



## Clínica cotidiana

# COVID-19 persistente en madre e hija sin diagnóstico de COVID-19 mediante técnicas convencionales iniciales

Nerea Montes Castro<sup>a,\*</sup>, Ana Lucía Figueredo Cacacho<sup>b</sup>, Eugenia Marquina de Padura<sup>c</sup>, Daniel López Delgado<sup>d</sup>, Javier Escota Villanueva<sup>e</sup>, Mónica Odriozola Grijalba<sup>f</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Intensiva, <sup>b</sup>Servicio de Neumología, <sup>c</sup>Servicio de Cardiología. Hospital General de la Defensa. Zaragoza. <sup>d</sup>Servicio de Medicina Interna, <sup>e</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Clínico Universitario de Zaragoza. <sup>f</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de abril de 2021

Aceptado el 27 de abril de 2021

On-line el 6 de mayo de 2021

#### Palabras clave:

COVID-19 persistente adulto y pediátrico

Inmunidad celular

#### Keywords:

Persistent COVID-19 in adults and children

Cellular immunity

### R E S U M E N

Se expone el caso de una mujer joven, sin patología previa de interés, que presentó en el mes de abril clínica compatible de infección por SARS-CoV-2.

En su momento no se estableció el diagnóstico etiológico por negatividad de las pruebas, pero el cuadro se siguió de una sintomatología fluctuante, multisistémica, de meses de duración, que le llevaron a consultar a diferentes especialidades en el hospital, junto con empleo de tratamientos con escasa efectividad, hasta llegar finalmente al diagnóstico de COVID-19 persistente, coincidiendo con la afectación de su hija por la misma sintomatología.

© 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.  
Publicado por Ergon Creación, S.A.

### Persistent COVID-19 in mother and daughter without COVID-19 diagnosis by initial conventional techniques

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

A case is presented of a young woman, without previous conditions of interest, who presented symptoms consistent with an infection by SARS-CoV-2 in the month of April.

The etiological diagnosis was not established at the time due to the negativity of the tests, but the clinical picture was followed by fluctuating, multisystemic symptoms, having months of duration, which led her to consult different specialties in the hospital, together with the use of treatments having limited effectiveness, until the diagnosis of persistent COVID-19 was finally reached, coinciding with the disease of her daughter with the same symptoms.

© 2021 Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia.  
Published by Ergon Creación, S.A.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [nereamo@gmail.com](mailto:nereamo@gmail.com) (N. Montes Castro).

<http://dx.doi.org/10.24038/mgyf.2021.029>

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

Mujer de 44 años de edad, médico intensivista, sin alergias conocidas.

Tiene antecedentes de: ojo seco grave (síndrome de Sjögren), en tratamiento con ciclosporina tópica y suero autólogo; intervenida quirúrgicamente por endometriosis con resección del ovario derecho hace 3 años; en estudio de trombofilia familiar se detecta homocigosis para el polimorfismo C677T de MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa); se encuentra en estudio por el Servicio de Alergología desde hace un año por rinitis y asma leve intermitente; hiperreactividad bronquial hace 7 años a raíz de una bronquitis originada por *Mycoplasma pneumoniae* y tras infección por virus de la Gripe B hace un año.

Desde hace un año la UCI en que trabaja atiende pacientes con COVID-19. Uno de sus compañeros dio positivo en esas fechas de por SARS-CoV-2 en una prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de muestra nasofaríngea.

Días más tarde presentó un cuadro de tiritona, escalofríos, sensación de malestar intenso, distermia, dolor torácico (que empeoraba en decúbito) y disnea.

En los siguientes días acudió en tres ocasiones a Urgencias de su centro de trabajo por persistencia de la sintomatología, a la que se sumó cefalea, mialgias, astenia, tos seca, cuadro diarreico, odinofagia y adenopatías cervicales submaxilares palpables. En la exploración se objetivaron constantes estables, pese a impresionar de disnea conversacional; la oxigenación era buena y no hubo otros hallazgos significativos ni en la exploración ni en la analítica. La radiografía torácica mostraba un ligero engrosamiento difuso de la trama broncovascular.

Se le realizó PCR de muestras nasofaríngea, que resultó negativa; también lo fue el test rápido de anticuerpos.

Se le recomendó tratamiento con antiinflamatorio no esteroideo por posible pericarditis, pese a que el ECG era normal.

Precisó prednisona oral dada la persistencia de hiperreactividad bronquial, con taponos mucosos y episodio de desaturación de oxígeno por posible broncoespasmo.

Acudió a consultas de Neumología, donde se solicitó TAC torácica. En ella se apreciaba ligera hiperinsuflación pulmonar bilateral y aisladas atelectasias laminares bibasales. El resto de las pruebas practicadas fueron normales. Se estableció el diagnóstico de asma de difícil control tras bronquitis aguda de grado moderado a grave, sin agente infeccioso filiado, que precisaba tratamiento con corticoide oral durante al menos tres meses; también se reforzó el tratamiento broncodilatador.

Ante la persistencia del dolor torácico y la disnea de moderados esfuerzos, se consultó con el Servicio de Cardiología y se realizó ecocardiograma. En él no se objetivó patología cardíaca. Mediante ecografía pulmonar se observa engrosamiento pleural basal izquierdo y discreta afectación intersticial pulmonar en ambas bases, de predominio izquierdo. La clínica se atribuye a posible pleuropericarditis de etiología infecciosa.

Se solicitó valoración al Servicio de Medicina Interna dos meses más tarde, dada la evolución tórpida y la disminución de fuerza y masa muscular, la anorexia y la pérdida de peso. Se realizó determinación analítica completa. Los únicos hallazgos fueron estradiol bajo y FSH elevada (probablemente relacionada con la cirugía previa de ovario); la IgG para SARS-CoV-2 fue negativa.

Tras 4 meses de sintomatología predominante cardiorrespiratoria y con alguna mejoría parcial, se reincorporó a su trabajo al cabo de cinco meses de inicio del cuadro. Se repitió el con-

tacto con un compañero que resultó positivo para SARS-CoV-2; sin embargo, la PCR practicada a la paciente fue negativa.

A lo largo de la siguiente semana se inició sintomatología digestiva: dolor epigástrico, ardor retroesternal intenso, náuseas continuas, aftas bucales y lengua blanquecina. Se planteó el diagnóstico diferencial entre candidiasis esofágica y esofagitis por reflujo. Fue tratada con fluconazol y esomeprazol.

Se le practicó una gastroscopia por parte del Servicio de Digestivo, que no identificó esofagitis, pero sí ligera gastritis crónica de patrón difuso (tras biopsia antral), con crecimiento de *Helicobacter pylori* en muy escasa cantidad. Se pautó tratamiento erradicador del germen, pero con ello no se apreció mejoría significativa.

Durante este periodo de sintomatología mayoritariamente digestiva, de dos meses de evolución, se disminuyó progresivamente el tratamiento broncodilatador y se suspendió definitivamente en octubre tras resultar normales las exploraciones cardiorrespiratorias complementarias. La con mejoría era parcial.

Un mes más tarde la paciente y su familia mantuvieron contacto estrecho con una persona que resultó positiva para COVID-19 mediante test de antígenos. Doce días después en la hija menor, de 12 años, se inició sintomatología compatible con COVID-19, de 2-3 semanas de duración, sin clínica respiratoria, pese a haber tenido un antecedente de asma bronquial extrínseca por alergia a inhalantes y frutos secos. La PCR resultó negativa al décimo día del cuadro.

Coincidiendo con ello, en la paciente repitieron, de forma progresiva, síntomas idénticos a los sufridos en el episodio inicial (siete meses antes): disnea intensa de reposo, asociada a dolor torácico y ortopnea. Ella misma estimó entonces el diagnóstico de COVID-19 persistente, a la vista de la relación evidente del virus causante con los síntomas multisistémicos y fluctuantes presentados durante los últimos meses.

Un mes más tarde acudió a Urgencias, dado el empeoramiento clínico. En ese momento tampoco se evidenciaron datos radiológicos ni analíticos patológicos, salvo febrícula, acidosis respiratoria compensada y fibrinógeno elevado. El test rápido de anticuerpos y la PCR para COVID-19 fueron negativos.

Se contactó nuevamente con el Servicio de Neumología, que recomendó reiniciar la toma del corticoide oral y del tratamiento broncodilatador previo. Durante las siguientes semanas precisó valoración por los distintos especialistas, a la vista de la sucesión de síntomas otorrinolaringológicos, neurológicos, cardiológicos, oftalmológicos... Ello condujo a la realización de diferentes exploraciones para su estudio y a implantar diversas pautas de tratamiento.

Finalmente se consultó nuevamente con el Servicio de Medicina Interna dada la persistencia de los síntomas descritos de forma fluctuante, además del empeoramiento del síndrome de ojo seco grave, a lo que se añadían dolores articulares de tipo inflamatorio y dilatación de las venas de las extremidades.

Se le practicó analítica completa, cuyos resultados fueron mayoritariamente normales, salvo el estradiol (bajo nuevamente), el colesterol aumentado y ligera elevación de la GGT; en el hemograma destacaba una linfocitosis relativa; los anticuerpos totales para SARS-CoV-2 eran negativos.

Un mes más tarde se procedió a extracción sanguínea en un laboratorio privado para llevar a cabo un estudio de inmunidad celular frente a SARS-CoV-2. En él se determinó tipaje

Tabla 1 – Comparativa de estudio de inmunidad celular específica y humoral de madre e hija		
Inmunidad celular	Madre 44 años (13/1/21)	Hija 12 años (6/4/21)
<b>Tipaje linfocitario</b>		
% Linfocitos T CD3 (10,8/34,8%)	(56,8%) alto	(30,2%) normal
% Linfocitos T4 CD4 (51,4-77,8%)	(47%) bajo (T4 helpers normal, naïve y regulador alto)	(58,1%) normal (T4 helpers bajo, T4 naïve alto, T4 reguladores alto)
% Linfocitos T8 CD8 (15,4-38,2%)	(19%) bajo o en límite inferior	(24,3) normal
% Células Natural Killer CD56 (9,5-20,5%)	(23,2%) alto	(31,4%) alto
% Linfocitos B y Monocitos (5,2/10,3%)	(7,6%) normal	(0,9%) muy bajo
<b>Respuesta celular a proteínas COVID-19</b>		
Linfocitos T4	< 0,1% negativa	4,78% positiva significativa
Linfocitos T8	5,48% positiva significativa	2,15% positiva significativa
Células NK	6,14% positiva significativa	< 0,1% negativa
<b>Respuesta humoral. Anticuerpos COVID</b>		
IgM	IgM negativo	IgM negativo
IgG	IgG negativo	<b>IgG positivo</b> frente a Nucleocápside (2,38)
<b>Respuesta predominante</b>	Innata de NK y citotóxica de T8	Reguladora T4 (T4H o T4Reg)
<b>Inmunización</b>	<b>Inmunización disminuida</b> causada por: - una producción reducida de anticuerpos. - una respuesta deficiente de células T4 helpers	<b>Inmunización insuficiente</b> causada por: - una producción reducida de anticuerpos contra la proteína Spike pero - un título bajo de anticuerpos IgG+ contra la nucleocápside (negativo en diciembre 2020) - un déficit en las poblaciones de linfocitos B, específicamente células plasmáticas - una respuesta deficiente de células NK
<b>Respuesta inflamatoria</b>	<b>Respuesta inflamatoria severa</b> causada por el aumento de la secreción de interferón gamma asociado a linfocitos T8 citotóxicos (5,48%) y células Natural Killer (6,13%), así como aumento de las subpoblaciones de células Natural Killer	<b>Respuesta inflamatoria moderada</b> causada por el aumento de la secreción de interferón gamma asociado a linfocitos T8 citotóxicos (2,15%), y el aumento de las subpoblaciones de células Natural Killer, compensado por la acción de linfocitos T4 helper
<b>Exposición</b>	<b>Compatible con COVID-19</b>	<b>Compatible con COVID-19</b>

linfocitario y respuesta celular mediante liberación de interferón gamma por las células inmunes, al exponerlas al antígeno viral. Se evidenció respuesta celular específica frente al virus por parte de los linfocitos T8 y las células NK, que se informó como compatible con exposición previa al virus causante de la COVID-19.

Paralelamente, su hija de 12 años, que había recuperado progresivamente la actividad física tras el cuadro compatible con COVID-19, al cabo de un mes presentó un episodio de broncoespasmo relacionado con el ejercicio, seguido en los días posteriores de un cuadro de dolor centrotorácico, que empeoraba en decúbito, asociado a sensación de dificultad respiratoria y a palpitations; a ello se sumaba de forma fluctuante cefalea pulsátil, dolor abdominal con distensión y estreñimiento, molestias musculares y articulares, astenia marcada tras actividad escolar habitual y exacerbación de los síntomas alérgicos previos.

Fue valorada por el cardiólogo y el neumólogo infantiles. Se le recomendó pauta descendente de prednisona oral durante una semana, así como fluticasona inhalada. Se le solicitó serología frente a SARS-CoV-2 (anticuerpos totales antinucleocápside), que resultó negativa. Ante la persistencia de los síntomas,

tres meses después se le realizó nuevo estudio, por el que se demostró la existencia de inmunidad celular específica con respuesta positiva de linfocitos T4 y T8. Se detectó, asimismo, título positivo de anticuerpos IgG antinucleocápside, negativos meses antes, lo que demostraba seroconversión por exposición previa al virus, compatible con COVID-19.

En la tabla 1 se muestran los datos comparados de inmunidad celular específica y humoral de la madre y de la hija.

## Comentario

El diagnóstico de COVID-19 se realiza habitualmente mediante la PCR para detectar el virus en las vías altas, así como mediante la serología de anticuerpos frente al mismo, que ponen de manifiesto la respuesta inmunitaria de tipo humoral, sin tener en consideración la respuesta celular específica mediada por linfocitos T<sup>1,2</sup>.

Basar el diagnóstico en estas pruebas puede llevar al infradiagnóstico de la infección inicial<sup>3</sup> y de los síntomas posteriores, como ocurrió en este caso; a ello se suma el desconoci-

miento de esta posible evolución, reconocida en la actualidad como una forma de enfermedad por COVID-19<sup>4</sup>, denominada COVID persistente, cuya evolución es diferente de la de las secuelas propiamente dichas.

Este cuadro se define como el complejo sintomático multiorgánico que afecta a pacientes que han padecido la COVID-19 (con diagnóstico confirmado o sin él) y que permanecen con sintomatología tras la considerada fase aguda de la enfermedad<sup>5</sup>. Se han llegado a registrar más de 200 síntomas, y supone un importante deterioro de la salud y limitación en la actividad diaria.

El perfil típico de paciente con COVID-19 persistente es mayoritariamente el de mujeres con edad media de 43 años<sup>6</sup>; se explica por una posible relación inmunohormonal, en el contexto de alteración inmunitaria mantenida en el tiempo, que plantea la persistencia viral en reservorios<sup>7</sup> como una de las hipótesis etiológicas.

Sin embargo, también se dan casos en distintos rangos de edad, incluso en niños<sup>8</sup>, con un posible componente genético, que parece predisponer a padecerla a los que tienen padres afectados.

---

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### BIBLIOGRAFÍA

---

1. Le Bert N, Tan A, Bertoletti A. SARS-CoV-2-specific T cell immunity in cases of COVID-19 and SARS, and uninfected controls. *Nature*. 2020; 584: 457-62.
2. Kuri-Cervantes I, Betina Pampena M. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *ScienceImmunology* 2020; 5: abd7114.
3. Xie X, Zhong Z, Zhao W, Zheng C, Wang F, Liu J. Chest CT for typical 2019-nCoV pneumonia: Relationship to negative RT-PCR testing. *Radiology* 2020; 296: e41-5.
4. Ministerio de Sanidad. Información científico-técnica. Enfermedad por coronavirus, COVID-19. [Internet] 2020 [acceso en 15/01/2021]. Disponible en: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/ITCoronavirus.pdf>
5. Infografía COVID persistente SEMG [Internet] 2020]. Disponible en: [https://www.semg.es/images/2020/Coronavirus/infografia\\_covid\\_persistente\\_2.pdf](https://www.semg.es/images/2020/Coronavirus/infografia_covid_persistente_2.pdf)
6. Rodríguez Ledo P, Armenteros del Olmo L, Guerrero Caballero S, Bilbao Fernández S. La persistencia de síntomas de la COVID-19 y su diagnóstico en la primera ola de la pandemia en España. *Med Gen Fam*. 2021; 10: 53-59.
7. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021; 591: 639-44.
8. 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.