

COVID-19 prolongado

Fernando Mora¹

Dos estudios recientes apuntan a anomalías del sistema inmunitario que podrían estar relacionadas en la persistencia de los síntomas relacionados con Covid-19². Estos hallazgos, de confirmarse, abrirían el camino a herramientas de diagnóstico u opciones de tratamiento.

La investigación sigue avanzando en la comprensión del Covid de larga evolución, una enfermedad que, según los estudios, afectaría entre el 10 y el 30% de las personas afectadas por el SARS-CoV-2. ¿Qué pretenden los científicos? Encontrar las razones por las que síntomas como fatiga, tos, dolores musculares y torácicos, ansiedad y dificultad respiratoria de larga duración persisten durante varios meses después de la infección inicial.

Entre los últimos trabajos, un estudio publicado recientemente en *Nature Communications* y realizado por equipos de investigación del Instituto Nacional de la Salud y la Investigación Médica (Inserm) y la Universidad París-Cité, en colaboración con la Universidad de Minho (Portugal), sugiere una relación entre la covid-convalecencia prolongada y las anomalías del sistema inmunitario asociadas a la presencia persistente del virus en las mucosas del organismo.

La hipótesis es que el SARS-CoV-2 podría "escondarse en la mucosa intestinal porque es más "permisiva" en términos del sistema inmunitario que el resto del cuerpo, en la medida en que tiene que tolerar la flora bacteriana", explica un comunicado de prensa del Inserm. El instituto señala que otros virus, como el VIH, también utilizan esta estrategia de escape. "Inicialmente presente en la mucosa pulmonar, el SARS-CoV-2 podría por tanto descender al nivel intestinal y persistir allí sin que el sistema inmunitario consiga eliminarlo por completo".

Para llegar a estas conclusiones, los investigadores analizaron muestras de sangre de 127 personas infectadas por el SRAS-CoV-2 -la mitad de las cuales tenían el COVID-19 de larga evolución- y de 37 personas que no habían estado en contacto con el virus. También disponían de muestras de sangre de la fase aguda de la enfermedad de 72 pacientes, lo que les permitió comparar retrospectivamente el nivel de inflamación en la fase inicial en personas que desarrollaron y no desarrollaron posteriormente el COVID de larga evolución.

Sus observaciones mostraron que determinados marcadores sanguíneos estaban presentes seis meses después de la infección en el 70-80% de las personas con covirus largo, mientras que eran escasos en las que no desarrollaban este síndrome. Más detalladamente, los autores demostraron que un subtipo de células CD8, que expresan una proteína inflamatoria llamada granzima A, estaba en exceso, mientras que otro subtipo de células CD8, esencial para el control del virus en las mucosas (CD8 b7), estaba en baja cantidad. Además, los anticuerpos específicos del virus,

¹ Analista global. Ha trabajado en cinco continentes. Director/ coautor: Acciones internacionales del Estado Colombiano frente al COVID-19, 2020-2021, p. 366, Ministerio de Relaciones exteriores de Colombia, Julio 2022. El 7 de enero de 2020, la Organización Mundial de la Salud -OMS-, identificó el nuevo SARS-Cov2, más conocido como coronavirus -COVID-19- y declaró este brote como una pandemia el 11 de marzo de 2020. Dicha pandemia de magnitudes nunca imaginadas golpeó al mundo entero siendo el reto más grande que haya enfrentado Presidente colombiano alguno. El COVID-19 causó pobreza, desolación, la pérdida de empleos, el cierre de fronteras y de empresas, y una inactividad económica sin precedentes, que detonó una recesión universal. Este libro describe las Acciones Internacionales que tomaron las entidades del Estado colombiano frente a una situación *sui generis* durante el primer año de la pandemia.

² ¿Qué pasa en Wuhan? 30.10.2019, F. Mora.

conocidos como IgA, también estaban en exceso, aunque suelen eliminarse rápidamente cuando el virus ya no está presente en el organismo.

Por último, al evaluar el nivel inicial de inflamación durante la fase aguda, los investigadores identificaron una asociación entre una respuesta inflamatoria, caracterizada en particular por niveles muy elevados de ciertos tipos de moléculas producidas por las células del sistema inmunitario (interferones IP-10 e interleucinas IL-6), y el riesgo de tener un covid largo.

Los autores creen que esto confirma las observaciones clínicas de que la gravedad inicial de COVID-19 se asocia a un mayor riesgo de desarrollar un virus largo. El objetivo de los científicos es ahora determinar si un ensayo de IgA a distancia de la fase aguda de la infección, y posiblemente de células CD8 b7, permitiría diagnosticar objetivamente un COVID largo, y posiblemente pensar en medidas terapéuticas.

Por otra parte, un artículo publicado en el *European Respiratory Journal* por un equipo de la Universidad de Manchester, y difundido el 5 de mayo por *Wired*, apunta a otro posible culpable: las células inmunitarias conocidas como monocitos. Los monocitos son glóbulos blancos cuya función es alertar al sistema inmunitario de la presencia de agentes patógenos para que se activen defensas inmunitarias adicionales. Los monocitos son especialmente importantes en casos de "daño pulmonar", afirma *Wired*. A la primera señal de problemas, se desplazan a los pulmones, generando una variedad de macrófagos especializados -células inmunitarias que se comen a los patógenos- que se convierten en la primera línea de defensa inmunológica contra la invasión de gérmenes".

Analizando la sangre de 71 pacientes durante una estancia hospitalaria y la de 142 pacientes convalcientes en sus visitas de seguimiento, los autores descubrieron que la infección por SARS-CoV-2 podía alterar la función de los monocitos. Encontraron monocitos con mayor expresión de ciertas moléculas relacionadas con la inflamación (CXCR6 y PSGL-1) en personas con disnea de larga duración tras la infección y, por el contrario, menor expresión de otra molécula, denominada COX-2, en individuos con fatiga persistente.

El CXCR6 es el receptor de una proteína llamada CXCL16, que a veces se expresa en los pulmones. Se ha observado que los niveles de esta proteína tienden a aumentar con la infección por el virus, lo que permite a los monocitos desplazarse con mayor facilidad por los pulmones, y puede contribuir a la inflamación prolongada o al daño pulmonar.

"Cuando el equipo examinó muestras de sangre de pacientes que se habían recuperado del virus respiratorio sincitial o de la gripe, no encontraron el aumento de CXCR6 en los monocitos característico de los pacientes con el virus COVID-19 de larga duración", señala *Wired*. Una posible señal de que los monocitos de las personas con este síndrome podrían volverse anormales durante la fase de infección aguda y no recuperarse después, ya que siguen siendo atraídos hacia los pulmones y causan inflamación. Esto podría provocar disnea a largo plazo.

El siguiente paso para los científicos es intentar modular algunas de estas vías identificadas en los monocitos utilizando, por ejemplo, fármacos para reducir el nivel de CXCR6 en modelos animales, para ver si mejoran los síntomas de la disnea. Eso deja los otros síntomas, que pueden ser concurrentes en personas con covidicos largos. Parece que hay mecanismos distintos para síntomas

distintos", declaró a *Wired Laurence Pearmain*, profesor titular de la Universidad de Manchester y coautor del artículo. Así que no creo que encontremos una varita mágica para curar el cóvido largo abordando sólo una fuente del problema".

En Colombia, desde agosto de 2022, no se habla más del COVID-19 ni de sus consecuencias tanto a nivel nacional (Ministerio de Salud) como a nivel local (Alcaldías). Esta vez, el SARS-CoV-2 fue reintroducido al país por el Giro d'Italia 2023, por un lado. Por otro lado, si alguien llega a urgencias o necesita ser hospitalizado, especialmente en un hospital público, se le aconsejará discretamente evitar quedarse varios días debido a una fuerte epidemia de gripe. "Es mejor que usted/su familiar esté en casa".

Desafortunadamente, esta "política pública" no previene ni cura los síntomas reconocidos a nivel mundial del COVID-19 prolongado. Además, no hay duda de que el virus tendrá un fuerte impacto en las personas que acuden a hospitales públicos o privados con otras enfermedades.

Bogotá, 17.05.2022.