



## Clínica cotidiana

# Síndrome post-COVID-19 o COVID-19 persistente: un caso con detección de RNA de SARS-CoV-2 en plasma

Francisco Tejerina Picado<sup>a</sup>, Darío García de Viedma<sup>a</sup>, María Asunción Gracia Aznar<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

<sup>b</sup>Centro de Salud de Fuentes de Ebro. Zaragoza.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de abril de 2021

Aceptado el 5 de abril de 2021

On-line el 6 de mayo de 2021

#### Palabras clave:

COVID-19

COVID persistente

Persistencia viral

RNA plasmático

Antiviral

#### Keywords:

COVID-19

Long COVID

Viral persistence

Plasma RNA

Antiviral

### R E S U M E N

Se expone el caso de un paciente que, tras la infección aguda por SARS-CoV-2, presenta síntomas limitantes y persistentes con una evolución muy tórpida durante meses. La buena respuesta a tratamiento prolongado con antivirales (lopinavir/ritonavir) y la presencia de PCR positiva para SARS-CoV-2 en plasma 10 semanas después de la infección aguda, orienta a la persistencia viral como principal hipótesis. Por ello, es fundamental implementar la investigación y aumentar la posibilidad de utilización de estrategias de tratamiento antiviral en ensayos clínicos.

© 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Publicado por Ergon Creación, S.A.

### Post-COVID-19 syndrome or persistent COVID: a case with detection of RNA of SARS-CoV-2 in plasma

#### A B S T R A C T

We present the case of a patient who, after acute infection by SARS-CoV-2, presents limiting and persistent symptoms with a very torpid evolution for months. The good response to prolonged treatment with antiviral drugs (lopinavir / ritonavir) and the presence of a positive PCR for SARS-CoV-2 in plasma 10 weeks after acute infection, points to viral persistence as the main hypothesis. Therefore, it is essential to implement research and increase the possibility of using antiviral treatment strategies in clinical trials.

© 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.

Published by Ergon Creación, S.A.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [asun@semg.es](mailto:asun@semg.es) (M.A. Gracia Aznar).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2021.022>

2254-5506 / © 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia

Varón de 44 años de edad, de profesión médico en un hospital. No presenta antecedentes personales de interés ni alergias conocidas; antecedente familiar de hermana con artritis reumatoide juvenil.

El paciente debuta con infección por coronavirus diagnosticada mediante PCR en exudado nasofaríngeo el 25 de marzo de 2020.

Los primeros días la infección cursa paucisintomática. A partir del día 10 de la infección el paciente empeora sintomáticamente: presenta episodios autolimitados de 3-4 horas de cuadros presincopales, astenia, disnea con tos seca y deshechos diarreicos, motivo por el cual acude varias veces a Urgencias.

Tanto las exploraciones físicas como las pruebas complementarias son normales (radiografía de tórax, TAC torácica con contraste y electrocardiograma).

En su última valoración en Urgencias el paciente permanece durante 16 horas en monitorización cardiaca con telemetría, en la que se objetivan episodios de bradicardia sinusal a 35-40 pulsaciones por minuto.

Tras esta última valoración, el paciente inicia tratamiento bajo uso compasivo con lopinavir/ritonavir (200/50 mg, 2 comprimidos 2 veces al día) e hidroxycloquina 200 mg (dosis de carga 2 comprimidos cada 12 horas el primer día y posteriormente 1 comprimido 2 veces al día) durante 5 días. Con ello se produce mejoría parcial de los síntomas.

El paciente presenta mejoría progresiva. Se distancian los episodios, para finalmente incorporarse a su actividad laboral el 1 de mayo con PCR para SARS-CoV-2 en exudado nasofaríngeo negativa.

Durante este periodo el paciente se realiza análisis sanguíneos con estudio de autoinmunidad y marcadores inflamatorios sin alteraciones. AngioTAC torácica y estudio cardiológico con ecocardiograma transtorácico y ergometría sin alteraciones.

En el momento de su incorporación laboral el paciente presenta sintomatología de intensidad muy leve y se realiza estudio serológico para SARS-CoV-2, que resulta negativo.

En el mes de mayo vuelven a aparecer síntomas incapacitantes. Predominan cefalea de características migrañosas, episodios autolimitados de disnea y astenia intensa, todo ello con una limitación funcional importante, por lo que comienza nuevo periodo de Incapacidad Temporal a principios de junio.

El paciente es valorado en consultas de Neurología. Se le realiza resonancia magnética cerebral, cuyo resultado es normal. Se repiten la radiografía de tórax y la batería de pruebas analíticas, que no muestran alteraciones reseñables.

Dada la persistencia de los síntomas, la grave limitación funcional del paciente y la inexistencia de alteraciones en las pruebas complementarias, se realiza PCR para SARS-CoV-2 en plasma, heces y orina. La determinación en plasma resulta positiva 72 días después del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.

El paciente inicia de nuevo tratamiento bajo uso compasivo con lopinavir/ritonavir, en esta ocasión durante 28 días, e hidroxycloquina durante 7 días. La hidroxycloquina debe suspenderse al cuarto día debido a la aparición de náuseas, aumento de la intensidad de la cefalea y mareos.

Durante el mes de tratamiento el paciente tiene mejoría lenta y progresiva de los síntomas. Presenta episodios de mialgias y parestesias de predominio en los antebrazos y los miembros inferiores.

Tras finalizar el tratamiento se observa resolución parcial de los síntomas, que posteriormente, durante los meses de julio y agosto, se van intercalando con periodos asintomáticos de casi 10 días. En septiembre vuelve a incorporarse al trabajo.

En octubre aparece de nuevo un cuadro clínico similar al previo, al que se asocian parestesias en los miembros superiores e inferiores, sensación de debilidad muscular y de nuevo astenia intensa. Se realiza electromiografía, que muestra una miopatía leve de carácter crónico.

El paciente inicia tratamiento con pregabalina. Se suspende a las pocas semanas por sedación excesiva.

Dada la recurrencia de los síntomas y la mejoría clínica experimentada por el paciente previamente con tratamiento antiviral, se decide realizar un ciclo prolongado con lopinavir/ritonavir, dada la buena tolerancia al fármaco que ha presentado el paciente y la ausencia de toxicidad.

El paciente realiza tratamiento durante 3 meses. Muestra buena tolerancia y se le realizan controles analíticos mensuales, en los que no se hallan alteraciones.

Se produce una progresiva mejoría sintomática a partir de la tercera semana de tratamiento y disminución marcada de la astenia y las parestesias.

Finaliza el tratamiento a principios de enero de 2021. Hay mejoría importante de los síntomas y recuperación funcional. Se reincorpora a su actividad laboral, aunque con limitación parcial para la actividad deportiva.

---

## Comentario

A raíz de la actual epidemia de COVID-19, tras el cuadro de infección por SARS-CoV-2 una importante proporción de pacientes presentan un cuadro prolongado de sintomatología variada, con afectación en múltiples localizaciones, que provoca una limitación funcional relevante en muchos pacientes y una merma en su calidad de vida<sup>1-4</sup>). Este cuadro no parece estar claramente relacionado con la gravedad del episodio de infección aguda por SARS-CoV-2<sup>5,6</sup>.

Durante la epidemia de SARS-CoV-1 en 2003, pacientes que habían sobrevivido al cuadro clínico presentaron posteriormente un cuadro clínico prolongado de debilidad muscular, astenia y disnea, semejante a la sintomatología descrita en los cuadros de fatiga crónica<sup>7,8</sup>. Este cuadro clínico se perpetuaba durante meses y provocaba una limitación funcional relevante en los pacientes e impedía la reincorporación laboral en muchos casos<sup>9</sup>.

Actualmente se están realizando esfuerzos para realizar una adecuada definición de este cuadro clínico y se están explorando distintas hipótesis fisiopatológicas<sup>10</sup>. Diversos grupos de trabajo proponen la existencia de un componente autoinmune secundario asociado a un cuadro post-infeccioso<sup>11</sup>. Como resultado del estado proinflamatorio producido por la infección por SARS-CoV-2 parece producirse un cuadro autoinmune con disfunción autonómica, responsable de los síntomas descritos<sup>12</sup>. Otra posible hipótesis es la presencia de secuelas endoteliales y pulmonares, con mayor o menor grado de reversibilidad<sup>13,14</sup>. Ciertos autores inciden en las consecuencias neuropsiquiátricas del proceso de infección por SARS-CoV-2, fundamentalmente a expensas de cuadros ansioso-depresivos y trastornos de estrés postraumático<sup>15</sup>.

La presencia de RNA de SARS-CoV-2 en plasma se ha documentado en pacientes durante el episodio agudo de infección. Su positividad es un marcador pronóstico en relación con la mortalidad<sup>16</sup>. Asimismo, en pacientes inmunodeprimidos con infección por SARS-CoV-2 se ha documentado la persistencia de virus durante semanas, tanto en los pulmones como fuera del aparato respiratorio<sup>17</sup>.

En el caso clínico descrito previamente el paciente presentaba PCR positiva para SARS-CoV-2 en plasma 10 semanas después de la infección aguda, lo que puede sugerir un cuadro de persistencia o cronicidad por SARS-CoV-2 en un contexto de afectación sistémica. Los ciclos de amplificación de PCR en plasma se encontraban en 36, cerca del límite de detectabilidad de la prueba, lo que sugiere las limitaciones que puede tener esta técnica en cuanto a su sensibilidad. No se realizó cultivo viral de estas muestras, por lo que no se puede deducir la viabilidad viral de las mismas.

En el momento actual la terapia antiviral para la infección por SARS-CoV-2 presenta muy pocas alternativas. Se ha demostrado que remdesivir, un fármaco análogo de la polimerasa, reduce el tiempo de hospitalización en pacientes con cuadro de COVID-19 pero sin ningún impacto en la mortalidad<sup>18</sup>. No se ha demostrado la eficacia de la hidroxicloroquina en pacientes hospitalizados ni como tratamiento profiláctico postexposición<sup>19</sup>. Con lopinavir potenciado con ritonavir no se ha demostrado mejoría en la supervivencia de pacientes graves con infección por SARS-CoV-2 hospitalizados en un ensayo clínico doble ciego y aleatorizado, aunque en este caso el fármaco era iniciado en etapas evolucionadas de la infección<sup>20</sup>.

Posteriormente el ensayo clínico RECOVERY, ensayo abierto y aleatorizado, tampoco ha demostrado reducción de la mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19, incluso en pacientes en los que se inicia el tratamiento en los primeros 7 días de síntomas<sup>21</sup>.

Finalmente, un ensayo clínico triple ciego y aleatorizado de tratamiento combinado con lopinavir e interferón beta 1b en pacientes con *Middle East Respiratory Syndrome* (MERS) ha demostrado reducción de la mortalidad en hospitalizados con este cuadro<sup>22</sup>. Este ensayo parece sugerir que lopinavir puede ser eficaz en pacientes hospitalizados con infección por SARS-CoV-2 en terapia combinada con otros fármacos y en monoterapia en otros contextos, como tratamiento precoz o profiláctico. Existen varios ensayos clínicos en curso evaluando estas estrategias<sup>23-25</sup>.

El paciente recibió tratamiento antiviral con lopinavir/ritonavir bajo uso compasivo. Durante la realización del tratamiento el paciente tuvo mejoría clínica; presentó recurrencias sintomáticas con la suspensión del mismo y únicamente consiguió una mejoría estable tras un ciclo prolongado de 3 meses.

Se puede decir que la sintomatología persistente tras la infección por SARS-CoV-2 es responsable de un deterioro funcional y de la calidad de vida en un número importante de pacientes y tiene asimismo importantes repercusiones económicas dada la incapacidad de muchos pacientes para reincorporarse a su actividad laboral.

Es necesario definir esta entidad clínica e investigar sus posibles mecanismos fisiopatológicos antes de considerar a este grupo de pacientes como afectados por un síndrome de fatiga crónica, entidad clínica con tratamientos de escasa eficacia terapéutica.

Una posible causa es la capacidad del SARS-CoV-2 de presentar cuadros crónicos o de persistencia viral. Esta hipótesis

debe ser explorada en el contexto de series largas de pacientes; la posibilidad de utilización de estrategias de tratamiento antiviral debe ser realizada en el contexto de ensayos clínicos.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324: 603-5.
- Lopez Leon S, Wegman Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv*. 2021 [En prensa]. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617
- Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 "long Covid" patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res*. 2020; 20: 1144.
- Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021; 110: 914-21.
- Townsend L, Dyer AH, Jones K, Dunne J, Mooney A, Gaffney F, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020; 15: e0240784.
- Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, Danielsen ME, Steig BA, Gaini S, et al. Long COVID in the Faroe Islands - a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa1792.
- Tso EYK, Tsang OT, Choi KW, Wong TY, So MK, Leung MS, et al. Persistence of physical symptoms in and abnormal laboratory findings for survivors of severe acute respiratory syndrome. *Clin Infect Dis*. 2004; 38: 1338.
- Lam MHB, Wing YK, Yu MWM, Leung CM, Ma RCW, Kong APS, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 2142-7.
- Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011; 11: 37.
- Editorial. Facing up to long Covid. *Lancet*. 2020; 396: 1861.
- Davidov B, Seang S, Tubiana R, de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a post-infectious entity? *Clin Microbiol Infect*. 2020; 26: 1448-9.
- Melanie D, Dirksen A, Taraborrelli P, Torocastro M, Panagopoulos D, Sutton R, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021; 21: e63-7.
- Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020; 7: ofaa509.
- Truffaut L, Demey L, Bruyneel AV, Roman A, Alard S, De Vos N. Post-discharge critical COVID-19 lung function related to severity of radiologic lung involvement at admission. *Respir Res*. 2021; 22: 29.
- Mendez M, Balanza-Martinez V, Luperdy SC, Estrada I, Latorre A, Gonzalez-jimenez P. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. *J Intern Med*. 2021 [En prensa]. doi: 10.1111/joim.13262.
- Hagman K, Hendenstierna M, Gille-Johnson P, Hammam B, Gräbe M, Dilner J, et al. SARS-CoV-2 RNA in serum as predictor of

- severe outcome in COVID-19: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2020 [En prensa]. doi: 10.1093/cid/ciaa1285.
17. Choi B, Choudhary MC, Regan J, Sparks JA, Padera RF, Qiu X, et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immuno-compromised Host. *N Engl J Med*. 2020; 383: 2291-3.
  18. Beigel JH, Tomashek KM, Dodd LE, Mehta AK, Zingman BS, Kalil AC, et al. Remdesivir for the treatment of Covid-19 - Final Report. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1813-26.
  19. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, et al. A randomized trial of hydroxychloroquine as postexposure prophylaxis for COVID-19. *New Engl J Med*. 2020; 383: 517-25.
  20. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, Fan G, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe COVID-19. *N Engl J Med*. 2020; 382: 1787-99.
  21. RECOVERY collaborative group. Lopinavir-ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomized, controlled, open-label, platform trial. *Lancet*. 2020; 396: 1345-52.
  22. Arabi YM, Asiri AY, Assiri AM, Balkhy HH, Al Bshabshe A, Al Jeraisy M, et al. Interferon Beta-1b and Lopinavir-Ritonavir for Middle East Respiratory Syndrome. *N Engl J Med*. 2020; 383: 1645-56.
  23. Hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir to improve the health of people with COVID-19 : "The Hope Coalition 1". Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04403100?term=lopinavir&cond=Coronavirus&draw=3&rank=17>
  24. COVID-19 Ring-based Prevention Trial with Lopinavir/Ritonavir (CORIPREV-LR). Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04321174?term=lopinavir&cond=Coronavirus&draw=4&rank=6>
  25. Trial of early therapies during non-hospitalized outpatient window for COVID-19(TREATNOW). Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04372628?term=lopinavir&cond=Coronavirus&draw=3&rank=18>