

Propuesta de un marco teórico y una línea de tiempo del espectro de la enfermedad debida a la infección por SARS-CoV-2

La enfermedad más allá de la infección aguda y las implicaciones para la salud pública

S. Deblina Datta, MD, COVID-19 Response, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia.

Amish Talwar, MD, MPH COVID-19 Response, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia.

James T. Lee, MD, MSc COVID-19 Response, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia; and Epidemic Intelligence Service, US Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia.

JAMA, doi:[10.1001/jama.2020.22717](https://doi.org/10.1001/jama.2020.22717), 8 de diciembre, 2020.

Aunque gran parte de la respuesta a la pandemia del SARS-CoV-2 se ha centrado en la enfermedad aguda por el coronavirus 2019 (COVID-19), la evidencia acumulada demuestra una morbilidad más allá de la infección aguda por SARS-CoV-2.¹⁻⁴ Al menos 2 otros períodos de enfermedad parecen estar asociados temporalmente con la infección por SARS-CoV-2: una rara enfermedad hiperinflamatoria post-aguda, y secuelas inflamatorias y virales tardías. Estos 3 períodos de enfermedad no solo definen el curso temporal de la infección por SARS-CoV-2 a nivel de población, sino también capturan distintas fases de la interacción huésped-virus.

Al menos otros 2 períodos de enfermedad parecen estar asociados temporalmente con la infección por SARS-CoV-2: una rara enfermedad hiperinflamatoria post-aguda y secuelas inflamatorias y virales tardías.

Un marco teórico describiendo los períodos de la enfermedad por la infección por SARS-CoV-2 (incluidas las presentaciones clínicas y momento de aparición), su fisiopatología, los fundamentos y los hallazgos clave de laboratorio asociados, puede contribuir a un desarrollo más inclusivo y ordenado de la comprensión de la historia natural de la infección por SARS-CoV-2, y mejorar así los esfuerzos de las investigaciones. Dentro del marco propuesto, un paciente puede experimentar cualquier combinación de estas enfermedades o puede tener una infección asintomática sin enfermedad (**Figura**).

Figure. Proposed Population-Based Framework for Symptomatic SARS-CoV-2 Infection^a

Symptom onset	Week 2	Week 4
Acute Infection (COVID-19)	Postacute hyperinflammatory illness	Late sequelae
Characterization		
Active viral replication and initial host response	Dysregulated host response	Pathophysiological pathways proposed but unproven
Clinical presentation		
Fever, cough, dyspnea, myalgia, headache, sore throat, diarrhea, nausea, vomiting, anosmia, dysgeusia, abdominal pain	Gastrointestinal, cardiovascular, dermatologic/mucocutaneous, respiratory, neurological, musculoskeletal symptoms	Cardiovascular, pulmonary, neurological, psychological manifestations
Laboratory tests		
Viral test (+) Antibody (+) after 2 wk	Viral test (+/-) Antibody (+) after 2 wk	Viral test and antibody profile uncharacterized

COVID-19 indicates coronavirus disease 2019; SARS-CoV-2, severe acute respiratory syndrome coronavirus 2.

^a Population-based framework refers to the fact that these illnesses are observed at the population level and not necessarily in any given individual.

Infección aguda o COVID-19

La infección aguda o COVID-19 representa el período inicial de la enfermedad posterior a la infección por SARS-CoV-2, y es el mejor caracterizado de los 3 períodos de la enfermedad. El comienzo de los signos o síntomas de COVID-19 (por ejemplo, tos, fiebre, disnea) está asociado con la replicación viral y la respuesta inmune del huésped inicial.⁵ La infección asintomática por SARS-CoV-2 puede ocurrir en el 3% al 67% de los pacientes infectados,⁶ y puede ir seguida de los otros 2 períodos de enfermedad; por lo tanto, la infección sintomática no es un precursor necesario de las enfermedades posteriores. La duración de la infección aguda es generalmente de días a semanas.⁷ Los hallazgos clave de laboratorio incluyen resultados positivos de la prueba para los componentes del SARS-CoV-2 (es decir, RT-PCR o pruebas de antígenos) seguido de seroconversión (es decir, positividad de IgM o IgG) para la mayoría de los pacientes, dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de los síntomas iniciales.⁸

Enfermedad hiperinflamatoria post-aguda

Una rara enfermedad inflamatoria multisistémica se ha observado tanto en niños como en adultos después de infección por SARS-CoV-2.^{1,2} Distinta de la inflamación temprana resultante de la replicación viral y muerte celular, la hiperinflamación puede ocurrir en sistemas de órganos distintos de los afectados durante COVID-19 y pueden comenzar después de la eliminación de la infección de SARS-CoV-2 por parte del huésped. La fisiopatología de esta enfermedad, denominada síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) y en adultos (MIS-A), se está investigando, pero probablemente refleje una respuesta inmune del huésped desregulada.^{1,2} MIS-C y MIS-A se manifiestan aproximadamente de 2 a 5 semanas después inicio de la infección por SARS-CoV-2.^{1,2}

Los pacientes pueden tener principalmente manifestaciones cardiovasculares y gastrointestinales, así como dermatológicas y mucocutáneas, similares a la que se da en la condición hiperinflamatoria de la enfermedad de Kawasaki.^{1,2} Las pruebas de laboratorio pueden revelar marcadores inflamatorios elevados (por ejemplo, niveles de ferritina y proteína C reactiva), coagulopatía (por ejemplo, dímero D) y aumento de marcadores cardíacos (por ejemplo, nivel de troponina).^{1,2} Los pacientes con MIS-C y MIS-A tienen casi universalmente anticuerpos positivos, pero muchos tienen resultados negativos de la prueba de RT-PCR para infección por SARS-CoV-2.^{1,2} La extensión de MIS-A

no ha sido tan bien caracterizada como la del MIS-C, probablemente porque los adultos a menudo tienen más comorbilidades y enfermedad por COVID-19 más grave en comparación con los niños.⁹ El curso de la enfermedad más complejo y prolongado hace difícil identificar la hiperinflamación como un proceso distinto de la infección aguda en los adultos.

Secuelas inflamatorias y virales tardías

Se han observado secuelas tardías en varias enfermedades infecciosas, incluidas la enfermedad de Lyme, la sífilis y el Ébola. Las etiologías de estas secuelas tardías no están del todo bien caracterizadas, pero pueden reflejar la participación de los órganos durante el período de la infección aguda, las manifestaciones de un estado hiperinflamatorio a largo plazo, el debilitamiento físico o las secuelas psicológicas después del curso de una enfermedad larga o difícil, o una actividad viral en curso asociada con un reservorio viral del huésped.

La comprensión de las secuelas tardías del SARS-CoV-2 aún es limitada, sobre todo porque los informes han sido series de casos seleccionadas sin ningún grupo de comparación. En un estudio, 87% de 143 pacientes previamente hospitalizados, tenían 1 o más síntomas persistentes (que incluyen astenia, disnea, dolor en las articulaciones y dolor de pecho), 60 días después de la fecha de inicio de síntomas del COVID-19.³ Estas secuelas tardías no parecen estar necesariamente limitadas a personas que requieran hospitalización. Sin embargo, hay muy disponibles datos muy limitados a nivel de la población sobre la extensión de las secuelas tardías.

Algunos informes han descrito secuelas tardías relacionadas con manifestaciones cardiovasculares, pulmonares, neurológicas y psicológicas.⁴ La etiología de estas secuelas tardías sigue siendo incierta.

El tercer período de enfermedad, en este marco propuesto, comprende las secuelas tardías de la infección por SARS-CoV-2, atribuibles a una respuesta inflamatoria o viral del huésped que ocurre aproximadamente 4 semanas después de la infección inicial, y continúa por un período aún no caracterizado en su duración. El interés en las secuelas tardías sigue aumentando a medida que continúan surgiendo numerosos informes que detallan la difícil situación de los pacientes caracterizados como “long haulers” (o “portadores prolongados”) del SARS-CoV-2. A momento, hay información limitada sobre la fisiopatología subyacente, la duración de la enfermedad o el pronóstico a largo plazo de las personas afectadas. Es posible que las secuelas tardías del COVID-19 representen múltiples síndromes resultantes de distintos procesos fisiopatológicos a lo largo del espectro de la enfermedad.

Importancia para la salud pública

Este marco propuesto se perfeccionará aún más con la acumulación de evidencia, especialmente con respecto a la fase hiperinflamatoria post-aguda y las secuelas tardías. Sin embargo, este marco puede proporcionar un enfoque útil para comprender el alcance de la morbilidad y mortalidad por la infección por SARS-CoV-2, y puede tener implicaciones importantes para la vigilancia de la salud pública, la investigación, los tratamientos futuros y la planificación de servicios de salud. El COVID-19 agudo es solo un subconjunto de la morbilidad y mortalidad atribuible a la enfermedad asociada al SARS-CoV-2. Hasta este momento, y con razón, la mayoría de los esfuerzos se han centrado en la prevención y el tratamiento de la enfermedad aguda. Sin embargo, las futuras intervenciones

médicas y sociales debe considerar el espectro completo de la enfermedad debida al SARS-CoV-2, cuyo costo y consecuencias se extienden más allá del diagnóstico y tratamiento inicial.

REFERENCIAS

1. Abrams JY, Godfred-Cato SE, Oster ME, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: a systematic review. *J Pediatr*. Published online August 5, 2020. doi:[10.1016/j.jpeds.2020.08.003](https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.08.003)
2. Morris SB, Schwartz NG, Patel P, et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 Infection—United Kingdom and United States, March–August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(40):1450–1456. doi:[10.15585/mmwr.mm6940e1](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6940e1)
3. Carfi A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. doi:[10.1001/jama.2020.12603](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603)
4. Del Rio C, Collins LF, Malani P. Long-term health consequences of COVID-19. *JAMA*. 2020;324(17):1723–1724. doi:[10.1001/jama.2020.19719](https://doi.org/10.1001/jama.2020.19719)
5. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324(8):782–793. doi:[10.1001/jama.2020.12839](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12839)
6. Buitrago-Garcia D, Egli-Gany D, Counotte MJ, et al. Occurrence and transmission potential of asymptomatic and presymptomatic SARS-CoV-2 infections: a living systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2020;17(9):e1003346. doi:[10.1371/journal.pmed.1003346](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003346)
7. Tenforde MW, Billig Rose E, Lindsell CJ, et al; CDC COVID-19 Response Team. Characteristics of adult outpatients and inpatients with COVID-19—11 academic medical centers, United States, March–May 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(26):841–846. doi:[10.15585/mmwr.mm6926e3](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6926e3)
8. Young BE, Ong SWX, Ng LFP, et al; Singapore 2019 Novel Coronavirus Outbreak Research team. Viral dynamics and immune correlates of COVID-19 disease severity. *Clin Infect Dis*. Published online August 28, 2020. doi:[10.1093/cid/ciaa1280](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1280)
9. Stokes EK, Zambrano LD, Anderson KN, et al. Coronavirus disease 2019 case surveillance—United States, January 22–May 30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(24):759–765. doi:[10.15585/mmwr.mm6924e2](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm6924e2) Figure.