

Una revisión del síndrome post-COVID persistente (PPCS)

Bryan Oronsky¹ · Christopher Larson¹ · Terese C. Hammond² · Arnold Oronsky³ · Santosh Kesari² · Michelle Lybeck¹ · Tony R. Reid¹

¹ EpicentRx Inc, La Jolla, 11099 North Torrey Pines Road, Suite 160, La Jolla, CA 92037, USA

² Providence St. John's Health Center, Santa Monica, CA, USA

³ InterWest Partners, Los Altos, CA, USA

Clinical Reviews in Allergy & Immunology, doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3, 28 de enero, 2021.

Resumen

El síndrome post-COVID persistente, también conocido como COVID largo o prolongado, es una entidad patológica, que involucra trastornos físicos persistentes, secuelas médicas y cognitivas después del COVID-19, incluida la inmunosupresión persistente, así como la fibrosis pulmonar, cardíaca, y vascular.

La fibrosis patológica de los órganos y los vasos conduce a un aumento de la mortalidad y a un empeoramiento grave de la calidad de vida. La inhibición del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), un inmunomodulador y un modulador de la fibrosis, puede atenuar las secuelas del COVID.

Los esfuerzos preclínicos y clínicos actuales se centran en los mecanismos y manifestaciones del COVID-19, y en sus períodos presintomáticos y prodrómicos; en comparación, el postdromo, que ocurre después del COVID-19, al que nos referimos como síndrome post-COVID persistente, ha recibido poca atención.

Los posibles efectos a largo plazo del síndrome post-COVID asumirán una importancia cada vez mayor a medida que un número creciente de pacientes tratados sean dados de alta de los hospitales, aplicando una carga para los sistemas de salud, las familias de los pacientes y la sociedad en general, para cuidar de estos pacientes supervivientes del COVID-19, médicamente devastados. Esta revisión explora los mecanismos subyacentes y las posibles manifestaciones del síndrome post-COVID persistente, y presenta un marco de estrategias para el diagnóstico y manejo de pacientes con sospecha o confirmación del síndrome post-COVID persistente.

Winston Churchill, el eminentemente aforista y primer ministro epigramático de Gran Bretaña de 1941 a 1945, una vez escribió: "Ahora bien, este no es el final. Ni siquiera es el principio del fin. Pero es, tal vez, el final del comienzo." La pandemia del SARS-CoV-2 es una historia de tres partes: prólogo o inicio, capítulos intermedios y epílogo o resolución, de la cual sólo el prólogo y algunos de los capítulos intermedios han sido escritos, que marcan el final del principio, pero también con suerte el principio del fin, cuando las medidas de contención y mitigación para limitar la propagación de la enfermedad finalmente comiencen a hacer efecto [1].

El supuesto es que el COVID-19 termina con la resolución de los síntomas y la prevención de la mortalidad. En consecuencia, el enfoque principal es (apropiadamente) el reconocimiento y el

tratamiento temprano. Los manejos terapéuticos se centran en la reanimación y tratamiento inmediato con antivirales, inmunomoduladores y terapias dirigidas a citocinas para amortiguar la respuesta inmune excesivamente exuberante, es decir, la "Tormenta de citocinas" [2] responsable del síndrome de disfunción multiorgánica (MODS, multi-organ dysfunction syndrome). Los pacientes clínicamente sintomáticos son la parte visible del iceberg metafórico del COVID-19; sin embargo, la evidencia anecdótica temprana de la morbilidad [3] y de la mortalidad [4] post-COVID, la parte sumergida del metafórico iceberg, sugiere una necesidad urgente y un enfoque en los cuidados posteriores, especialmente cuando se declara un aumento de los pacientes "recuperados" y dados de alta de las UCI.

Por analogía con el síndrome post-sepsis [5] y el síndrome post-UCI [6], entidades patológicas emergentes caracterizadas por un deterioro clínicamente significativo de la calidad de vida (QOL, quality of life) y un mayor riesgo de muerte indolente asociado con una constelación de efectos que persisten mucho después de la resolución de los síntomas infecciosos, hemos acuñado el término general "Síndrome post-COVID persistente" (PPCS) para describir el curso mórbido post-UCI de los supervivientes de COVID. También, por analogía con el síndrome post-sepsis, que ocurre en aproximadamente el 50% de los supervivientes de sepsis y ha sido etiquetado un "desastre de salud pública oculto" [7], estos efectos a largo plazo del PPCS pueden ocurrir en una escala suficiente para abrumar la capacidad asistencial existente. Si bien están bajo evaluación varias estrategias para optimizar el manejo del episodio agudo de COVID-19, se ha prestado poca atención al manejo y prevención adecuados de posibles secuelas de PPCS a largo plazo, que quizás estén relacionadas con la lejanía de los síntomas de la infección incidente y / o el enfoque actual en "una catástrofe clínica a la vez" y "lo primero es lo primero." Una posible hipótesis unificadora para dar cuenta de la enfermedad de larga duración, examinada con más detalle a continuación, es la sobreexpresión del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que conduce a un estado prolongado de inmunosupresión y fibrosis.

Este artículo trata brevemente (1) un posible mecanismo impulsado por el TGF- β del síndrome post-COVID persistente, (2) un resumen de las manifestaciones clínicas de PPCS y (3) estrategias potenciales para el diagnóstico y manejo del PPCS.

Mecanismos post- COVID

Después de un traumatismo, o una enfermedad infecciosa primaria grave, como el COVID-19, en el que predomina un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o SIRS, se produce un síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatorio (CARS, compensatory anti-inflammatory response syndrome) abrumador y de larga duración, que conduce a la inmunosupresión post- infecciosa / postraumática [8]. El propósito de la respuesta del CARS, reflejada en un espejo al SIRS, es amortiguar el estado proinflamatorio, prevenir la disfunción multiorgánica desadaptativa [9], y gobernar el retorno a la homeostasis o normalidad inmunológica [10].

Múltiples factores que interactúan y se oponen simultáneamente, están involucrados, orquestando un equilibrio fino de respuestas pro y antiinflamatorias, es decir, SIRS y CARS, que, en última instancia, determinan el resultado del COVID-19. Las respuestas inflamatorias excesivas son en función de (1) la exposición viral o inóculo, (2) la presencia / ausencia de comorbilidades, y (3) el estado de inmunocompetencia, y se caracterizan por la liberación excesiva de citocinas inflamatorias tales como interleucinas 1, 6, 8, 17 y 1 β , proteína-1 quimioatrayente de monocitos (MCP-1) y el factor de necrosis tisular α [11] colectivamente

conocidas como la "tormenta de citocinas" [12]. Sin control, este proceso da como resultado el desarrollo de injuria pulmonar aguda (ALI), síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), coagulopatía, hipotensión, hipoperfusión, insuficiencia orgánica (también conocida como Insuficiencia multiorgánica (MOF) o síndrome de disfunción multiorgánica (MODS)) y muerte, como se muestra en la **Fig. 1** [13].

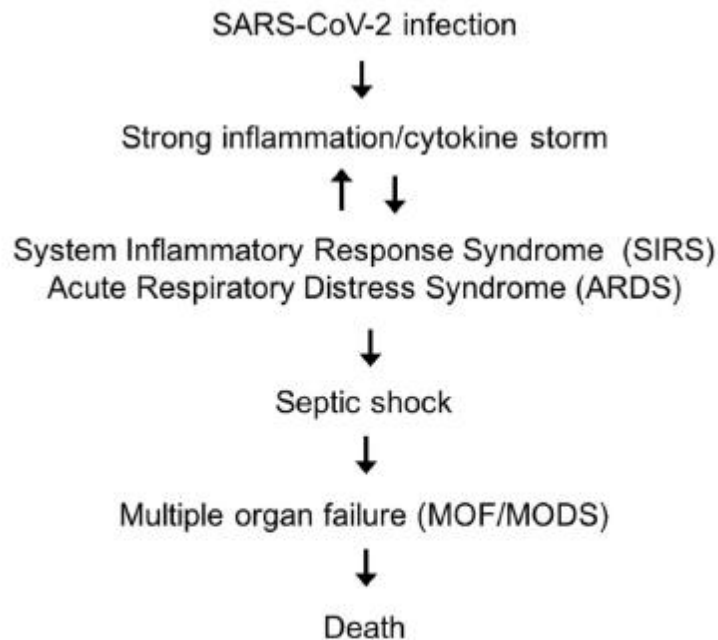


Fig. 1 The COVID-19 cascade leading to mortality

Si, por el contrario, la respuesta inflamatoria es reprimida demasiado, en la dirección de CARS, luego el paciente, habiendo logrado "capear" el estado hiperinflamatorio inicial de la tormenta de citoquinas y de la progresión al{ SDRA, pueden entrar en una etapa de inmunosupresión prolongada [14, 15] conocida como PICS, por Síndrome de Inflamación, Inmunosupresión y Catabolismo Persistentes, que se observa después de la sepsis y que es una de las causas hipotéticas del síndrome post-COVID persistente (PPCS), como se muestra en la **Fig.2**.

En apoyo de esta hipótesis, los pacientes post-sépticos son propensos a la reactivación de virus latentes [16] y múltiples fuentes de noticias han informado sobre la recaída o reactivación de l SARS-CoV-2 en pacientes con COVID-19 recuperados [17, 18].

Asimismo, al igual que en la sepsis, los pacientes con COVID-19 tienen riesgo de desarrollar infecciones secundarias bacterianas y fúngicas [19], destacando la inmunosupresión y desregulación presentes (**Fig. 3**).

Además de la pérdida de la competencia inmunológica, los pacientes con post-COVID también son vulnerables al desarrollo de fibrosis pulmonar [20], que se observa comúnmente en las imágenes de seguimiento de pacientes los recuperados y que es diferente de la fibrosis pulmonar intersticial (FPI) [21].

Sin embargo, el verdadero alcance de la fibrosis post-SDRA representa un problema no está bien definido, ya que la magnitud de la disnea, la fatiga y la debilidad parecen estar fuera de proporcional al grado de daño pulmonar en curso y al grado de deterioro del intercambio de gases (**Fig. 4**).

El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es una citocina multifuncional con efectos profibróticos, antiinflamatorios, e inmunosupresores, que está elevado durante y después de la sepsis, así como durante y después del COVID-19 [22], presumiblemente para contrarrestar la respuesta hiperinflamatoria. Los cambios histológicos de los pulmones de los pacientes con COVID-19 muestran proliferación de fibroblastos y fibrosis intersticial, sugerentes de la participación del TGF- β [23]. Por tanto, un potente inductor de fibrosis y de la inmunosupresión, la señalización de TGF- β , que está mediada por las proteínas Smad o MAP quinasas y Akt [24], potencialmente representa un objetivo atractivo para la intervención terapéutica.

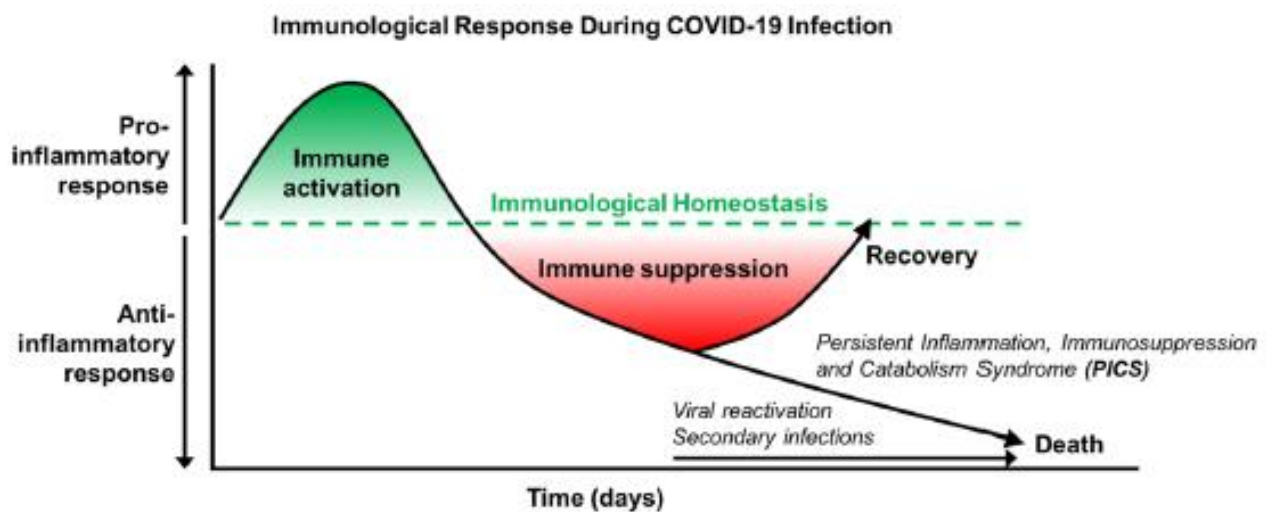


Fig.2 Respuesta inmunológica neta simplificada en COVID-19, por analogía con sepsis. Respuesta inmunológica en COVID-19 a lo largo del tiempo: inicialmente predomina la respuesta proinflamatoria. Las citoquinas antiinflamatorias se expresan para amortiguar la tormenta de citocinas. Con la inmunosupresión crónica, el síndrome de inflamación, inmunosupresión y catabolismo persistentes dominan (PICS). Las muertes tempranas, pueden ser causadas por una tormenta de citocinas, mientras que las muertes posteriores, que ocurren durante la fase antiinflamatoria, pueden ser causada por infecciones secundarias

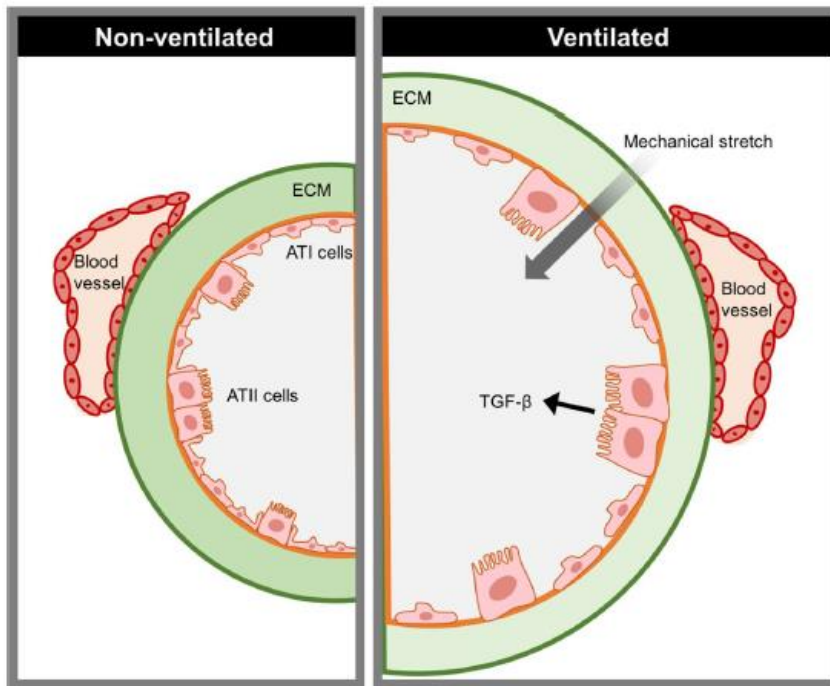


Fig.3 El estiramiento mecánico durante la ventilación, libera mediadores como el TGF-β, que conducen a la fibrosis. ECM: matriz extracelular; AT1 y AT2, neumocitos tipo 1 y 2; TGF-β: factor beta de crecimiento de transformante.

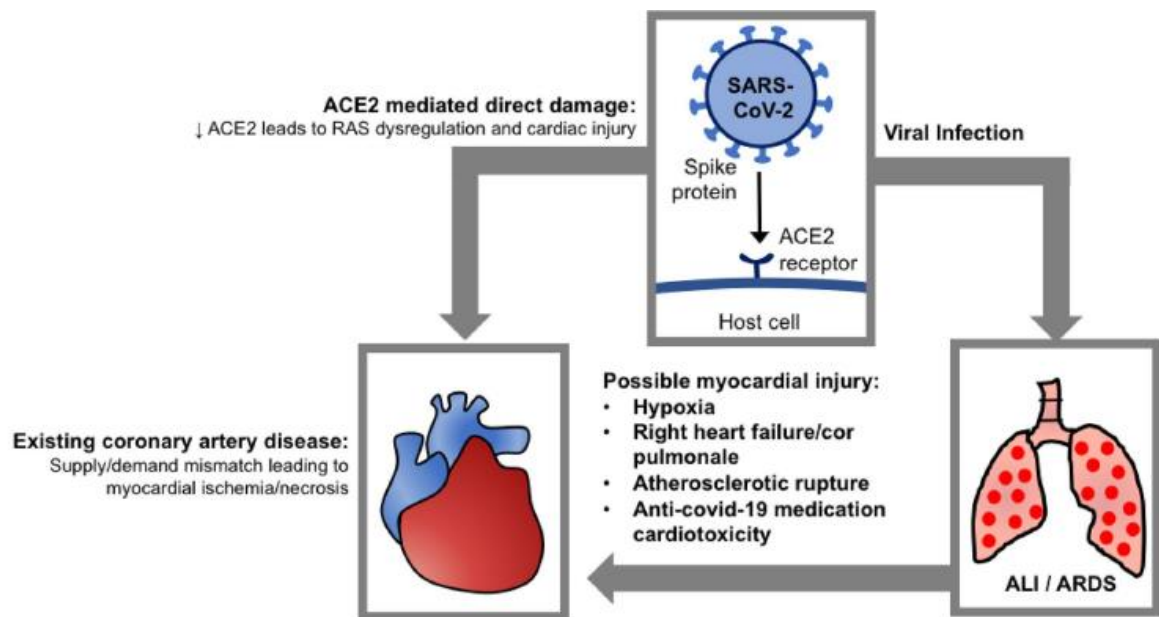


Fig. 4 Mecanismos potenciales de la lesión cardíaca inducida por COVID-19. ALI / SDRA: lesión pulmonar aguda / síndrome de dificultad respiratoria del adulto; RAS: sistema renina-angiotensina; ECA: enzima convertidora de angiotensina 2.

Manifestaciones post-COVID

Las secuelas post-COVID varían de un paciente a otro, y no se ha alcanzado un consenso sobre la caracterización de posibles síntomas [25]. En el momento de la publicación, no hay disponibles estudios clínicos a gran escala sobre las secuelas del COVID. En la **Tabla 1**, sugerimos un marco para ayudar a identificar y diagnosticar las manifestaciones post-COVID. Este marco incluye cuatro categorías de detección: (1) Investigaciones de laboratorio, (2) patología radiológica, (3) deterioro del estado funcional, y (4) parámetros subjetivos, como parámetros sintomáticos y de calidad de vida. A continuación, se exploran una selección de manifestaciones post-COVID.

1. Laboratory investigation

Confirmed active or past COVID-19 infection through throat swab RT-PCR and/or antibody testing*
Abnormal laboratory findings compared with baseline**

2. Radiologic pathology

Pulmonary pathology on CT/radiologic imaging compared with baseline**

3. Deterioration of functional status

Deterioration in functional status compared with baseline**

4. Subjective symptomatic and quality-of-life parameters

New or worsening symptoms longer than 2 weeks past baseline**

Duration of symptoms or re-emergence of symptoms longer than 2 weeks past baseline**

*Negative throat swab RT-PCR and/or antibody test does not conclusively rule out past or ongoing COVID-19 infection. **Baseline defined as timepoint prior to initial COVID-19 infection

Cuadro 1. Marco para ayudar en el screening y diagnóstico de las secuelas persistentes post-COVID.

Fibrosis y disfunción pulmonar

Si bien la mayoría de los casos de COVID-19 son leves o asintomáticos, aproximadamente del 5 al 8% de los pacientes infectados desarrollan el síndrome de dificultad respiratoria del adulto o SDRA, que se caracteriza por hipoxemia, infiltrados pulmonares bilaterales secundarios a edema de pulmón no cardiogénico y disminución de la distensibilidad pulmonar, que a menudo requiere de ventilación mecánica [26, 27]. La evolución patológica del SDRA se cree que implica 3 fases superpuestas: exudativa, proliferativa y fibrótica [28].

En la fase exudativa, se produce la liberación de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , TNF e IL-6, afluencia de neutrófilos y la ruptura de la barrera epitelial endotelial, lo que conduce a la inundación alveolar y a la dificultad respiratoria [29].

La fase exudativa es seguida por una fase fibroproliferativa, en la que los fibrocitos, fibroblastos y miofibroblastos se acumulan en el compartimento alveolar, lo que conduce a una deposición excesiva de componentes de la matriz, que incluyen fibronectina, colágeno I, y colágeno III [30]. Uno de los mecanismos que contribuyen al desarrollo de una respuesta fibroproliferativa en el SDRA es la ventilación mecánica, ya que las fuerzas de cizallamiento no solo inducen la secreción de Factor de Crecimiento Transformante β 1, sino también que activan la síntesis de colágeno e inhiben la producción de colagenasa [31].

Un subconjunto de sobrevivientes de SDRA y, por lo tanto, también, por extensión, los pacientes con COVID-19, progresan a la fibrosis pulmón, de la cual la dificultad para respirar inducida por el ejercicio y la tos seca crónica son los síntomas prominentes, y cuyo manejo es en gran medida de apoyo, consistiendo en el uso de oxígeno suplementario, rehabilitación pulmonar y vacunación contra *Streptococcus Pneumoniae* e Influenza [32]. Dos medicamentos aprobados por la FDA, nintedanib y pirfenidona, no son curativos, pero se ha demostrado que pueden ralentizar la progresión de la fibrosis pulmonar [33]. Estos pacientes, cuyo riesgo de mortalidad es elevado, pueden continuar presentando limitaciones de ejercicio y reducción de la calidad de vida hasta 5 años después del SDRA [34].

Fibrosis y disfunción cardíaca

Los pacientes con COVID-19 suelen presentar signos de lesión del miocardio que incluyen la insuficiencia cardíaca, la miocarditis y / o la exacerbación de una enfermedad cardiovascular existente, según lo determinado por los niveles elevados de troponina T (TnT) y de péptido natriurético cerebral (BNP) [35]. Los mecanismos potenciales de las lesiones incluyen los siguientes:

- aumento de la resistencia vascular pulmonar, con la consiguiente hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca derecha.
- sobreestimulación del sistema renina-angiotensina (RAS), que media los efectos deletéreos sobre el sistema cardiovascular, e incluye el hiperaldosteronismo secundario, que lleva a la hipopotasemia y a las arritmias cardíacas [36].
- rotura de la placa aterosclerótica a través de la acción de citoquinas proinflamatorias, precipitando el infarto, especialmente en el contexto de enfermedad de las arterias coronarias preexistente [37].
- Invasión viral de cardiomiocitos mediada por ACE-2, resultando en miocarditis.
- desajuste entre el suministro y la demanda de oxígeno del miocardio debido a la combinación de disminución del retorno venoso e hipoxemia severa debido al SDRA, que conduce a la isquemia / necrosis miocárdica.
- posible cardiotoxicidad de potenciales agentes anti-COVID, incluidos los macrólidos, como la azitromicina, asociada con un intervalo QT prolongado [38], cloroquina / hidroxiclороquina, que puede producir defectos en la conducción, tocilizumab, que aumenta niveles de colesterol [39], y lopinavir / ritonavir, ambos inhibidores de la proteasa que pueden prolongar los intervalos PR y QT y también inhibir la actividad de CYP3A4, que influyen en el metabolismo de otros medicamentos cardíacos, incluidas las estatinas [40].

El denominador común de la lesión miocárdica es un proceso de remodelación que incluye hipertrofia y fibrosis de la pared del ventrículo izquierdo, lo que lleva a una reducción de la contractilidad y a un deterioro de la función global [41], de los cuales TGF- β , como la principal citoquina profibrótica, es un jugador importante. Aunque tal vez sea demasiado temprano para predecir las consecuencias cardíacas a largo plazo del COVID-19, la extrapolación es posible con pacientes con SARS-CoV-1, dadas las similitudes genéticas entre el SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, que a los 12 años de seguimiento demostraron anomalías cardiovasculares en el 40% de los pacientes [42].

Fibrosis y disfunción neurológica

La infección por SARS-CoV-2 comúnmente conduce a síntomas típicos de una neumonía viral, incluyendo fiebre, tos, disnea y dolor de garganta, pero también, curiosamente, anosmia y disgeusia [43], lo que sugiere que el virus es neurotrópico. En una serie de casos retrospectiva de 214 pacientes en Wuhan, China, una alta incidencia de síntomas neurológicos fue vista. Setenta y ocho (36,4%) pacientes tenían enfermedades del sistema nervioso central (SNC) (24,8%), sistema nervioso periférico (SNP) (8,9%) o síntomas del músculo esquelético (10,7%). Los dos síntomas más comunes del SNC fueron mareos (16,8%) y dolor de cabeza (13,1%). También se informó la enfermedad cerebrovascular aguda, con ataxia, epilepsia y deterioro de la conciencia [44].

La fibrosis tisular es una respuesta común al daño en la mayoría órganos del cuerpo excepto el cerebro porque las células fibrogénicas están restringidas a nichos particulares [45]. Sin embargo, con la interrupción de la barrera hematoencefálica debido a una tormenta de citocinas, por ejemplo, o la lesión viral directa al tejido nervioso, se induce la formación de cicatrices.

Se observan con frecuencia secuelas neurológicas y psiquiátricas en los supervivientes de sepsis [46, 47]. Asimismo, también se han informado síntomas neuropsiquiátricos después de la infección por SARS-CoV-2 [48]. Estos síntomas incluyen depresión, ansiedad, y psicosis [49].

Dado que múltiples trastornos neurológicos, incluido el complejo de demencia asociado al SIDA, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la Enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), la esclerosis múltiple, la ansiedad, la depresión y la esquizofrenia [50] están vinculados a la desregulación de la señalización de la vía del TGF- β , esta citocina es un objetivo terapéutico potencial para los síntomas neuropsiquiátricos inducidos por COVID-19.

Coagulopatía asociada a COVID-19

Algunos pacientes con infección grave por COVID-19 desarrollan una coagulopatía tipo CID con activación fulminante de la coagulación y consumo de factores. Esta se caracteriza por retrasos en los tiempos de coagulación (PT y aPTT), plaquetas bajas y fibrinógeno disminuido (<1.0g / L) debido a su consumo. Las complicaciones tromboticas incluyen la embolia pulmonar y los accidentes cerebrovasculares, lo que sugiere la necesidad de la profilaxis farmacológica de la trombosis, especialmente en pacientes de la UCI [51].

Las "secuelas" tromboticas incluyen la posibilidad de recurrencia, el requerimiento de anticoagulación a largo plazo con warfarina o enoxaparina, que aumentan el riesgo de hemorragia, las deficiencias físicas por accidente vascular cerebral (ACV) [52], infarto de miocardio (IM) o embolia pulmonar, y las alteraciones del comportamiento y de las emociones.

Manejo

Las estrategias de manejo para el tratamiento de las secuelas post-COVID varían mucho según el perfil de síntomas y las necesidades de cada paciente individual. Las estrategias de manejo deben tener en cuenta los antecedentes médicos preexistentes (comorbilidades) y los equipos de atención deben realizar un seguimiento regular para cada paciente, hasta que los síntomas desaparezcan y durante algún tiempo después de eso. Un marco de recomendaciones generales para el manejo de pacientes con PPCS sospechado o confirmado se presenta en la

Tabla 2. A continuación, exploramos las potenciales estrategias de tratamiento para las manifestaciones específicas post-COVID.

Table 2 Recommendations for the management of patients with suspected or confirmed persistent post-COVID-19 syndrome (PPCS)

1. Physician examination of patient with mapping of current symptomatic status or medical concerns
2. Establish COVID-19 exposure status and potential disease history through oral history and possible clinical testing
3. Screen for possible non-COVID-19 co-morbidities or chronic medical conditions
4. Administer appropriate medical treatments for acute symptoms or established underlying chronic conditions
5. Educate patient in the possible manifestations of persistent post-COVID-19 also known as *long COVID-19* sequelae
6. Continue regular patient follow-up and encourage patient to seek medical care at onset of worsening symptoms

Por analogía con la sepsis, con un paralelismo con el SDRA inducido por COVID-19, la hiperinflamación de la infección por SARS-CoV-2 es seguida por un estado profibrótico y de parálisis inmunológica prolongado, que impulsa una mayor vulnerabilidad a infecciones secundarias y a la disfunción de órganos, incluso después de la llamada recuperación de la enfermedad (**Fig. 2**). Sobre esta base, las terapias inmunoduladoras aparentemente están justificadas, para prevenir o revertir el fenotipo antiinflamatorio, aunque muchas de estas terapias inmunoduladoras (por ejemplo, GM-CSF, inmunoglobulinas intravenosas combinadas (IVIG), IFN γ , interleucina-7, inhibidores de PD-L1 e IL-3) se han probado durante la sepsis, con resultados en su mayoría mixtos, posiblemente debido a las complejas fluctuaciones temporales de las citoquinas pro y antiinflamatorias en la misma [53].

Sin embargo, en el síndrome post-sepsis y, por extensión, en el PPCS, predomina el síndrome inflamación, inmunosupresión y catabolismo persistente o PICS, que se asemeja al fenotipo maligno, de ahí la justificación para investigar terapias inmunomoduladoras como los inhibidores de los puntos de control, inhibidores de TGF- β , factores de crecimiento hematopoyético, citocinas, y quimiocinas específicamente, en este entorno post-infeccioso, en lugar de durante la sepsis en curso per se, cuando la inflamación fluctúa dinámicamente. En particular, para el PPCS y para los síndromes post-sepsis / post-UCL, los inhibidores de TGF- β pueden ser prometedores, como agentes que neutralizan o revierten la supresión del sistema inmunológico, así como fibrosis.

Varios inhibidores de TGF- β son potencialmente reutilizables, y están en evaluación clínica para el tratamiento del cáncer. Estos incluyen Trabedersen (AP12009, Antisense Pharma), un oligonucleótido antisentido, Belagenpneumatucl-L (Lucanix, NovaRx), una vacuna TGF- β 2, celular, alogénica antisentido, monohidrato de galunisertib (LY2157299, Eli Lilly), un inhibidor de molécula pequeña de T β RI, vactosertib (EW-7197 o TEW-7197), un nuevo inhibidor de molécula pequeña de ALK5, que inhibe la señalización inducida por Smad / TGF β y TGF- β 1, fresolimumab (GC1008, Genzyme / Sanofi), un anticuerpo monoclonal completamente humano que bloquea el pan-TGF- β (TGF- β 1, TGF- β 2 y TGF- β 3), tasisulam (LY573636), un inhibidor de molécula pequeña de TGF- β y BETA PRIME (AdAPT-001, EpicentRx), un oncolítico replicante de adenovirus modificado que codifica el receptor TGF- β tipo II para atrapar o neutralizar al TGF- β [54]. La **Tabla 3** resume una serie de estos inhibidores clínicos de TGF- β .

El estándar de atención para muchos eventos agudos incluye no sólo tratamiento de la situación, sino que también mitiga el riesgo de complicaciones posteriores en escenarios donde los riesgos y las intervenciones apropiadas son ampliamente reconocidas.

Los ejemplos incluyen el tratamiento con terapia antiplaquetaria (como Aggrenox, que es aspirina con dipiridamol) después de un accidente cerebrovascular, la anticoagulación, que cada vez se usa más en forma de anticoagulantes orales directos (como rivaroxaban o apixaban) después de una cirugía ortopédica, y regímenes posteriores al infarto de miocardio que incluyen estatinas, agentes antiplaquetarios, inhibidores de la ECA y beta- bloqueantes. Si bien las complicaciones posteriores al SDRA han comenzado a ser reconocidas, la oleada de COVID-19 está lista para traer el PPCS y el síndrome post-SDRA a la vanguardia y ha abierto la cuestión de cómo se debe manejar cuando en la actualidad no hay un estándar de atención.

Table 3 Clinical studies of TGF- β inhibitors in cancer for potential repurposing in PPCS

Agents	Target	Phase
Trabedersen (AP12009)	TGF- β 2 mRNA	2b
Belagenpneumatucl-L (Lucanix)	TGF- β 2	3 (failed)
Fresolimumab (GC1008)	Pan TGF- β	2
Galunisertib (LY2157299)	T β RI	2
Tasisulam (LY573636)	TGF- β	2
BETA PRIME (AdAPT-001)	TGF- β 1 and 3	1

Conclusiones

A la vanguardia de la atención clínica para el COVID-19 agudo se encuentran múltiples pautas, recomendaciones y mejores prácticas que han sido promulgados y priorizados para la prevención y manejo; sin embargo, presumiblemente porque el enfoque está en la "lucha anti-COVID" inmediata y cotidiana en lugar de en un futuro potencial, actualmente no hay disponibles recomendaciones, para los cuidados post- infecciosos o durante la recuperación, y hay una notable escasez de información y de estrategias sobre cómo evaluar y manejar a los pacientes post-COVID.

El propósito de esta revisión es presentar el caso y crear conciencia (y la alarma) para el síndrome de post-COVID persistente (PPCS), un término general recién acuñado, por analogía con el síndrome post- sepsis / post-UCI que cubre un conjunto de síntomas heterogéneos para los cuales no existe ninguna prueba de laboratorio patognomónica, lo que lo hace fácil de pasar por alto o ignorar. Sin embargo, pasar por alto o ignorar al "iceberg" oculto de PPCS, que puede ser único o una versión del síndrome post- sepsis / post-UCI es posiblemente reemplazar o suplantar una epidemia con otra, como lo demuestra la marea creciente de discapacidades físicas y psicológicas que han sido descritas en pacientes post-COVID [55-57] y que tienen el potencial de volver a inundar un ya sobrecargado Sistema de Salud.

Sin embargo, la evidencia de una asociación causal entre el diagnóstico de COVID-19 y la morbilidad posterior es difícil de establecer, especialmente cuando las enfermedades crónicas y el síndrome post-COVID persistente (PPCS) pueden compartir factores de riesgo y

antecedentes, como la edad avanzada, la diabetes, el tabaquismo, la desnutrición u obesidad, la inmunosupresión y la hipertensión, que reflejan la amplia vulnerabilidad de estas patologías. Otros factores, que pueden aumentar el diagnóstico y las dificultades de manejo incluyen:

- la separación temporal entre los síntomas agudos y los crónicos.
- la falta de conocimiento de la patología post-COVID y post-UCI, lo que puede resultar en una falla para "conectar los puntos" con respecto a los signos y síntomas multisistémicos.
- la pregunta del huevo y la gallina sobre si en qué medida la enfermedad crítica por sí misma es responsable y está relacionada causalmente con una enfermedad prolongada post-COVID, o si en qué medida las comorbilidades preexistentes y las trayectorias clínicas pre-COVID influyen en la carga del COVID y son responsables de empujar a los pacientes frágiles, con baja resiliencia, a pasar un punto de inflexión.

Por último, probablemente no sea realista esperar un "tratamiento mágico" para el PPCS, que "revierta" por completo los síntomas; sin embargo, dado que el problema central para el PPCS es potencialmente la paresia inmunitaria y, por tanto, la susceptibilidad a infecciones secundarias, así como la remodelación fibrótica en los pulmones, el corazón y el cerebro que se desarrolla como resultado final de un proceso inflamatorio crónico, la terapia inmunomoduladora posterior, y en particular la inhibición del TGF- β , se encuentran en la intersección entre la inflamación, la inmunosupresión, y la fibrosis, y pueden servir como un eje mecánico vincular entre la inmunoparálisis post-infecciosa con la fibrosis, para facilitar el diseño de nuevas estrategias focalizadas para la prevención de estas devastadoras secuelas de COVID-19.

Uno de los primeros gritos de guerra estadounidenses fue: "¡Vienen los casacas rojas!" El más reciente puede ser "viene el re-COVID" debido a la recurrencia estacional del SARS-CoV-2 y junto con él, según la premisa de esta revisión, el síndrome post-COVID persistente.

Referencias

1. Milne GJ, Xie S (2020) The effectiveness of social distancing in mitigating COVID-19 spread: a modelling analysis. medRxiv. 03.20.20040055
2. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY et al (2020) Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. Clin Rheumatol
3. <https://nypost.com/2020/03/13/coronavirus-survivors-may-suffer-from-reduced-lung-function/>
4. Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G (2020) Real estimates of mortality following COVID-19 infection [published online ahead of print, 2020 Mar 12]. Lancet Infect Dis S1473–3099(20)30195-X
5. Mostel Z, Perl A, Marck M et al (2019) Post-sepsis syndrome – an evolving entity that afflicts survivors of sepsis. Mol Med 26(1):6. Published 31 Dec 2019
6. Stam HJ, Stucki G, Bickenbach J (2020) Covid-19 and post intensive care syndrome: a call for action. J Rehabil Med Apr 15;52(4):jrm 00044

7. Angus DC (2010) The lingering consequences of sepsis: a hidden public health disaster? *JAMA* Oct 27;304(16):1833-4
8. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D (2013) Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol* 13:862–874
9. Bone RC (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 24:1125–1128
10. Sugimoto MA, Sousa LP, Pinho V, Perretti M, Teixeira MM (2016) Resolution of inflammation: what controls its onset?. *Front Immunol* 7:160. Published 2016 Apr 26
11. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, Bozza MT, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT (2007) Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care* 11(2):R49
12. Delano MJ, Ward PA (2016) The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev* 274(1):330–353
13. Kell DB, Pretorius E (2018) To what extent are the terminal stages of sepsis, septic shock, systemic inflammatory response syndrome, and multiple organ dysfunction syndrome actually driven by a prion/amyloid form of fibrin?. *Semin Thromb Hemost* 44(3):224–238
14. Biradar V, Moran JL (2011) SIRS, Sepsis and Multiorgan Failure. In: Fitzridge R, Thompson M, editors. *Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press 17. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534275/>
15. Hamers L, Kox M, Pickkers P (2015) Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anesthesiol* Apr;81(4):426-39. Epub 2014 May 30
16. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D et al (2014) Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One* 9(2):e98819. Published 11 Jun 2014
17. <https://www.npr.org/sections/coronavirus-live-updates/2020/04/17/836747242/in-south-korea-a-growing-number-of-covid-19-patients-test-positive-after-recover>
18. <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-south-korea/south-korea-reports-more-recovered-coronavirus-patients-testing-positive-again-idUSKCN21V0JQ>
19. Xu K1, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, Li J et al (2020) [Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience]. [Article in Chinese] *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* Feb 21;49(1):0
20. Shi H, Han X, Jiang N et al (2020) Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis* 20(4):425–434
21. Hosseiny M, Kooraki S, Gholamrezanezhad A, Reddy S, Myers L (2020) Radiology Perspective of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): Lessons From Severe Acute Respiratory Syndrome and Middle East Respiratory Syndrome. *AJR Am J Roentgenol* Feb 28:1-5

22. Russell B, Moss C, George G et al (2020) Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. *Ecancer Med Sci* 14:1022. Published 27 Mar 2020
23. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY (2020) Pulmonary pathology of early-phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *J Thorac Oncol* S1556–0864(20)30132–5
24. Russell B, Moss C, George G et al (2020) Associations between immune-suppressive and stimulating drugs and novel COVID-19—a systematic review of current evidence. *Ecancer Med Sci* 14:1022. Published 27 Mar 2020
25. NIHR (2020) Living with covid-19. A dynamic review of the evidence around ongoing covid-19 symptoms (often called long covid). <https://evidence.nihr.ac.uk/theme/dreview/living-with-covid-19>
26. <https://www.uptodate.com/contents/coronavirus-disease-2019-covid-19-critical-care-issues>
27. Matuschak GM, Lechner AJ (2010) Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: pathophysiology and treatment. *Mo Med* 107(4):252–258
28. Walkey AJ, Summer R, Ho V, Alkana P (2012) Acute respiratory distress syndrome: epidemiology and management approaches. *Clin Epidemiol* 4:159–169
29. Williams AE, Chambers RC (2014) The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS?. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 306(3):L217–L230
30. Burnham EL, Janssen WJ, Riches DW, Moss M, Downey GP (2014) The fibroproliferative response in acute respiratory distress syndrome: mechanisms and clinical significance. *Eur Respir J* 43(1):276–285
31. Kouzbari K, Hossan MR, Arrizabalaga JH et al (2019) Oscillatory shear potentiates latent TGF- β 1 activation more than steady shear as demonstrated by a novel force generator. *Sci Rep* 9, 6065
32. Johannson K, Collard HR (2013) Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a proposal. *Curr Respir Care Rep* 2(4):<https://doi.org/10.1007/s13665-013-0065-x>
33. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Muller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schunemann HJ (2011) ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 183(6):788
34. Herridge MS, Tansey CM, Matte A, Tomlinson G, Diaz-Granados N, Cooper A et al (2011) Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 364(14):1293–1304
35. Bansal M (2020) Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 14(3):247250

36. Vaidya A, Dluhy R (2000) Hyperaldosteronism. [Updated 2016 Oct 19]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279065/>
37. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S et al (2020) Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. JAMA ([Internet]. Available from:): 1–7
38. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, Liu X, Zhao L, Dong E, Song C, Zhan S, Lu R, Li H, Tan W, Liu D (2020) In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Clin Infect Dis
39. Soubrier M, Pei J, Durand F, Gullestad L, John A (2017) Concomitant Use of Statins in Tocilizumab-Treated Patients with Rheumatoid Arthritis: A Post Hoc Analysis. Rheumatol Ther Jun;4(1):133-149
40. Tan W, Aboulhosn J (2020) The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease [published online ahead of print, 2020 Mar 28]. Int J Cardiol S0167–5273(20)31593-X
41. Biernacka A, Frangogiannis NG (2011) Aging and Cardiac Fibrosis. Aging Dis 2(2):158–173
42. Wu Q, Zhou L, Sun X (2017) Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. Sci Rep 7:9110
43. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F et al (2020) Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. Clin Infect Dis. [epub ahead of print]
44. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, Chang J, Hong C, Zhou Y, Wang D, Miao X, Li Y, Hu B (2020) Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. JAMA Neurol
45. Fernandez-Klett F, Priller J (2014) The fibrotic scar in neurological disorders. Brain Pathol 24(4):404-13
46. Gawlytta R, Niemeyer H, Bottche M, Scherag A, Knaevelsrud C, Rosendahl J (2017) Internet-based cognitive-behavioural writing therapy for reducing post-traumatic stress after intensive care for sepsis in patients and their spouses (REPAIR): study protocol for a randomised-controlled trial. BMJ Open 7(2):e014363
47. Annane D, Sharshar T (2015) Cognitive decline after sepsis. Lancet Respir Med 3(1):61–9
48. Wu, Yeshun, Xu X, Chen Z, Duan J, Hashimoto K, Yang L, Liu C, Yang C (2020) Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. Brain. Behav. Immun. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
49. Troyer EA, Kohn JN, Hong S (2020) Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms [published online ahead of print, 2020 Apr 13]. Brain Behav Immun S0889–1591(20)30489-X

50. Kashima R, Akiko Hata A (2018) The role of TGF- β superfamily signaling in neurological disorders. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica* 50(1):106–120
51. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al (2020) Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Thromb Res* S0049–3848(20)30120–1
52. Mao L, Wang M, Chen S, He O, Chang J et al (2020) Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study. *medRxiv* 02.22.20026500
53. Horiguchi H, Loftus TJ, Hawkins RB et al (2018) Innate immunity in the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome and its implications for therapy. *Front Immunol* 9:595. Published 4 Apr 2018
54. Parichatikanond W, Luangmonkong T, Mangmool S, Kurose H (2020) Therapeutic targets for the treatment of cardiac fibrosis and cancer: focusing on TGF- β signaling. *Front Cardiovasc Med* 7:34. Published 10 Mar 2020
55. Allahwala UK, Denniss AR, Zaman S, Bhindi R (2020) Cardiovascular disease in the post-COVID-19 era – the impending tsunami? [published online ahead of print, 2020 Apr 16]. *Heart Lung Circ*
56. Das N (2020) Psychiatrist in post-COVID-19 era - Are we prepared? [published online ahead of print, 2020 Apr 7]. *Asian J Psychiatr* 51:102082
57. McInnes IB (2020) COVID-19 and rheumatology: first steps towards a different future? *Annals Rheumatic Diseases* 79:551-552