

COVID persistente en niños, un nuevo reto para los pediatras

Margarita Monge Zamorano*, María Cleofé Ferrández Gomáriz**

*Pediatra, Centro de Salud de Tacoronte, **Pediatra, Grupo de Trabajo de Sueño de la SEPEAP

Resumen

El *COVID persistente* es un nuevo síndrome, descrito inicialmente en Italia en pacientes adultos que continuaban con síntomas y signos persistentes tras padecer COVID-19 agudo.

Se estima que alrededor del 10% de los niños con prueba positiva para COVID, tendrán síntomas pasadas entre 4 y 12 semanas.

Los síntomas de COVID persistente son muy variados y pueden cambiar con el tiempo. Los más frecuentes son fatiga, dificultad para pensar o concentrarse, tos, dificultad para respirar, dolores ósteomusculares, dolor torácico o abdominal, cambios de humor, cefalea, fiebre y palpitaciones.

Los pacientes con síntomas persistentes pueden necesitar atención adicional.

Se ha observado un importante aumento relativo, a corto plazo, en el uso de las consultas de atención primaria en los niños, especialmente durante el primer mes tras una prueba SARS-CoV-2 positiva.

La consulta con el pediatra es muy importante para monitorizar la resolución de los síntomas de COVID-19, por lo que todos los pacientes deberían pasar al menos una visita de seguimiento.

Los pediatras debemos conocer este nuevo síndrome para poder diagnosticarlo.

Palabras clave: COVID persistente, COVID prolongado, SARS-CoV-2, niños

Long COVID in children, a new challenge for pediatricians

Summary

Long COVID is a new syndrome. It was initially described in Italy, in adults, to diagnose patients with signs and symptoms that continue or develop after acute COVID-19. It is estimated that around 10% children testing positive for COVID-19 have ongoing symptoms at 4-12 weeks.

Symptoms of *Long Covid* are wide ranging and can fluctuate and change over time.

Prevalent symptoms are fatigue, difficulty thinking or concentrating, cough, trouble breathing, joint or muscle pain, chest or stomach pain, mood changes, headache, fever, and heart palpitations.

Patients with ongoing symptoms may require additional support.

An important short term relative increase in primary care use was observed for children during the first month after a positive SARS-CoV-2 test.

Pediatric visits are critical to monitor resolution of COVID-19 symptoms. All patients who test positive for a SARS-CoV-2 infection should have at least one follow-up visit.

Pediatricians must know this new syndrome, *Persistent COVID*, to be able to diagnose it.

Key words: Long-COVID, Persistent COVID-19, SARS-CoV-2, post-acute COVID-19 syndrome, children.

La observación de que pacientes que se habían recuperado de COVID, presentaban síntomas p, sin otras causas que lo justificaran, ha hecho necesario aplicar nuevos términos: "síndrome post-COVID", "COVID prolonga-

do", "Long COVID" o *COVID persistente*. Con el tiempo, hemos aprendido que la ausencia de virus SARS-CoV-2 después de la infección, no significa siempre una recuperación completa.

El nuevo síndrome, *COVID persistente*, es una entidad cada vez más reconocida, aunque no bien consolidada todavía, que incluye pacientes que se infectaron con SARS-CoV-2 de forma leve o grave, o incluso asintomática, en los que aparecen, se mantienen, o reaparecen algunos síntomas tiempo después de pasada la infección. A veces es difícil de diferenciar de las secuelas post-COVID que se presentan en enfermos graves y que pueden atribuirse a lesiones residuales (fibrosis pulmonar, miocarditis...)

En Agosto de 2020, el grupo de Carfi¹ de *La Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli* de Roma, alertó sobre la presencia de pacientes que tenían algún síntoma tras 60 días de haber pasado la enfermedad. El porcentaje era muy elevado (87,4 %) y todos habían sido ingresados y dados de alta por COVID-19. Los síntomas más frecuentes eran fatiga, disnea, dolor articular y dolor torácico. Esta serie, aunque pequeña y referida exclusivamente, a pacientes adultos que requirieron ingreso hospitalario, fue muy importante por ser de las primeras que transmitió su hallazgo a la comunidad científica, sembrando la preocupación sobre la persistencia de algunos síntomas, en pacientes teóricamente curados.

En el último año se han publicado múltiples artículos, sobre todo en población adulta y en distintos países, encontrando datos similares. Así, en el meta-análisis realizado por López León et al.² se describen 55 posibles efectos a largo plazo, con posterioridad a la infección

por SARS-CoV-2, siendo las cinco manifestaciones más comunes la fatiga (58 %), la cefalea (44 %), el trastorno de atención (27 %), la pérdida de cabello (25 %) y la disnea (24 %). El 80 % de los pacientes incluidos en los distintos estudios presentaba algún síntoma entre los 14 y los 110 días posteriores. De todos los síntomas, la fatiga parece ser el más prevalente y parece no estar necesariamente en relación con la gravedad que mostró la infección durante la fase aguda³.

Como el término *COVID persistente* es muy nuevo, existe una gran variabilidad en los criterios definitorios empleados en las distintas series publicadas. La definición consensuada por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), el *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN) y el *Royal College of General Practitioners* (RCGP) ha establecido el síndrome *COVID persistente* como aquel en el que los síntomas continúan durante más de 12 semanas, pudiéndose considerar antes, siempre y cuando se descarten otras causas subyacentes⁴ (figura 1).

La afectación de estos pacientes, en relación con su vida diaria, es muy variable, e incluso puede ser tan importante que les imposibilite para realizar sus actividades previas. Así desde julio de 2021 se ha reconocido como causa de discapacidad en USA⁵ y recientemente también en España⁶.

Según la OMS⁷, y con los datos disponibles, se calcula que entre el 10% y el 20% de la pobla-

Figura 1.- Definición según la duración de los síntomas



ción adulta presenta algún síntoma a medio y largo plazo después de pasar la enfermedad, aunque la mayoría se recupera por completo.

En España, hace unos meses se ha publicado una "Guía para la atención al paciente con COVID persistente" coordinada por la *Sociedad de Médicos Generales y de Familia SEMG* y el Colectivo de Pacientes @longcovidACTS⁸. En ella los autores reconocen que existen múltiples preguntas pendientes de resolución como la causa última que genera este cuadro a largo plazo; si existe algún biomarcador específico que se pueda utilizar en la clínica; si existe alguna forma de predecir qué paciente lo va a desarrollar y quién no; el número total de casos, especialmente en niños; o por qué las mujeres se afectan más que los hombres.

Con respecto al mecanismo fisiopatológico que lo puede generar, se debaten diferentes posibilidades como son la permanencia del virus, una respuesta inmune errónea o los fenómenos auto-inmunitarios secundarios a la infección.

La posibilidad de que el síndrome *COVID persistente* se deba a una desregulación del sistema inmune toma cada vez más fuerza, ya que se presenta con una sintomatología inespecífica, y es sospechosamente similar a la encefalomielitis miálgica/encefalomielitis crónica inducida por infección, que tiene una etiología autoinmune (demostrada por títulos altos de autoanticuerpos contra receptores autonómicos, como los receptores beta-adrenérgicos y muscarínicos)⁹. De otra parte, se ha comprobado que el 30,7 % de los pacientes recuperados de COVID-19 cumplían los criterios del American College of Rheumatology para la fibromialgia, y a diferencia de lo habitual, había un gran porcentaje de varones (43,4 %) ¹⁰.

Además, estudios realizados en ratones en el Departamento de Inmunología de la Universidad de Yale, USA, por Wang et al., indican que los autoanticuerpos aumentan en los enfermos de COVID-19¹¹. Así, por ejemplo, entre los múltiples auto-anticuerpos que detectaron, están los anticuerpos contra el receptor de orexina HCRTR2 que, ex vivo, podrían inhibir la señalización de la orexina, que tiene un papel importante en la regulación de la vigilia y del apetito, y que podría ser responsable de las alteraciones del sueño y la anorexia que se presentan con frecuencia en estos pacientes.

Existen pocas publicaciones sobre *COVID persistente* en niños, con una gran variabilidad de resultados, probablemente, por la heterogeneidad de los estudios. Así, en el realizado en Gran Bretaña¹², encontraron algún síntoma persistente después de 12 semanas tras la infección en el 7,4% de los niños de entre 2 y 11 años y en el 8,2% entre 12 y 16 años. Por el contrario, en el estudio realizado en Melbourne por SAYS et al¹³, encontraron que todos los niños no graves se habían recuperado a los 6 meses y ninguno presentaba síntomas. En esta muestra los niños eran mayoritariamente pacientes con COVID leve o asintomático y solo el 5% con COVID grave.

En un reciente artículo publicado por Buon-senso et al.¹⁴, de *La Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli* de Roma, comprobaron que algunos niños que habían pasado COVID, incluso asintomáticos, presentaban síntomas entre 60 y 120 días después. Después de 60 días, el 18% tenía insomnio, el 14,7% síntomas respiratorios, el 12,4% congestión nasal, el 10,1% dolor muscular, el 6,9% dolor articular y el 10,1% dificultad de concentración. Pasados 120 días el 27% presentaba al menos un síntoma. Este hallazgo confirmaba la existencia de *COVID persistente* no sólo en adultos, sino también en niños sospechada ya por Ludvigsson¹⁵, del Instituto Karolinska en Suecia, quien había publicado una serie de sólo cinco niños suecos (4 de ellos niñas, que no ingresaron en fase aguda, aunque uno ingresó posteriormente por una miocarditis) donde todos presentaron síntomas como agotamiento, taquicardia, cefalea, o dolor muscular pasados entre 2 y 6 meses. Aunque es una serie muy corta, es muy importante porque dio la voz de alarma de que, a pesar de que la enfermedad COVID fuese, en general, más benévola en los niños, estos podían presentar *COVID persistente*, de forma similar a lo que ocurría en los adultos. El límite de más de dos meses (60 días), se estableció siguiendo la pauta propuesta por Carfi et al.¹ para adultos, en los que ya se había reconocido esta nueva entidad: *COVID persistente* o *Long COVID*.

En relación con la necesidad de atención que estos niños requieren, el estudio realizado en Noruega por Magnuson et al¹⁶, muestra que existe un incremento del uso de las consultas de Atención Primaria que es dependiente de la edad, y que durante las cuatro primeras semanas es muy importante (339 % para las edades de uno a cinco años, 471 % para las

de 6 a 15 años, 401 % para las de 16 a 19 años). Este aumento se fue normalizando con el tiempo hasta hacerse igual al previo. Este estudio incluyó a todos los residentes de Noruega de 1 a 19 años a los que se había hecho una PCR, con resultado positivo o negativo (706.855 participantes), excluyendo a los que habían requerido ingreso hospitalario. El seguimiento fue de 6 meses y no se apreció aumento del uso de los servicios en Atención Especializada (figura 2).

Igualmente en adultos, en el amplio estudio nacional realizado también en Noruega por Skyrud et al.¹⁷, se observó que incluso en los pacientes con COVID leve, se generaba una necesidad elevada de consultas en Atención Primaria (aunque menor que en los graves), que desaparecía de dos a tres meses después. Los autores alertan de la carga asistencial que esto puede suponer. Tampoco en adultos se encontró un aumento en las consultas en Atención Especializada en los casos leves, aunque sí en los graves.

En España, ante el aumento de casos, se han creado algunas Unidades monográficas para adultos como la del Unidad de COVID persistente del *Hospital Germans Trias i Pujol* de Barcelona, que funciona desde junio de 2020, y está formada por un equipo de especialistas de diversas disciplinas médicas como las enfermedades infecciosas, cardiología, neurología, psicología, dietética y nutrición, neumología, rehabilitación,

radiología o reumatología¹⁸.

En lo relativo a los niños, teniendo en cuenta la gran cantidad de infectados con COVID en nuestro país, de los que la mitad han sido asintomáticos y, probablemente, en muchos de ellos se desconoce que lo han pasado, habrá que tener un alto índice de sospecha y conocer bien la sintomatología del *COVID persistente*, para poder diagnosticarlo.

La Guía Healthy Children.org de la AAP¹⁹ refiere como síntomas más frecuentes los expuestos en la figura 3. Los síntomas pueden ser los mismos o distintos que en la fase aguda, o incluso aparecer en niños que fueron asintomáticos.

Por otra parte, como la gravedad de la fase aguda, no necesariamente predice síntomas posteriores o continuos, la AAP²⁰ recomienda que todos los niños incluso los asintomáticos pasen una consulta de seguimiento antes de reanudar su actividad física. Se recomienda una visita presencial en los casos moderados (>4 días de fiebre >100.4°F/38°C; >1 semana de mialgia, escalofríos o letargo) y graves por el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular posterior. Cuando la enfermedad es leve o asintomática el seguimiento podrá hacerse telemático (figura 4).

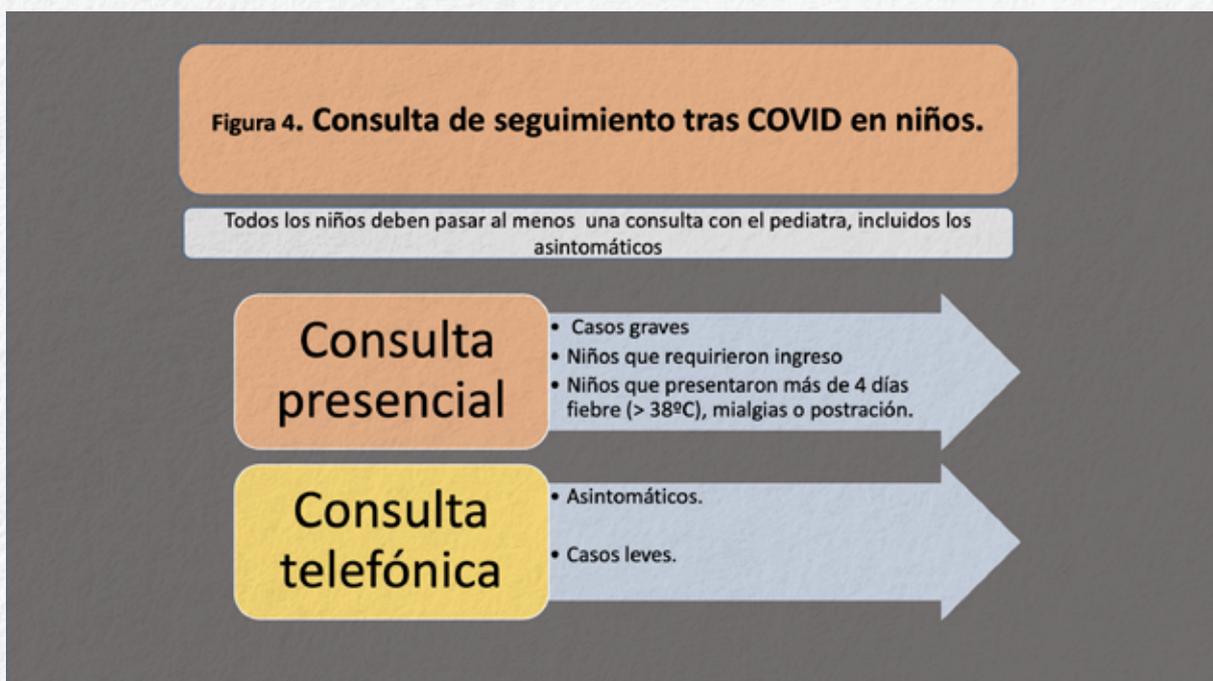
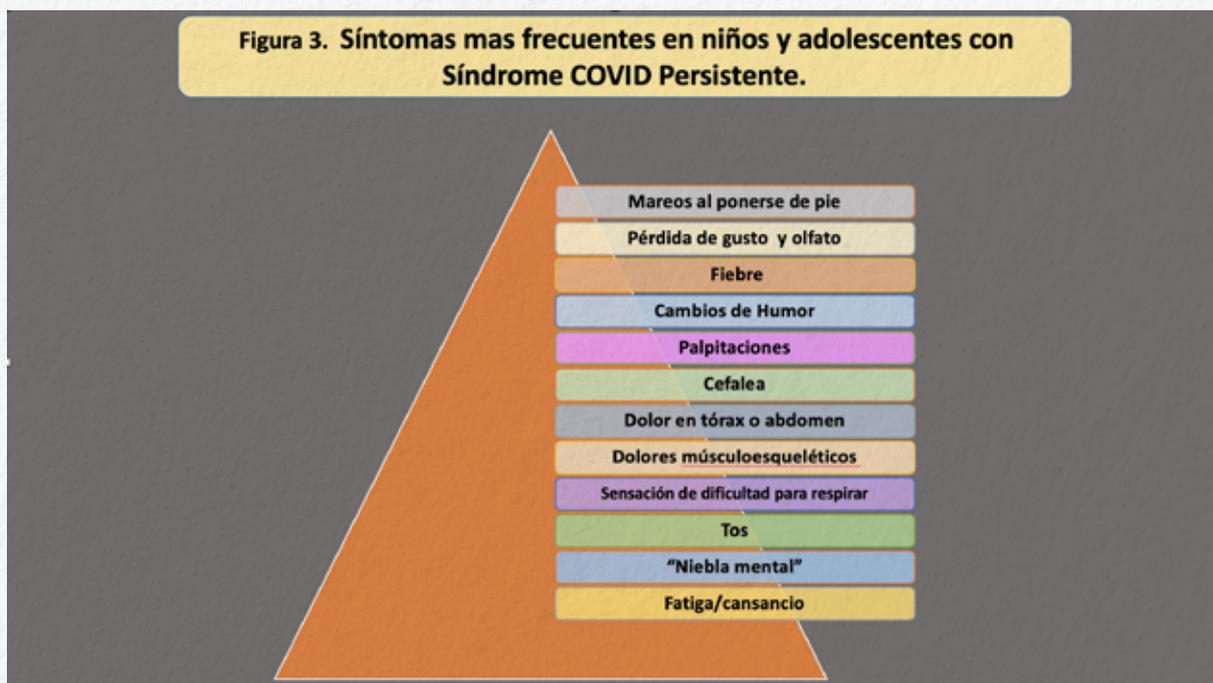
En España, la AEPap estima que al menos el 10% de los niños contagiados van a presen-



tar un *COVID persistente* y recuerda que no están aprobados para su tratamiento ni los antivirales, ni los anticuerpos monoclonales, ni el monteleukast ni los corticoides ni la ivermectina⁸. Y tampoco los tratamientos destinados a sustituir déficits nutricionales como ácidos omega 3, vitamina D o vitamina B12.

La *Sociedad Catalana de Pediatría* ha elaborado también una guía para el manejo de estos niños con *COVID persistente* donde se detallan pautas para los pediatras, para

los pacientes, e incluso un modelo de carta para remitir a las escuelas²¹. La definición es la utilizada en la guía NICE “definimos al paciente pediátrico con COVID-19 persistente como el menor de 18 años diagnosticado de COVID-19 (con o sin confirmación microbiológica) que, a las 12 semanas de infección, sigue presentando síntomas, sin recuperar su estado de salud previo”. Los síntomas, que incluyen hasta 200, vienen esquematizados por órganos y aparatos. En cuanto al seguimiento, se recomienda realizar un seguimiento hasta pasados 6 meses sin sín-



tomas. Y también hacer revisiones mensuales a los uno, dos y tres meses alternando visitas virtuales y presenciales (figura 5).

En relación a la vacunación frente a COVID-19 en niños, es previsible que, al disminuir la gravedad de la enfermedad en vacunados, disminuya el número de pacientes con secuelas de COVID y también el número de niños con *COVID persistente*, aunque hay que esperar todavía los resultados²². No obstante, queda el grupo de menores de 5 años, para los que no está autorizada todavía la vacuna.

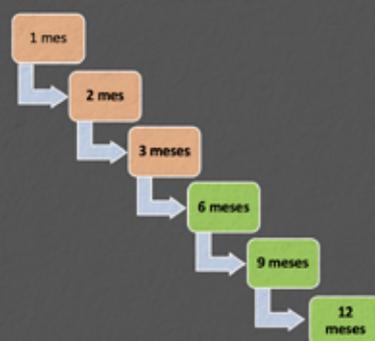
Los pediatras debemos prepararnos para atender adecuadamente a algunos niños con secuelas de COVID en las consultas de los hospitales, que presumiblemente serán pocos, y con *COVID persistente* en las consultas de Atención Primaria, que puede ser un número elevado durante los próximos meses.

Bibliografía

1. 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; 11;324,6:603-605.
2. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. Más de 50 efectos a largo plazo de COVID-19: una revisión sistemática y metanálisis. *Sci Rep*. 2021; 11,1: 16144.
3. 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 9;15,11:e0240784.
4. NHS England. National guidance for post-COVID syndrome assessment clinics, 2020. Disponible en: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/11/C1248-national-guidance-post-covid-syndrome-assessment-clinics-v2.pdf> Último acceso 5/2/2022
5. Guidance on “Long COVID” as a Disability Under the ADA, Section 504, and Section 1557. U. S Department of Health Human Services Office for Civil Rights and U.S Department of Justice. Accesible en <https://www.hhs.gov/civil-rights/for-providers/civil-rights-covid19/guidance-long-covid-disability/index.html> Último acceso 31/01/2022
6. Covid persistente, Covid crónico o Long Covid. En Procedimientos de Actuación para los Servicios de Prevención de Riesgos Laborales frente a la exposición al SARS-CoV-2. Ministerio de Sanidad y Consumo (1-02-2022). Accesible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/Proteccion_Trabajadores_SARS-CoV-2.pdf Último acceso 20-02-2022
7. OMS. Enfermedad por coronavirus (COVID-19): afección posterior a la COVID-19. Organización Mundial de la Salud. Preguntas y respuestas Accesible en: [https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition#:~:text=La%20afecci%C3%B3n%20posterior%20a%20la%20COVID%2D19%20se%20define%20como,duran%20al%20menos%20dos%20meses.](https://www.who.int/es/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition#:~:text=La%20afecci%C3%B3n%20posterior%20a%20la%20COVID%2D19%20se%20define%20como,duran%20al%20menos%20dos%20meses.) Último acceso: 20-02-2022
8. Guía para la atención al paciente con Covid persistente. Sociedad de Médicos generales y de Familia SEMG y el Colectivo de Pacientes @long-

Figura 5. Seguimiento de los niños y adolescentes con COVID. Sociedad Catalana de Pediatria.

Todos los niños deben ser seguidos por el pediatra al menos hasta 6 meses sin síntomas, incluidos los asintomáticos.



Se pueden alternar consultas presenciales y telefónicas

Cada 3 meses, hasta completar 6 meses sin síntomas o antes según evolución.

- covidACTS. Accesible en: https://www.inmunologia.org/images/site/GUIA_consensos_COVID_persistente.pdf Último Acceso 5-02-2022
9. Dotan A, Shoenfeld Y. Síndrome post-COVID: la réplica del SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis.* 2022; 114: 233-235. doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.020.
 10. Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, Lisi L, Brusi V, Cavallari C, et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open.* 2021 ;7 ,3:e001735. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001735.
 11. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* 595, 283–288 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03631->
 12. Office for National Statistics, United Kingdom. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. 1 abril 2021. Accesible en: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/1april2021> Último acceso 5-2-2022
 13. Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021;5, 6: e22-e23. doi:10.1016/S2352-4642(21)00124-3.
 14. Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr.* 2021;110,7:2208-2211. doi: 10.1111/apa.15870.
 15. 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;110,3:914-921. doi: 10.1111/apa.15673
 16. Magnusson K, Skyrud KD, Suren P, Greve-Isdahl M, Størdal K, Kristoffersen DT et al. Healthcare use in 700 000 children and adolescents for six months after covid-19: before and after register based cohort study. *BMJ.* 2022;17;376:e066809. doi: 10.1136/bmj-2021-066809.
 17. Skyrud KD, Hernæs KH, Telle KE, Magnusson K. Impacts of mild COVID-19 on elevated use of primary and specialist health care services: A nationwide register study from Norway. *PLoS One.* 2021 ; 8;16,10,:e0257926.
 18. IRIS CAIXA. Unidad de Covid persistente. Accesible en <https://www.irsicaixa.es/es/actualidad/nace-no-te-lo-inventas-la-campana-de-concienciacion-y-captacion-de-fondos-para-la> Último acceso 5-02-2022
 19. Rowe P. Long-haul COVID-19 in children and teens. Accesible en: <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/COVID-19/Pages/Long-Haul-COVID-19-in-Children-and-Teens.aspx> Último acceso 5-02-2022
 20. Post-COVID-19 conditions in children and adolescents. American Academy of Pediatrics. Accesible en: <https://www.aap.org/en/pages/2019-nov-el-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/post-covid-19-conditions-in-children-and-adolescents/> Último acceso: 5-02-2022
 21. Recomendaciones para el manejo clínico de niños y adolescentes con Covid-19 persistente en Cataluña. Sociedad Catalana de Pediatria. Accesible <https://pediatresap.cat/wp-content/uploads/bsk-pdf-manager/2021/07/RECOMENDACIONES-PARA-EL-MANEJO-CLINICO-DE-NINOS-Y-ADOLESCENTES-CON-COVID-19-PERSISTENTE-EN-CATALUNA.pdf> Último acceso 5-02-2022
 22. Vacunación Covid en población infantil: preguntas y respuestas. Consejo Interterritorial Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad. Gobierno de España. Accesible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/covid19/docs/Vacuna_COVID_poblacion_infantil_PreguntasYRespuestas.pdf Último acceso: 5-02-2022

