma en algunos casos¹⁵.

Por otro lado, es importante la zona cerebral afectada. Se ha demostrado que, como en otras encefalopatías virales, el COVID-19 tiene cierta afinidad por el hipocampo, pudiendo afectar a largo plazo a funciones atribuibles a esta zona¹⁶.

El lóbulo temporal mesial y el frontal parecen ser territorios más vulnerables que otros en la neuroinfección por COVID-19 en vista a las pruebas de imágenes recogidas¹⁷, por lo que podrían esperarse déficits ejecutivos y/o alteraciones en la memoria en dichos pacientes.

ACCIDENTE CEREBROVASCULAR

No se conoce con precisión la incidencia de la enfermedad cerebro vascular secundaria a la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, sabemos que el estado de hiperviscosidad e hipercoagulabilidad sanguínea presente en los pacientes más afectos por la infección, junto con elevados niveles de dímero D y fibrinógeno, proporciona a estos mayor riesgo de accidente cerebrovascular. Estos marcadores revelan activación del sistema de coagulación, asociándose a fenómenos trombóticos, daño tisular y peor pronóstico en las personas con sepsis. Por este motivo, en la COVID-19, el aumento del Dímero D y en menor medida el aumento del tiempo de protrombina y la trombocitopenia, se han considerado marcadores pronósticos de gravedad y mortalidad.¹⁸

En el metanálisis más reciente publicado hasta la fecha -Enero de 2021-, se analizó la incidencia de ictus en pacientes con diagnóstico de COVID frente a un grupo control no infectado¹⁹. Los estudios de cohortes observacionales empleados en dicho estudio recogían pacientes hospitalizados con COVID-19 en todo el mundo: Wuhan, los Países Bajos, Madrid, Albacete y Barcelona, Milán, Nueva York y Filadelfia.

En este se concluyó que los pacientes infectados por SARS-CoV-2 parecen tener mayores probabilidades de sufrir un accidente cerebrovascular isquémico -en especial el subtipo criptogénico- en comparación con los controles no infectados. La incidencia de accidente cerebrovascular isquémico asociado con COVID-19 en pacientes hospitalizados ha oscilado entre 0,4-2,7%, mientras que la incidencia de hemorragia intracraneal ha variado de 0,2 a 0,9%.

Por otro lado, expone que el ACV asociado con COVID-19 puede ser más grave que el accidente cerebrovascular sin COVID-19. En un informe de un hospital en la ciudad de Nueva York, la puntuación mediana de la Escala de accidente cerebrovascular de los Institutos Nacionales de Salud (NIHSS) –que hace una evaluación cuantitativa del déficit neurológico tras un accidente vascular cerebral agudo- fue mayor para los pacientes con accidente cerebrovascular y COVID-19 en comparación con los pacientes de control con accidente cerebrovascular pero sin COVID (puntuación NIHSS: 19 frente a 8). En otro estudio, con una muestra combinada de pacientes con COVID-19 de 28 sitios en 16 países, la puntuación NIHSS fue más alta entre 174 pacientes con accidente cerebrovascular y COVID-19 en comparación con los pacientes con accidente cerebrovascular emparejados sin COVID-19 de uno de los centros (puntuación NIHSS, 10 frente a 6).²⁰

Además, la mortalidad después de un accidente cerebrovascular isquémico fueron más altas entre aquellos con COVID-19 que sin ellos. Este hecho podría reflejar una mayor gravedad del accidente cerebrovascular y/o una mayor comorbilidad de las complicaciones respiratorias y otras complicaciones sistémicas del COVID-19.

Ahora bien, las secuelas del evento cerebrovascular -hemorrágico o isquémico- dependerán fundamentalmente de su extensión y de la zona predominantemente afectada.

NEUROMUSCULARES

Es de gran importancia conocer el impacto neuromuscular de la infección dada su relevancia clínica en el tratamiento y recuperación de la función respiratoria, así como en la futura calidad de vida del paciente.

Entre las secuelas remanentes tras la infección aguda, es frecuente encontrar una disminución de la resistencia al ejercicio físico, una disfunción cardiopulmonar y una atrofia muscular por inmovilización. Esto se traduce en una debilidad generalizada que, añadida a las posibles comorbilidades que pueden presentar los pacientes de forma previa o adquiridas durante la enfermedad, conduce a un estado de fragilidad.

La atrofia muscular y la pérdida de masa empieza en la primera semana de ingreso en UCI, y esta es multifactorial: factores como la inflamación, la inmovilización, y el empleo de corticoides juegan un papel relevante en esta situación. Además, se conoce que es peor en pacientes con fallo multiorgánico, sepsis o estancias prolongada.²¹

Durante la hospitalización, los músculos, especialmente aquellos de extremidades inferiores, no están expuestos a cargas mecánicas. Esto conduce a una descenso de la actividad neuromuscular que estimula una respuesta adaptativa con pérdida proteica, la apoptosis de miocitos -sobre todo por hipotrofia- y una fuerza muscular disminuida.

En la fase crítica de la enfermedad, añadido a una larga estancia en UCI, existe una pérdida de homeostasis entre la síntesis y degradación proteica. El catabolismo está aumentado principalmente a través del sistema ubiquitina-proteasoma. Esta vía de atrofia músculo-esquelética resulta activada fundamentalmente en respuesta a la inactividad y a los procesos inflamatorios.²²

De acuerdo a Poulsen et al. (2012)²³, los pacientes con sepsis en UCI, presentan un 20% de pérdida de masa muscular en el muslo en la primera semana de hospitalización. La inflamación asociada a la inmovilidad es más pronunciada en dicho momento, así como los grandes cambios metabólicos.

Esta pérdida de función muscular está directamente asociada a la duración de la estancia en UCI y de la ventilación mecánica. Como mencionado previamente, 7 días en cama podrían causar una pérdida de fuerza muscular del 30%, con una pérdida adicional del 20% por semana. Dichas deficiencias podrían permanecer durante años tras el alta²⁴.

Por otro lado, es frecuente la polineuropatía del paciente crítico tras la infección por COVID-19. Se trata de una afectación nerviosa sensitivomotora causada por degeneración axonal de las fibras nerviosas -motoras y sensitivas-, acompañada de una degeneración simultánea de las fibras musculares estriadas a causa de la denervación aguda que sufren²⁴. Ocurre con mayor frecuencia en aquellos pacientes que sufren sepsis grave con síndrome de disfunción multiorgánica. En los casos en los que la polineuropatía es leve, el pronóstico es bueno y la recuperación acontece en semanas. Sin embargo, en los casos de polineuropatía grave, el pronóstico funcional no es bueno, persistiendo a los dos años grandes limitaciones en la movilidad y un deterioro en la calidad de vida en la gran mayoría de los pacientes²⁴. Esta condición influye en la fuerza muscular, prolonga la estancia en UCI y empeora la funcionalidad a corto, mediano y largo plazo.

Si bien la práctica clínica parece apuntar a una mayor gravedad y limitación funcional posterior de este síndrome en pacientes postCOVID, no hay hasta el momento grandes estudios que lo demuestren. A este respecto, sí encontramos un estudio observacional prospectivo realizado en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital Universitario de Uppsala, en Suecia, que buscaba como objetivo determinar la incidencia y las características tanto de la polineuropatía del paciente crítico (PPC), como de la miopatía del paciente crítico (MPC) en pacientes con COVID-19 severa²⁵. Para ello, incluyeron un total de 111 pacientes con COVID-19, todos ellos admitidos en UCI. De estos, 11 presentaron polineuropatía o miopatía del paciente crítico, frente a 100 que no lo hicieron. La incidencia de PPC/MPC fue mayor en pacientes COVID en comparación con aquellos tomados de una muestra general de pacientes tratados en UCI en 2019 (9.9% frente al 3.4%). En particular, la PPC resultó más frecuente en el grupo de COVID-19 UCI (50%), frente al grupo no COVID19 UCI (0%). Además, demostraron que los niveles de *neurofilamento de cadena ligera -biomarcador que traduce daño axonal y neurodegeneración-* y de *proteína ácida fibrilar glial -marcador también de daño neuronal-*, se encontraban elevados ya en una fase temprana de la enfermedad (antes de los 9 días) en el grupo con PPC y MPC frente a aquellos que no presentaban dichos síndromes, lo que podría sugerir la posibilidad de emplear estas moléculas como potenciales biomarcadores predictivos.

Como hemos comentado, la prevalencia de estas condiciones se ve influenciada por las comorbilidades previas. En los pacientes que sufren sepsis y fallo multiorgánico, la incidencia puede llegar al 100%²⁶. En pacientes con ARDS, la incidencia se encuentra entorno al 20-60%, mientras que en general, se sitúa en un 20%.²⁷ Los factores de riesgo que más se asocian son el fallo multiorgánico, la inactividad muscular, la hiperglucemia y el uso de corticoides, la sedación y el empleo de agentes bloqueadores neuromusculares²⁸.

A este respecto, se rinde necesario resaltar la necesidad de identificar estas condiciones ya que en ocasiones, los pacientes presentan severas limitaciones funcionales residuales

años tras el ingreso. Por otra parte, sería además oportuno discernir entre PPC y MPC puesto que los pacientes con la primera presentan una recuperación más lenta y una mortalidad más elevada frente a los pacientes con miopatía, que suelen presentar una recuperación total a los seis meses. En un estudio que siguió la evolución de 19 pacientes con PPC durante dos años, se concluyó que los factores que se asociaban más fuertemente a una peor recuperación fueron: una larga estancia en la unidad de cuidados intensivos, una prolongada duración de la sepsis y la pérdida de peso.²⁹ Todo esto debe tenerse en cuenta para potenciar estrategias preventivas, así como la posibilidad de una rehabilitación temprana con el fin de paliar las posibles secuelas y potenciar estrategias de actuación.

Por último, en el estudio realizado por *Chaoling Huang et al.*³⁰ sobre la persistencia de síntomas a los 6 meses tras la fase aguda; la fatiga y el dolor muscular fueron los síntomas persistentes más comúnmente encontrados: hallándose en el 63% de los encuestados (1038 de 1655). Además, la proporción de pacientes con una media en el test de la marcha de los 6 minutos por debajo del límite inferior de normalidad se situó entre un 24% (aquellos que pasaron la enfermedad sin hospitalización) y un 29% (aquellos subsidiarios de ventilación, invasiva o no, durante la fase aguda).

En otro seguimiento de pacientes realizado por Hannah E. Davis et al durante los 7 meses posteriores a la infección, confirmaron dolor muscular en ese momento un 43.7 por ciento de los encuestados.³¹

En consonancia con lo ya expuesto; el conjunto de cambios a nivel neuromuscular pueden conllevar a un deterioro de la funcionalidad no solo a corto y mediano plazo, si no también a largo término. Por este motivo, el reconocimiento y evaluación temprana del deterioro neuromuscular -realizado tan temprano como sea posible- es un aspecto fundamental para implantar una rehabilitación ajustada a las necesidades individuales y mejorar la función respiratoria y el outcome clínico.

SECUELAS PSICOLÓGICAS

La rápida expansión de la COVID-19 a nivel mundial ha tenido impacto no solo a nivel físico, sino también psicológico. La necesidad de distanciamiento social, el posible diagnóstico de la enfermedad, el duelo por la pérdida de allegados, el desempleo o la incertidumbre sobre presente y futuro; son algunas de las causas que pueden comportar efectos psicológicos negativos. Es conocido que han aumentado los informes de malestar persistente y agotamiento en los últimos meses, siendo común en ellos los síntomas de aislamiento y soledad, la desesperanza, la ansiedad y el estrés, la depresión y el insomnio.

Todos los grupos de edad son susceptibles de sufrir un impacto mental, incluso la población general que no ha padecido la enfermedad. Algunos estudios han demostrado que este puede ser aún mayor en profesionales de primera línea.¹

Tomando una perspectiva histórica, los desastres generales como la actual pandemia suelen estar asociados a una plétora sintomática psicológica. Un ejemplo de ello es que el número de llamadas al "*National Disaster Distress Helpline*", una línea de ayuda estadounidense dedicada a los afectos de catástrofes que experimentan alteraciones emocionales/psicológicas, aumentó un 33,8% en Marzo respecto a Febrero de 2020, cuando la pandemia llegó oficialmente a USA.³²

En uno de los últimos estudios realizados hasta la fecha sobre la persistencia de síntomas a los 7 meses tras la fase aguda de la enfermedad³¹, se recogieron varios resultados llamativos: cambios emocionales y en el estado de ánimo fueron reportados por el 88,3% de los pacientes. La ansiedad fue el síntoma psicológico más frecuentemente referido -con un 57.9%-, seguido de irritabilidad con un 51.0%. Es destacable a su vez que de los que refirieron ansiedad, el 61,4 por ciento no la padecía previamente a la COVID.

En otro estudio³⁰ realizado con pacientes COVID-19 positivos en Wuhan, China, se hizo un seguimiento de 1733 pacientes dados de alta en el hospital Jin Yin-tan entre el 7 de enero y el 29 de Mayo de 2020, haciendo un seguimiento desde Junio hasta Septiembre del mismo año de dichos pacientes. La media de edad de la muestra fue de 57 años, siendo el 52% de estos hombres. En dicho estudio, se concluyó que era frecuente la persistencia de al menos un síntoma a los seis meses. Lo más frecuentemente encontrado fue la persistencia de fatiga o dolor muscular (63%), seguido de dificultades en el sueño (26% a los seis meses), ansiedad y depresión (23% - 367 de 1617). Esta persistencia de síntomas se veía incrementada en aquellos que estuvieron más graves; y los niveles de ansiedad eran mayores en mujeres.

En consecuencia, teniendo en cuenta la gran repercusión que está teniendo la pandemia actual en la salud mental y esta a su vez en la calidad de vida de las personas o incluso en la economía mundial -la OMS considera la depresión como una de las principales causas de discapacidad en la actualidad-, se ve necesario implementar estrategias de Salud Pública de atención a la salud mental para abordar este problema y aminorar así sus repercusiones.

SECUELAS RESPIRATORIAS

El sistema respiratorio es la diana principal de la infección por SARS-CoV-2. Durante la fase aguda, la COVID-19 puede afectar al aparato respiratorio de diversas formas, siendo la más común de ellas a través de una neumonía bilateral que puede conllevar a una insuficiencia respiratoria grave y esta, abocar a una situación de distrés respiratorio agudo (SDRA), haciendo necesario un soporte ventilatorio, ya sea invasivo o no invasivo. Actualmente, según datos ofrecidos por la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica), se estima que un 10% de los pacientes de COVID-19 ingresan en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) durante este proceso agudo y que, alrededor del 15% de estos pueden presentar alteraciones pulmonares: fibróticas y no fibróticas.³³

Superada la fase aguda de la infección, hay pacientes que resuelven estos procesos de forma satisfactoria con una completa recuperación respiratoria y un regreso a la situación basal sin limitaciones. Sin embargo, ya durante esta fase, otros pacientes presentan datos que sugieren el desarrollo de fibrosis, como la aparición de bandas fibróticas y bronquiectasias por tracción³⁴. En estos, la enfermedad se podría seguir manifestando con alteraciones en las pruebas de imagen persistentes a medio-largo plazo, sobre todo si presentaron neumonía grave durante la hospitalización. Se pone de manifiesto de esta manera que, una vez superado el episodio agudo de neumonía, los pacientes requieren un seguimiento para valorar la resolución de los infiltrados pulmonares intersticiales y para el despistaje de secuelas pulmonares fibróticas.

Los mecanismos de afectación respiratoria que explican las posibles secuelas son diversos: el propio síndrome de distrés respiratorio agudo con daño alveolar difuso, la oclusión microvascular de los alveolos, y la respuesta hiperinflamatoria. A través del receptor ACE2 -distribuido en la superficie de los neumocitos tipo II- el SARS-CoV-2 ataca directamente a estos conduciendo a una pérdida de función celular, que se sigue de fenómenos de apoptosis, exudación y con ello a la formación de membranas hialinas, características del daño alveolar difuso. A esta lesión celular, se le suma el daño intersticial y el infiltrado inflamatorio, resultando en un compromiso del intercambio alveolar de gas y la oxigenación.¹¹

Por otro lado, el intercambio de gas se ve determinado no solo por la integridad y funcionalidad del epitelio alveolar, sino también por una correcta circulación sanguínea en los capilares alveolares, proceso se ve comprometido al estar afectada la microcirculación como hemos comentado con anterioridad. En un estudio de pacientes críticos con COVID-19, la incidencia acumulada de complicaciones trombóticas fue del 31% incluso tras tromboprolifaxis, presentando 25 de estos 31 émbolos a nivel pulmonar.³⁵ A este respecto, es relevante remarcar que la principal diferencia entre los hallazgos pulmonares en la COVID-19 y otras infecciones por coronavirus radica

especialmente en la presencia de trombosis en las técnicas de imagen y los estudios anatomopatológicos. En la infección por SARS-CoV-2 existe un mayor proceso protrombótico que podría preceder a la tormenta de citocinas y empeorar el daño viral directo posterior sobre los pulmones. Incluso se postula el hecho de que el tromboembolismo juegue el máximo papel sobre la morbimortalidad en aquellos pacientes de COVID-19 en los que la afectación más intensa es a nivel respiratorio.³⁶

La principal potencial secuela fruto de estos procesos es el desarrollo de fibrosis pulmonar. La fase inicial de daño pulmonar e inflamación aguda es seguida de un intento de reparación. Sin embargo, este proceso puede conducir a una recuperación de la arquitectura pulmonar o bien, a una fibrosis con alteración de la arquitectura y disfunción pulmonar. El proceso reparativo implica angiogénesis, activación fibroblástica y deposición de colágeno pero, la excesiva deposición de matriz extracelular conduce a una situación de fibrosis pulmonar. Esta se pone de manifiesto en las pruebas de imagen como un septo irregular interlobal y un patrón reticular con bronquiectasias³⁷.

Por otra parte, el daño agudo alveolar con presencia de exudado y la formación de material hialino en las membranas alveolares supone a su vez una invasión fibroblástica y de células inflamatorias de los alveolos, que se transformarán en miofibroblastos, confiriendo más matriz extracelular y más tejido fibrótico.¹

Lo más característico de esta situación son las imágenes en vidrio deslustrado, el engrosamiento septal inter e intralobulillar y las dilataciones o consolidaciones bronquiales³⁷.

Sin embargo, la SEPAR -Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica- con motivo del día mundial del pulmón el 24 de Septiembre, declaró que en el seguimiento que se ha podido realizar hasta ahora parece que la mayoría de los pacientes resuelven esas alteraciones radiológicas a corto-medio plazo, aunque la recuperación de la función pulmonar sea más lenta que en otras neumonías. No obstante, la presencia de complicaciones y secuelas suele ser proporcional a la gravedad del proceso agudo, ya que suelen verse con mayor frecuencia en aquellos que han estado graves y que han requerido de cuidados intensivos para superar la fase aguda de la enfermedad. Por ahora, no se han visto diferencias por género en cuanto a la aparición de estas secuelas postCOVID-19 y en lo relativo a la edad, tener una edad avanzada es factor de riesgo para padecer una forma más grave de la enfermedad y de morir durante el episodio agudo pero, pasado este, no hay indicios de que condicione un mayor número de secuelas en estos pacientes. Además, nada apunta a que los niños puedan desarrollar estas secuelas.³³

La pandemia tiene un recorrido aproximado de un año, por lo que es difícil conocer las secuelas a largo plazo de la infección. Sin embargo, tomando como precedentes la infección por SARS-CoV-1, otras infecciones virales y el SDRA, junto con lo conocido hasta la fecha de la COVID-19, nos permite extrapolar y estimar posibles impactos a largo plazo de la infección por SARS-Cov-2.

A este respecto, uno de los estudios más importantes realizados en el campo sobre el SARS-CoV-1, llevado a cabo por Zhang et al ³⁸, hizo un seguimiento de 15 años de 71 supervivientes de la epidemia de 2003. Estos pacientes se sometían a pruebas de imagen -TC y RM- anualmente desde 2003 a 2018 y a test de funcionalidad pulmonar dos veces durante el seguimiento, en 2006 y al finalizarlo.

En 27 de estos pacientes, la magnitud de las lesiones radiológicas disminuyó notablemente pero no llegaron a resolverse completamente a los 15 años, mostrando fundamentalmente consolidaciones pulmonares y un patrón en vidrio deslustrado. La evolución radiológica de las lesiones fue más notoria en el primer año tras el alta, permaneciendo prácticamente estable hasta el 2018.

Respecto a las pruebas funcionales: en 2018 -15 años tras haberse infectado-, un 34,46% de los pacientes presentaban una capacidad de difusión reducida (frente a un 34,7% en 2006) y los pacientes con FEF_{25-75%} disminuida crecieron a un 40,38%. Estas alteraciones en la funcionalidad fueron más acusadas en pacientes con lesiones residuales en la TC comparadas con aquellos totalmente recuperados radiológicamente.

Entre aquellos pacientes que en el primer TC no mostraban alteraciones, la función pulmonar al final del estudio mejoró notablemente respecto a 2006, lo que indica que incluso en los pacientes con una resolución completa en la TC torácica, la función pulmonar tarda varios años en volver a la normalidad, si bien en estos la función pulmonar es enormemente mejor que en aquellos con anormalidades. Esto tiene un valor pronóstico, puesto que la función pulmonar puede ser mejorada si la enfermedad aguda y la neumonía inicial son manejadas correctamente desde un primer momento sumándose una rehabilitación temprana tras el alta, al tener una especial importancia el primer año.

En lo que concierne a la actual pandemia por SARS-CoV-2; uno de los estudios realizados hasta el momento sobre síntomas persistentes a los 6 meses tras la COVID-19 llevado a cabo por Huang et al.³⁰, estimó que la proporción de participantes con una afectación en la difusión pulmonar se sitúa entre el 22%, para aquellos que pasaron la enfermedad de una forma más leve -ingresados pero sin requerir oxígeno complementario-, y el 56% -para aquellos que precisaron de ventilación mecánica, invasiva o no-. En cuanto a las pruebas de imagen (TC de alta resolución), estimaron que el patrón en vidrio deslustrado fue el más frecuentemente encontrado al inicio del seguimiento. Sin embargo, junto con las consolidaciones bilaterales y la afectación subpleural, este había desaparecido prácticamente a los 5 meses tras el alta.

Esta última idea la refuerza otro seguimiento radiológico postCOVID-19 de 3 semanas de duración³⁹. En este, los patrones predominantes en el momento del alta fueron similares a los ya descritos: patrón en vidrio deslustrado (83,9%), presencia de líneas fibróticas (54,4%) y un engrosamiento pleural (22,1%). En este estudio, estas alteraciones fueron completamente resueltas en el 53% de los pacientes a la tercera semana tras el alta (la media de resolución completa fue a las dos semanas) deduciendo así que el daño pulmonar provocado por la COVID-19 puede ser potencialmente reparado sin dejar secuelas. Sin embargo, el 40% de los pacientes sí presentaban alteraciones residuales, incluyendo el patrón en vidrio deslustrado y la fibrosis a las 3 semanas de seguimiento, teniendo estos últimos la característica de ser de mayor edad.

Por último, en lo relativo a la funcionalidad, según un estudio realizado por *E.Davis et al.*³¹ sobre síntomas persistentes a los 7 meses tras la infección, un 93% de los encuestados reportaron síntomas respiratorios en la fase aguda: el 77,4% referían disnea, tras lo que se encontraba la tos seca con un 66,2%. Sin embargo, esta última descendió para estar presente en alrededor del 50% de los encuestados en la primera y segunda semana y disminuyó aun más pasados los seis meses, encontrándose únicamente en el 20,1% de los pacientes. Sin embargo, la sensación de disnea persiste en el 37,9 por ciento de los pacientes a los siete meses.³⁰

A modo de conclusión, resaltar la necesidad de establecer un seguimiento clínico. De manera similar a previas infecciones por coronavirus, la fibrosis pulmonar parece ser la potencial secuela de mayor relevancia en supervivientes de la COVID-19. Posibles factores predictivos son la edad avanzada, la gravedad del proceso agudo, la ventilación mecánica y la duración de ingreso. A este respecto, la SEPAR ya ha organizado un algoritmo de seguimiento postCOVID que evalúa diversos aspectos como lo son la función pulmonar, el intercambio gaseoso, y la tolerancia al ejercicio físico.

SECUELAS CARDIACAS

La COVID-19 -al igual que otras infecciones virales- se asocia en ocasiones a afectación cardíaca, en especial a arritmias y daño miocárdico, pudiendo favorecer a largo plazo una condición de insuficiencia cardíaca. Alrededor del 20-30% de pacientes hospitalizados por COVID-19 presentan evidencia de afectación miocárdica con elevación de los niveles de troponinas, asociándose esto a un peor pronóstico⁴⁰.

En una cohorte de 150 pacientes con COVID-19 en Wuhan⁴¹, el daño miocárdico y fallo cardíaco se encontró en el 40% de las muertes. Por otro lado, en una serie de 187 pacientes con COVID-19⁴², la presencia de niveles elevados de troponinas -con o sin historia de enfermedad cardiovascular previa- se asociaron a la aparición de arritmias

malignas, fracaso respiratorio y una mayor mortalidad. Asimismo, aquellos pacientes con un diagnóstico previo cardiovascular, pero sin la elevación de estos marcadores durante la infección, presentaron una mejor evolución clínica. Por otro lado, en China se realizó un estudio a 538 pacientes con más de tres meses de alta hospitalaria⁴³. En este se detectó la presencia de secuelas cardiovasculares en un 13% de los pacientes, siendo la más frecuente el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo, además de la presencia de 7 pacientes con un diagnóstico reciente de hipertensión.

Esta afectación cardíaca es multifactorial y tiene diferentes vías lesivas: a través de daño viral directo a los miocitos, a través de la hipoxia, la hipotensión, el estado proinflamatorio característico de la enfermedad, o incluso a través de la terapéutica empleada.

Los pacientes con COVID-19 pueden presentar hipoxia, hipotensión e incluso shock distributivo, originando un daño miocárdico de origen isquémico al haber un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno a los miocitos. Este daño isquémico se asocia a una mortalidad al año de un 10-25%⁴⁴. Además, esta enfermedad asocia coagulopatía y un estado hiperinflamatorio, dando lugar a una micro y macro lesión miocárdica de origen no isquémico. Por otro lado, la elevada expresión de receptores ACE2 en el tejido miocárdico convierte a los miocitos en diana potencial del SARS-CoV-2.

De esta forma, según la extensión de la lesión miocárdica y de la posible inflamación o fibrosis residual, podrían quedar lesiones persistentes a largo plazo. Incluso en el momento posterior al alta, tras la resolución de la fase aguda, la inflamación sistémica y la actividad procoagulante pueden persistir originando complicaciones cardiovasculares en un segundo momento. Diversos meta-análisis y estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que pacientes con el diagnóstico de neumonía adquirida en la comunidad presentan un riesgo cardiovascular y cerebrovascular significativamente más alto a largo término, incluso sin presentar un diagnóstico cardiovascular previo.⁴⁵ Entre 25 supervivientes de SARS, un 40% de ellos padecían alteraciones cardiovasculares a los 12 años de seguimiento. Esto orienta a que los pacientes con COVID-19 que han presentado neumonía podrían vivir eventos similares⁴⁶.

Por otro lado, en un estudio realizado por Hanahh e Davis et al.³¹ con pacientes recuperados de la COVID-19, se puede constatar la persistencia de síntomas cardiovasculares a los meses de la resolución de la infección: durante los dos primeros meses tras la enfermedad fue frecuente encontrar síntomas como la sensación de palpitations o dolor torácico, así como la presencia de taquicardia. A los seis meses, de entre los pacientes en los que persistía la clínica, el 40.1% presentaba palpitations, un 33.3% taquicardia y un 23.7% dolor torácico aún al séptimo mes.

De esta forma, se ha implantado la necesidad de una rehabilitación cardiaca, priorizada en individuos con un diagnóstico de daño cardiaco como síndrome coronario agudo, alteraciones en la vascularización coronaria o fallo cardiaco. Esta está siendo recomendada en numerosas guías internacionales, con una alta evidencia de mejorar la capacidad física, la calidad de vida y con ello el bienestar psicológico, así como de reducir la mortalidad, morbilidad e ingresos hospitalarios⁴⁷.

MIOCARDITIS

Uno de los últimos estudios realizados en el campo, realizado por Valentina O. Puntmann et al. y publicado en la revista *JAMA Cardiology*⁴⁸, ha analizado el daño miocárdico residual tras la enfermedad por COVID-19. Para ello, realizaron un estudio prospectivo observacional, analizando 100 pacientes con enfermedad resuelta por COVID-19 confirmada por PCR en los que realizaron un estudio cardiaco mediante resonancia magnética (RMN). Posteriormente, compararon los hallazgos clínicos y radiológicos de los pacientes con los de un grupo control de 50 voluntarios sanos y con los de un segundo grupo control de 57 pacientes con similares factores de riesgo cardiovascular.

De los 100 pacientes incluidos, un 53% eran varones con una edad mediana de 49 años. Del total, 67 padecieron la enfermedad en su domicilio (18 asintomáticos y 49 con clínica poco importante) y 33 fueron ingresados (precisando de ventilación mecánica 2 de ellos). El tiempo medio entre el diagnóstico de COVID-19 y la resonancia cardiaca fue de 71 días. En el momento de realizar la RMN, una elevada proporción de pacientes eran sintomáticos, presentando: disnea persistente (36%), dolor torácico atípico (17%) o palpitaciones (20%). Además, la troponina T ultrasensible era detectable (3 pg/ml o más) en 71 pacientes y se encontraba significativamente elevada (13,9 pg/dl o más) en 5 pacientes.

En comparación con los grupos control, los pacientes recientemente recuperados de COVID-19 presentaban una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida junto con un aumento del volumen y masa de este, y un aumento de los valores T1 y T2 nativos del miocardio. Los autores afirman que estos valores son los que tienen una mayor capacidad para probar la afectación del miocardio.

Un total de 78 pacientes post-COVID-19 (78%) presentaban hallazgos anormales en las pruebas de imagen cardiacas, incluyendo aumento del T1 nativo (73%), aumento del T2 nativo (60%), realce de gadolinio en el miocardio (32%) o realce pericárdico (22%). No hubo grandes diferencias entre pacientes tratados en casa o en el hospital. Sin embargo, los niveles elevados de troponina T sí se correlacionaron de forma significativa con el aumento de los valores de T1 y T2 nativos del miocardio. Además, de aquellos tres

pacientes que presentaban alteraciones más graves en la RM se realizó biopsia, que reveló inflamación linfocitaria.

De este estudio se puede concluir que la RMN cardiaca es capaz de detectar alteraciones cardiacas en cerca del 80% de los pacientes recientemente recuperados de COVID-19 y encontrar anomalías sugestivas de inflamación miocárdica activa en un 60% a los meses del diagnóstico, sin una relación evidente con la presencia de factores de riesgo previos, de la gravedad de la enfermedad aguda o el tiempo tras el diagnóstico.

Fisiopatológicamente estas alteraciones se pueden explicar de la siguiente manera: el incremento de los valores de T1 se correlaciona con fibrosis difusa o edema, mientras que el aumento de los valores de T2 es específico de edema⁴⁹. Así pues, en los pacientes con elevación de T1 y T2 existiría inflamación activa, los pacientes con elevación exclusiva de T1 se encontrarían ya en una fase de cicatrización con fibrosis difusa sin edema y los pacientes con realce tardío presentarían zonas de cicatrización más extensa junto con áreas de fibrosis focal.

En el momento actual no se conoce si esta inflamación persistente pudiera situarse en la base etiopatogénica de los síntomas presentes en los pacientes con enfermedad postCOVID ni de su implicación clínica a largo plazo. De cualquier forma, resulta llamativo que cerca del 80% de los pacientes estudiados presenten patrones de afectación cardiaca, suscitando la necesidad de posteriores estudios sobre las consecuencias cardiovasculares de la COVID-19.

ARRITMIAS CARDIACAS

Las arritmias cardiacas son otra manifestación común de la COVID-19 sobre el sistema cardiovascular: un estudio reportó una incidencia de arritmias de un 16.7% en 138 pacientes chinos con COVID-19, con mayor prevalencia entre aquellos que requirieron de cuidados intensivos sobre los que no los requirieron⁴⁶.

El riesgo de arritmias en pacientes con COVID es a su vez multifactorial: el proceso infeccioso, la severidad de la enfermedad y de la afectación cardiaca, la inflamación y los posibles fármacos cardiotóxicos empleados; así como la fibrosis remanente tras la fase aguda son algunos de los posibles factores etiológicos. Incluso la hipoxemia puede desencadenar una fibrilación auricular, pudiendo persistir aún tras la recuperación pulmonar.

Sin embargo, la prevalencia de arritmias ventriculares es más notable en pacientes con elevación de troponinas (17%) en comparación con aquellos sin elevación (1,2%)⁴². Lazzerini et al⁵⁰ demostraron el efecto directo de las citocinas proinflamatorias sobre los

canales de K, ocasionando potenciales de acción ventriculares prolongados y arritmias ventriculares.

Por todo lo anterior se rinde necesaria la implantación de estrategias de seguimiento y control para disminuir el riesgo cardiovascular puesto que se están tornando manifiestas complicaciones a este nivel a raíz de la infección por SARS-CoV-2. Mencionar a este respecto que el Hospital Gregorio Marañón coordina en la actualidad el mayor estudio de España sobre secuelas cardiovasculares de la COVID-19. El objetivo es analizar la repercusión y las posibles secuelas de la enfermedad en el corazón atendiendo a la intensidad de la infección, tomando una muestra de más de 400 pacientes contagiados en la primera fase de la pandemia.

CONCLUSIONES

Millones de personas han sido afectadas por la COVID-19 desde que, el 8 de diciembre de 2019, la OMS confirmó el primer caso de enfermedad por SARS-CoV-2 en la ciudad de Wuhan, China. Esto ha conllevado un problema de salud pública de enormes dimensiones no solo por la rápida extensión de la enfermedad, el gran número de casos, o la letalidad acompañante; sino también por los interrogantes que generan la morbilidad asociada, la recuperación, los efectos a largo plazo y la calidad de vida tras la resolución de la fase aguda de la enfermedad.

A este respecto, la Organización Mundial de la Salud ha declarado la necesidad por parte de los países de reconocer las secuelas a largo plazo de la enfermedad, así como la garantía de acceso a una rehabilitación como parte indispensable de los servicios proporcionados por los sistemas sanitarios.

Si bien la infección por COVID-19 afecta principalmente al sistema respiratorio, es conocido que la interacción del virus con los receptores ECA2 ampliamente distribuidos por el organismo, la tormenta de citoquinas provocada, así como la lesión directa del virus a distintos niveles, ha extendido la posibilidad de involucrar diferentes sistemas y órganos, con el potencial de provocar una afección grave multisistémica. Sin embargo, estas consecuencias no solo las encontramos en la fase aguda de la enfermedad, sino también de forma demorada en el tiempo.

No se conocen con plena seguridad las secuelas a largo plazo de la COVID-19, pero la evidencia de infección por previos coronavirus o la hospitalización de larga duración en unidades de cuidados intensivos permite preverlas. Se estima que el 45% de los pacientes dados de alta en el hospital requerirán atención médica y social, y el 4% rehabilitación a pie de cama.⁵¹

Entre dichas secuelas caben destacar, a nivel neurológico, la marcada progresión del deterioro cognitivo en pacientes con Alzheimer, el mayor déficit neurológico y mortalidad asociada a eventos de ACV durante la infección, así como la persistencia de déficits ejecutivos y de memoria tras la fase aguda.

Sin embargo, una de las mayores huellas que deja la infección por el presente coronavirus es a nivel neuromuscular. La estancia en UCI junto con la inactividad muscular que ello conlleva, la ventilación mecánica, el fallo multiorgánico, o el uso intensivo de corticoides son algunos de los factores que se ven íntimamente relacionados con un estado de fragilidad en estos pacientes incluso años tras el alta, marcado por una mengua de la resistencia al ejercicio físico, una disfunción cardiopulmonar y una atrofia muscular por inmovilización.

En cuanto al aparato respiratorio, es conocido que este es la principal diana del SARS-CoV-2. A este respecto, el daño alveolar difuso, el estado de hipercoagulabilidad o la respuesta hiperinflamatoria producidos en la fase aguda pueden conducir a una fibrosis pulmonar con alteración de la arquitectura normal, teniendo esto repercusiones en la funcionalidad respiratoria y poniéndose de manifiesto clínicamente a través de un empeoramiento de la función respiratoria, persistencia de la disnea y una menor tolerancia al ejercicio físico, entre otras.

El sistema cardiovascular también se ha visto afectado en el momento posterior al alta: la sensación de palpitaciones, el dolor torácico y el aumento de la frecuencia cardíaca en reposo son frecuentemente encontrados en estos pacientes meses después. La hipoxia, la hipotensión, el estado hiperinflamatorio y procoagulante de la COVID-19 pueden condicionar una lesión miocárdica, lo que se encontraría en la base etiopatogénica de algunos de los hallazgos encontrados en dichos pacientes: una fracción de eyección del ventrículo izquierdo disminuida, un aumento de los valores T1 y T2 nativos del miocardio en las pruebas de imagen a través de resonancia magnética, y una incidencia de arritmias aumentada.

Todo esto viene acompañado del importante impacto psicológico que está ocasionando la actual situación: la necesidad de distanciamiento social, el posible diagnóstico de la enfermedad, el duelo por la pérdida de allegados, el desempleo o la incertidumbre sobre presente y futuro son algunos de los factores que están generando -entre los afectados y no por la enfermedad-, un distrés emocional residual posterior. Todo esto conduce a una merma en la calidad de vida de los pacientes.

En consonancia con lo ya expuesto, conocer más en profundidad la enfermedad y los potenciales efectos ulteriores se rinde necesario con el fin de ofrecer un tratamiento óptimo a estos pacientes y con ello disminuir la sintomatología persistente tras la fase aguda.

A este respecto, están ya en marcha numerosos estudios de seguimiento prospectivo a los supervivientes de la enfermedad tras su alta hospitalaria, así como diferentes guías de actuación y rehabilitación temprana promoviendo con ello una mejor calidad de vida en estos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Enfermedad por Coronavirus, COVID-19 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2021 [citado 21 de marzo de 2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
2. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol.* 2020;70(9):311–22.
3. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science.* 2020;367(6485):1444-8.
4. Pérez A G, Cordero R C, Avendaño C LF. OTRO DESAFIO DE LA NATURALEZA: EL NUEVO CORONAVIRUS VIROLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA DEL SARS-COV-2. *Neumol Pediatr.* 2020;15(2):301–7.
5. CDC Weekly C, The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel Coronavirus diseases (COVID-19) — China, 2020. *China CDC Weekly.* 2020;2(8):113-22.
6. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Actualización nº 62. Enfermedad por el coronavirus (COVID-19). 27.04.2021 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social; 2021 [citado 28 de abril de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/en/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Actualizacion_362_COVID-19.pdf
7. Greve JMD, Brech GC, Quintana M, Soares AL de S, Alonso AC. Impacts of covid-19 on the immune, neuromuscular, and musculoskeletal systems and rehabilitation. *Rev Brasil Med Esporte.* 2020;26(4):285–8.
8. Serrano-Castro PJ, Estivill-Torrús G, Cabezudo-García P, Reyes-Bueno JA, Ciano Petersen N, Aguilar-Castillo MJ, et al. Influencia de la infección SARS-CoV-2 sobre enfermedades neurodegenerativas y neuropsiquiátricas: ¿una pandemia demorada? *Neurologia.* 2020;35(4):245–51.

9. Gandhi S, Srivastava AK, Ray U, Tripathi PP. Is the collapse of the respiratory center in the brain responsible for respiratory breakdown in COVID-19 patients? *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(10):1379-81.
10. Frank-Cannon TC, Alto LT, McAlpine FE, Tansey MG. Does neuroinflammation fan the flame in neurodegenerative diseases? *Mol Neurodegener*. 2009;4(1):47.
11. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:e928996.
12. Lukiw WJ, Pogue A, Hill JM. SARS-CoV-2 infectivity and neurological targets in the brain. *Cell Mol Neurobiol* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s10571-020-00947-7>
13. Abenza Abildúa MJ, Atienza S, Carvalho Monteiro G, Erro Aguirre ME, Imaz Aguayo L, Freire Álvarez E, et al. Encephalopathy and encephalitis during acute SARS-CoV-2 infection. Spanish Society of Neurology's COVID-19 Registry. *Neurol (Engl Ed)*. 2021;36(2):127–34.
14. Elkind M, Cucchiara B, Korolnik I. COVID-19: Neurologic complications and management of neurologic conditions [Internet]. UpToDate. 2021 [citado 21 Marzo 2021]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/covid-19-neurologic-complications-and-management-of-neurologic-conditions>
15. Liotta EM, Batra A, Clark JR, Shlobin NA, Hoffman SC, Orban ZS, et al. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(11):2221-30.
16. Bougakov D, Podell K, Goldberg E. Multiple neuroinvasive pathways in COVID-19. *Mol Neurobiol*. 2021;58(2):564–75.
17. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020;94:55-8.
18. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1023-6.

19. Katsanos AH, Palaiodimou L, Zand R, Yaghi S, Kamel H, Navi BB, et al. The impact of SARS-CoV-2 on stroke epidemiology and care: A meta-analysis. *Ann Neurol*. 2021;89(2):380–8.
20. Yaghi S, Ishida K, Torres J, Mac Grory B, Raz E, Humbert K, et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system. *Stroke*. 2020;51(7):2002-11.
21. Parry SM, Puthuchery ZA. The impact of extended bed rest on the musculoskeletal system in the critical care environment. *Extrem Physiol Med*. 2015;4(1):16.
22. Greve JMD, Brech GC, Quintana M, Soares AL de S, Alonso AC. Impacts of covid-19 on the immune, neuromuscular, and musculoskeletal systems and rehabilitation. *Rev Brasil Med Esporte*. 2020;26(4):285-8.
23. Poulsen JB. Impaired physical function, loss of muscle mass and assessment of biomechanical properties in critical ill patients. *Dan Med J*. 2012;59(11):B4544.
24. Amaya Villar R, Garnacho-Montero J, Rincón Ferrari MD. Patología neuromuscular en cuidados intensivos. *Med Intensiva*. 2009;33(3):123-33.
25. Frithiof R, Rostami E, Kumlien E, Virhammar J, Fällmar D, Hultström M, et al. Critical illness polyneuropathy and myopathy in COVID-19 patients: A prospective observational intensive care unit cross-sectional cohort study [Internet]. *Research Square*. 2020 [citado 23 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-78038/v1>
26. Tennilä A, Salmi T, Pettilä V, Roine RO, Varpula T, Takkunen O. Early signs of critical illness polyneuropathy in ICU patients with systemic inflammatory response syndrome or sepsis. *Intensive Care Med*. 2000;26(9):1360-3.
27. De Jonghe B, Sharshar T, Lefaucheur J-P, Authier F-J, Durand-Zaleski I, Boussarsar M, et al. Paresis acquired in the intensive care unit: a prospective multicenter study. *JAMA*. 2002;288(22):2859-67.
28. Yang T, Li Z, Jiang L, Wang Y, Xi X. Risk factors for intensive care unit-acquired weakness: A systematic review and meta-analysis. *Acta Neurol Scand*. 2018;138(2):104-14.

29. De Sèze M, Petit H, Wiart L, Cardinaud JP, Gaujard E, Joseph PA, et al. Critical illness polyneuropathy. A 2-year follow-up study in 19 severe cases. *Eur Neurol.* 2000;43(2):61-9.
30. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–32.
31. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing Long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact [Internet]. *bioRxiv.* 2020 [citado 21 de marzo de 2021]. p. 2020.12.24.20248802. Disponible en: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248802v2>
32. Bougakov D, Podell K, Goldberg E. Multiple neuroinvasive pathways in COVID-19. *Mol Neurobiol.* 2021;58(2):564-75.
33. SEPAR advierte que la COVID-19 causa secuelas en el pulmón. [Internet]. 2020;. Disponible en: <https://www.separ.es/sites/default/files/SEPAR%20NP%20D%C3%ADa%20Mundial%20del%20Pulm%C3%B3n%20Secuelas%20de%20la%20COVID%20%2824%20sept%2020%29.pdf>
34. Chang Y-C, Yu C-J, Chang S-C, Galvin JR, Liu H-M, Hsiao C-H, et al. Pulmonary sequelae in convalescent patients after severe acute respiratory syndrome: evaluation with thin-section CT. *Radiology.* 2005;236(3):1067-75.
35. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.
36. Pillai P, Joseph JP, Fadzillah NHM, Mahmud M. COVID-19 and major organ thromboembolism: Manifestations in neurovascular and cardiovascular systems. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2021;30(1):105427.
37. Ojo AS, Balogun SA, Williams OT, Ojo OS. Pulmonary fibrosis in COVID-19 survivors: Predictive factors and risk reduction strategies. *Pulm Med.* 2020;2020:6175964.
38. Zhang P, Li J, Liu H, Han N, Ju J, Kou Y, et al. Long-term bone and lung consequences associated with hospital-acquired severe acute respiratory

- syndrome: a 15-year follow-up from a prospective cohort study. *Bone Res.* 2020;8(1):8.
39. Liu D, Zhang W, Pan F, Li L, Yang L, Zheng D, et al. The pulmonary sequelae in discharged patients with COVID-19: a short-term observational study. *Respir Res.* 2020;21(1):125.
40. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm.* 2020;17(11):1984-90.
41. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46(5):846-8.
42. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):811-8.
43. Xiong Q, Xu M, Li J, Liu Y, Zhang J, Xu Y, et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(1):89-95.
44. DeFilippis AP, Chapman AR, Mills NL, de Lemos JA, Arbab-Zadeh A, Newby LK, et al. Assessment and treatment of patients with type 2 Myocardial Infarction and acute nonischemic myocardial injury. *Circulation.* 2019;140(20):1661-78.
45. Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, Angus DC, Chirinos JA, Chang C-CH, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease. *JAMA.* 2015;313(3):264-74.
46. Leung TYM, Chan AYL, Chan EW, Chan VKY, Chui CSL, Cowling BJ, et al. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9(1):2190–9.
47. Barker-Davies RM, O’Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020;54(16):949–59.
48. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently

- recovered from Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265–73.
49. Puntmann VO, Valbuena S, Hinojar R, Petersen SE, Greenwood JP, Kramer CM, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) expert consensus for CMR imaging endpoints in clinical research: part I - analytical validation and clinical qualification. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2018;20(1):67.
50. Capecchi PL, Laghi-Pasini F, El-Sherif N, Qu Y, Boutjdir M, Lazzarini PE. Autoimmune and inflammatory K⁺ channelopathies in cardiac arrhythmias: Clinical evidence and molecular mechanisms. *Heart Rhythm.* 2019;16(8):1273-80.
51. Murray A, Gerada C, Morris J. We need a Nightingale model for rehab after covid-19. *HSJ* [Internet]. 2020 [citado 23 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.hsj.co.uk/commissioning/we-need-a-nightingale-model-for-rehab-after-covid-19-/7027335.article>