

Halabe • Robledo • Fajardo

# Síndrome post-COVID-19

*Certezas e interrogantes*



Facultad de Medicina



EDITORIAL MEDICA  
**panamericana**

# Síndrome post-COVID-19

*Certezas e interrogantes*



# Síndrome post-COVID-19

*Certezas e interrogantes*

**DR. JOSÉ HALABE CHEREM**

Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México

**MTRO. ZOÉ ROBLEDO ABURTO**

Director General del IMSS

**DR. GERMÁN FAJARDO DOLCI**

Director de la Facultad de Medicina, UNAM



BUENOS AIRES - BOGOTÁ - MADRID - MÉXICO  
[www.medicapanamericana.com](http://www.medicapanamericana.com)

Título de la obra: Síndrome post-COVID-19. *Certezas e interrogantes*  
José Halabe Cherem / Zoé Robledo Aburto / Germán Fajardo Dolci

© 2023 Primera edición  
Fecha de edición: 27 de junio de 2022

DERECHOS RESERVADOS©  
ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.  
Av. Cuauhtémoc #330, Colonia Doctores, Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06720, Ciudad de México, México.

ISBN:978-607-8546-72-5 (tapa rústica)  
ISBN: 978-607-8546-73-2 (tapa dura)  
ISBN: 978-607-8546-74-9 (PDF)

Los editores han hecho todos los esfuerzos para localizar a los poseedores del copyright del material fuente utilizado. Si inadvertidamente hubieran omitido alguno, con gusto harán los arreglos necesarios en la primera oportunidad que se les presente para tal fin.

Las ciencias de la salud están en permanente cambio. A medida que las nuevas investigaciones y la experiencia clínica amplían nuestro conocimiento, se requieren modificaciones en las modalidades terapéuticas y en los tratamientos farmacológicos. Los autores de esta obra han verificado toda la información con fuentes confiables para asegurarse de que ésta sea completa y acorde con los estándares aceptados en el momento de la publicación. Sin embargo, en vista de la posibilidad de un error humano o de cambios en las ciencias de la salud, ni los autores, ni la editorial o cualquier otra persona implicada en la preparación o la publicación de este trabajo, garantizan que la totalidad de la información aquí contenida sea exacta o completa y no se responsabilizan por errores u omisiones o por los resultados obtenidos del uso de esta información. Se aconseja a los lectores confirmarla con otras fuentes. Por ejemplo, y en particular, se recomienda a los lectores revisar el prospecto de cada fármaco que planean administrar para cerciorarse de que la información contenida en este libro sea correcta y que no se hayan producido cambios en las dosis sugeridas o en las contraindicaciones para su administración. Esta recomendación cobra especial importancia con relación a fármacos nuevos o de uso infrecuente.

**Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.**

Diseño editorial: Editorial Médica Panamericana, S.A. de C.V. Av. Miguel de Cervantes Saavedra no. 233, Piso 8, Oficina 801, Col. Granada, Alcaldía Miguel Hidalgo, C.P. 11520.

Hecho en México.

# Colaboradores

## **JUAN MIGUEL ABDO FRANCIS**

Gastroenterólogo y endoscopista  
Expresidente de la AMG, AMEG, CMG y SIED  
Tesorero de la Academia Nacional de Medicina de México

## **JORGE MIGUEL ABDO RODRÍGUEZ**

Médico Cirujano  
Coordinador Regional de la Unidad de Vigilancia Epidemiológica TECMED  
CENTER del Tecnológico de Monterrey

## **MA. DEL CARMEN AMIGO CASTAÑEDA**

Reumatóloga. Centro Médico ABC  
Consejera de la ISTH (*International Society on Thrombosis and Hemostasis*)  
Maestra de la Reumatología Mexicana  
Master del *American College of Rheumatology*

## **JUAN CARLOS ANDA GARAY**

Jefe de servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional. IMSS. Profesor titular del Curso de Especialización en Medicina Interna del Hospital de Especialidades. CMN Siglo XXI  
Profesor de pregrado de la materia Infectología. Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México

## **RENATA BÁEZ SALDAÑA**

Jefa de la Clínica de Neumología Oncológica

## **LOURDES J. BALCÁZAR HERNÁNDEZ**

Especialista en Endocrinología e Investigadora Asociada, Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades y Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS.

## **RICARDO L. BARAJAS**

Cardiólogo. Médico adscrito al Instituto Nacional de Cardiología

## **GUSTAVO BARRAZA AGUIRRE**

Servicio de Tomografía Computada  
CT SCANNER Lomas Altas

## **ALEJANDRO BARRERA GODÍNEZ**

Médico Adscrito al departamento de Dermatología Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

**MARÍA DE LOURDES BASURTO ACEVEDO**

Especialista en Endocrinología e Investigador Titular B,  
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro  
Médico Nacional SXXI, IMSS.

**LORENA BOJALIL-ÁLVAREZ**

Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Centro de Hematología  
y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla

**JUAN MANUEL CALLEJA CASTILLO**

Neurólogo Vascular Centro Médico ABC

**ARMANDO CASTORENA MALDONADO**

Jefe del Departamento de Otorrinolaringología y Cirugía de Cabeza y Cuello,  
y Coordinador de la Clínica de seguimiento post-COVID

**GREGORIO AMIN CERVANTES ARRIAGA**

Laboratorio Clínico de enfermedades Neurodegenerativas  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

**ROGELIO CHAVOLLA GONZÁLEZ**

Otorrinolaringólogo  
Hospital Ángeles Pedregal

**ROGELIO MARCO ANTONIO CHAVOLLA MAGAÑA**

Otorrinolaringólogo  
Secretario Académico de la División de Estudios de Posgrado de la Facultad  
de Medicina, UNAM

**JUAN RAMÓN DE LA FUENTE RAMÍREZ**

Profesor Emérito de la UNAM  
Miembro Honorario de la Academia Nacional de Medicina de México

**JUDITH G. DOMÍNGUEZ CHERIT**

Jefe de Departamento de Dermatología Instituto Nacional de Ciencias  
Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

**LUIS ENG CECEÑA**

Cardiólogo. Miembro Honorario de la Sociedad Mexicana de Cardiología

**RUTH ESKENAZI BETECH**

Oftalmóloga especialista en córnea, enfermedades externas y cirugía  
refractiva del Instituto de Oftalmología Fundación de Asistencia Privada  
Conde de Valenciana

**HUMBERTO ESTRADA**

Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

### **GERMÁN FAJARDO DOLCI**

Otorrinolaringólogo

Director de la Facultad de Medicina, UNAM

### **EDUARDO FERAT OSORIO**

Jefe de la División de Investigación en Salud

UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez

Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Instituto Mexicano del Seguro Social

### **JOSÉ ANTONIO FERNÁNDEZ GUTIÉRREZ**

Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla

### **JOSÉ DE JESÚS FLORES RIVERA**

Médico Especialista al área de Neurología

Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

### **SUSANA GALICIA AMOR**

Jefa del Departamento de Rehabilitación Pulmonar del INER.

Especialista en Medicina de Rehabilitación. Alta especialidad en

Rehabilitación Pulmonar

### **JUAN CARLOS GARCÍA HERNÁNDEZ**

Médico adscrito al Departamento de Rehabilitación Pulmonar. Especialista en Medicina de Rehabilitación. Alta especialidad en Rehabilitación Pulmonar

### **ELIZABETH GARCÍA VILLASEÑOR**

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla

### **RAQUEL GERSON CWILICH**

Directora del Centro de Cáncer Centro Médico ABC

Directora de la Línea de Servicio de Oncología

### **ENRIQUE OCTAVIO GRAUE HERNÁNDEZ**

Jefe del departamento de córnea, enfermedades externas y cirugía refractiva del Instituto de Oftalmología Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana

### **LUIS MIGUEL F. GUTIÉRREZ ROBLEDO**

Director del Instituto Nacional de Geriátría

### **JOSÉ HALABE CHEREM**

Presidente

Academia Nacional de Medicina de México, A.C.

**LIZ HAMUI SUTTON**

Académica de la División de Estudios de Posgrado  
Facultad de Medicina, UNAM

**IRMA HERNÁNDEZ GARCÍA**

Especialista en Endocrinología y Biología de la Reproducción Humana e Investigadora Asociada, Departamento de Endocrinología, Hospital de Especialidades y Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

**JACOBO KERBEL SUTTON**

Pasante de la carrera de médico cirujano,  
Universidad Anáhuac

**DAVID KERSHENOBICH**

Director General  
Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas “Salvador Zubirán”

**ERIC KIMURA HAYAMA**

Servicio de Tomografía Computada  
CT SCANNER Lomas Altas

**BONFILIO LAZCANO PRIETO**

Médico pasante de Servicio Social del departamento de Dermatología  
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

**SALVADOR LÓPEZ GIL**

Médico adscrito al departamento de nefrología  
Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

**MAGDALENA MADERO ROVALO**

Jefa del departamento de nefrología  
Instituto Nacional de Cardiología “Dr. Ignacio Chávez”

**LETICIA MANUEL APOLINAR**

Doctora en Investigación en Medicina, ESM-IPN. Investigador Titular A,  
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endócrinas, Centro  
Médico Nacional SXXI, IMSS.

**MARCO ANTONIO MARTÍNEZ RÍOS**

Cardiólogo. Miembro titular y Coordinador de cardiología de la Academia  
Nacional de Medicina de México

**GABRIELA MELÉNDEZ RAMÍREZ**

Cardiólogo Nuclear. Médico adscrito al Instituto Nacional de Cardiología

**MOISÉS MERCADO ATRI**

Jefe de la UIM en Enfermedades Endocrinas, Hospital de Especialidades  
CMN SXXI, IMSS

**IVÁN MURRIETA ÁLVAREZ**

Universidad Popular Autónoma del Estado de Puebla, Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla

**ALEJANDRO NAVAS PÉREZ**

Jefe de enseñanza del Instituto de Oftalmología Fundación de Asistencia Privada Conde de Valenciana

**HAIKO NELLEN HUMMEL**

Internista certificado  
Centro Médico ABC

**JOSÉ HUMBERTO NICOLINI SÁNCHEZ**

Miembro Titular de la Academia Nacional de Medicina de México  
Investigador del Instituto Nacional de Medicina Genómica

**ANDREA VICTORIA PACHECO SÁNCHEZ**

Departamento de Medicina Interna  
Centro Médico ABC

**JOSÉ ROGELIO PÉREZ PADILLA**

Investigador Emérito

**ILAN REMBA SHAPIRO**

Pasante de la carrera de médico cirujano, Universidad Anáhuac

**OSCAR ALFONSO REYES-CISNEROS**

Universidad Anáhuac Puebla, Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla

**KEVIN FERNANDO REYNA PÉREZ**

Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

**ELDA VICTORIA RODRÍGUEZ NEGRETE**

Médico adscrito al Servicio de Gastroenterología  
UMAE Hospital de Especialidades Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez  
Centro Médico Nacional Siglo XXI  
Instituto Mexicano del Seguro Social

**MAYELA DE JESÚS RODRÍGUEZ VIOLANTE**

Titular del Laboratorio Clínico de Enfermedades Neurodegenerativas  
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía  
Centro Médico ABC

**FRANCISCO JAVIER ROLDÁN GÓMEZ**

Cardiólogo. Miembro titular de la Academia Nacional de Medicina de México

**GUILLERMO J. RUIZ ARGÜELLES**

Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla, Laboratorios Clínicos Ruiz Puebla, Puebla

**GUILLERMO J. RUIZ DELGADO**

Centro de Hematología y Medicina Interna, Clínica Ruiz Puebla, Laboratorios Clínicos Ruiz Puebla, Puebla

**JORGE CARLOS SALADO BURBANO**

Departamento de Medicina Interna  
Centro Médico ABC

**JORGE SALAS HERNÁNDEZ**

Director General  
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias

**DANIELA SHVEID GERSON**

Residente de Oncología Médica  
Médico Internista  
Centro Médico ABC  
Maestría en Ciencias/Especialidad en Investigación

**NICOLE SOMERVILLE BRIONES**

Maestría en Ciencias Médicas  
Universidad Anáhuac

**ESPERANZA DE LOURDES TREJO MELLADO**

Médica Adscrita al Departamento de Rehabilitación Pulmonar del INER  
Especialista en Medicina de Rehabilitación. Alta especialidad en Rehabilitación Pulmonar

**ALEXIS TREJO MONTES**

Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Instituto Mexicano del Seguro Social

**JOSÉ ANTONIO VELARDE RUIZ VELASCO**

Gastroenterólogo y hepatólogo  
Jefe del Servicio de Gastroenterología  
Hospital Civil de Guadalajara "Fray Antonio Alcalde"

**ENRIQUE WOLPERT BARRAZA**

Director del Cuerpo Médico  
Centro Médico ABC

# Prólogo

El mundo ha pagado un alto tributo a la pandemia de COVID-19, tanto en enfermedad como en muerte y daño a la economía y movilidad internacional. Si no se les cuenta en cifras oficiales, tan solo hacia el final de 2021 se estima que la pandemia ha cobrado la vida de alrededor de 18 millones de personas, de acuerdo con mediciones del “exceso de muertes” (las que ocurrieron como consecuencia directa o indirecta de la pandemia). México no ha sido la excepción y se encuentra entre los países más afectados; respecto de la salud, el pago del tributo a la pandemia no ha sido solo en la enfermedad y la muerte, sino en el rezago de la atención que dejó de brindarse a pacientes con enfermedades crónicas, la parálisis de los programas preventivos y de vacunación, así como las secuelas físicas y mentales que habrá de dejar la enfermedad, pues en muchos pacientes hay síntomas persistentes por meses después de que comienzan a recuperarse, cuando el virus causal ha incluso desaparecido. Esta persistencia de síntomas se ha conocido como “COVID prolongado”, aunque recientemente se prefiere, como en este libro, designarlo como “síndrome post-COVID” (SPC) precisamente para evitar que se le conciba como una enfermedad con un virus que infecta crónicamente.

A pesar de que se le ha investigado intensamente y hay algunas hipótesis sólidas (varias de las cuales se tratan en este libro), no son claras aún las causas determinantes del SPC, la proporción de quienes lo sufren después de la enfermedad aguda y su límite de duración, si es que lo hay; recordemos que la enfermedad es joven y no podemos aún predecir su futuro, pero es probable que se parezca mucho al ya conocido “síndrome de fatiga crónica”, del que pareciera ser un modelo cuasiperfecto. Aunque hay factores de riesgo para padecerlo, como la edad avanzada y haber tenido un cuadro de COVID grave, es claro que le puede pasar a cualquiera, ya sea que esté sano o que tenga otras condiciones crónicas, o que haya tenido un cuadro de COVID leve.

El SPC parece afectar a cada persona de diferentes maneras. Es posible que observe una amplia gama de molestias que podrían desaparecer o permanecer durante mucho tiempo. Los síntomas son muy variados y, solo por mencionar los más comunes, señalo fatiga, obnubilación mental, pérdida de memoria y dolor de cabeza, alteraciones del gusto y el olfato, tos, dolor de pecho y dificultad para respirar, dolores articulares y musculares, ansiedad y depresión, problemas de sueño, alteraciones intestinales y erupciones cutáneas.

En México, la Academia Nacional de Medicina ha mantenido una intensa actividad durante la pandemia de COVID-19 y ha contribuido a través de la organización de foros y consensos diversos, así como la difusión de videos en línea y redes sociales. El presente libro muestra la preocupación que

la Academia tiene sobre las consecuencias que el SPC impondrá a la salud pública y a la salud individual, pues no hay duda de que será una carga importante, ahora que parece que por fin entramos a la “nueva normalidad”. El libro se organiza en aparatos y sistemas, así como en tópicos sobre las causas y las determinantes sociales, en capítulos escritos por algunas de las mayores autoridades médicas en cada campo; se tratan los diversos aspectos de la afección orgánica, así como su fisiopatología, manejo, prevención y pronóstico. Estoy seguro de que el esfuerzo que los autores han puesto para la elaboración de sus respectivos capítulos será bien recompensado, pues el lector encontrará un contenido de actualidad y con la justa profundidad para aclarar un tema tan complejo como el SPC.

**Dr. Alejandro E. Macías Hernández**

Médico Internista e Infectólogo

Catedrático de tiempo completo, Universidad de Guanajuato

# Índice

## Sección 1

### Aspectos generales

<b>Introducción</b>	<b>3</b>
<b>Capítulo 1. Reflexiones en torno a las narrativas del COVID prolongado desde las Ciencias Sociales</b>	<b>5</b>
Introducción	5
El “sentido del padecer”: la interpretación del sufrimiento	7
La confluencia de los saberes científicos globales, lo institucional nacional y microsocioal	9
Palabras finales	12

## Sección 2

### Sistema nervioso y salud mental

<b>Capítulo 2. Meningitis y encefalitis</b>	<b>15</b>
Introducción	15
Cuadro clínico	15
Histopatología	15
Afectación meningoencefalítica	15
Cefalea crónica y sugerencia de abordaje	17
Evidencia recopilada	17
<b>Capítulo 3. Anosmia</b>	<b>19</b>
Introducción	19
Olfato: origen y definición	19
Fisiología del olfato	20
Origen del COVID-19	21
Virología molecular del COVID-19	21
Hiposmia-anosmia	21
Epidemiología	22
Mecanismos propuestos para la anosmia	23
Exploración de la función olfatoria	24
Tratamiento	25
Tratamiento farmacológico	25

<b>Capítulo 4. Cefalea</b>	<b>29</b>
Introducción	29
Cefalea en la infección aguda	29
Cefalea	30
<b>Capítulo 5. Deterioro cognitivo</b>	<b>37</b>
Introducción	37
Manifestaciones neurológicas agudas	37
Fisiopatología y epidemiología del deterioro cognitivo	38
Impacto del deterioro cognitivo	40
Síndrome de COVID largo y deterioro cognitivo	41
Observaciones al término “niebla mental” y proyecciones a futuro	42
<b>Capítulo 6. Psiquiatría y salud mental</b>	<b>47</b>
Introducción	47
Epidemiología y salud mental	48
Afecciones en la salud mental general de la población	49
Las enfermedades psiquiátricas en la pandemia	52
Síndrome neuro-COVID	55
Modalidades terapéuticas	56
Una consideración final	57

### Sección 3

## Aparatos cardiovascular y respiratorio

<b>Capítulo 7. Miocarditis post-COVID-19: evolución y tratamiento</b>	<b>65</b>
Introducción y fisiopatología	65
Manifestaciones clínicas	65
Diagnóstico	66
Tratamiento	67
Conclusiones	70
<b>Capítulo 8. Rehabilitación pulmonar</b>	<b>73</b>
Introducción	73
Evaluación funcional en rehabilitación pulmonar para identificar post-COVID-19	74
Programa pulmonar	75

Entrenamiento físico	77
Fisioterapia pulmonar	77
Educación para el paciente	78
<b>Capítulo 9. Secuelas pulmonares</b>	<b>81</b>
Introducción	81
Afecciones pulmonares	82
<b>Capítulo 10. Tomografía computada de tórax</b>	<b>87</b>
Introducción	87
Tomografía computada en fase aguda	87
Tomografía computada en la fase de recuperación	90

## Sección 4

### Aparato digestivo

<b>Capítulo 11. Manifestaciones gastrointestinales</b>	<b>101</b>
Introducción	101
Presentación clínica y manifestaciones extrapulmonares	101
Interacción fisiopatológica a nivel gastrointestinal	102
Manifestaciones clínicas gastrointestinales	102
Síndrome post-COVID en el sistema digestivo	104
Enfermedad inflamatoria intestinal	105
Impacto en la microbiota intestinal	105
<b>Capítulo 12. Pancreatitis en el paciente</b>	<b>109</b>
Introducción	109
COVID-19 e inflamación pancreática	109
COVID-19 y afección pancreática	112
<b>Capítulo 13. El hígado</b>	<b>115</b>
Introducción	115
Secuelas hepáticas	116
Fisiopatología	116
Mecanismos de daño hepático	117
Conclusiones	119

## Sección 5

### Sistema endocrino

<b>Capítulo 14. Alteraciones en la función suprarrenal, gonadal e hipofisaria</b>	<b>125</b>
Introducción	125
El vínculo con el sistema endocrino	126
Función adrenal	126
Función gonadal	128
Función hipofisaria	131
<b>Capítulo 15. Trastornos tiroideos</b>	<b>135</b>
Introducción	135
Síndrome del eutiroideo enfermo	135
Tiroiditis subaguda	136
Trastornos tiroideos autoinmunes	137
Trastornos tiroideos secundarios a vacunas	137

## Sección 6

### Sistema nefrourológico

<b>Capítulo 16. Alteraciones renales</b>	<b>141</b>
--	------------

## Sección 7

### Piel y aparato

### ostearticulomuscular

<b>Capítulo 17. Manifestaciones cutáneas y postvacuna</b>	<b>147</b>
Introducción	147
Lesiones tipo pernio ( <i>COVID Toes</i> ). COVID-19 persistente	147
Caída de pelo	148
Úlceras por presión como secuela de infección por COVID-19 grave	148
Síndrome inflamatorio multisistémico (MIS)	148
Exacerbación de las enfermedades dermatológicas	149
Reacciones postvacunación	150
Conclusiones	151

<b>Capítulo 18. Miopatía</b>	<b>153</b>
Introducción	153
Efectos clínicos de la infección en sistema musculoesquelético	153
Efectos biológicos de la inflamación sobre el sistema musculoesquelético	155
Secuelas musculoesqueléticas en la terapia	156
Rehabilitación	157
Síntesis de los efectos de COVID-19 sobre el sistema musculoesquelético	157
<b>Capítulo 19. Artropatía</b>	<b>159</b>
Introducción	159
Factores de riesgo	159
Mecanismos fisiopatológicos	160
Espectro clínico de la artropatía	161
Abordaje diagnóstico	162
Tratamiento	163
Investigación futura	166
Conclusión	166

## Sección 8

### Sistema visual

<b>Capítulo 20. Oftalmología</b>	<b>171</b>
Introducción	171
Mecanismo de infección a través de los tejidos de la superficie ocular	172
Detección del virus en estructuras oculares	172
Manifestaciones oculares	173
La vacuna y sus consecuencias	175
Tratamiento de la infección y sus consecuencias oftalmológicas	177
Cambios en la enseñanza y en la práctica clínica	178
Conclusiones	180

## Sección 9

### Sistema inmunohematológico

<b>Capítulo 21. Síndrome post-COVID y anticuerpos antifosfolípidos</b>	<b>185</b>
Introducción	185
Presencia de microtrombosis en autopsias	185
Coagulopatía	186
COVID-19 y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos	187
Daño endotelial	189
NETosis	190
Otros autoanticuerpos	190
Post-COVID-19	190
<b>Capítulo 22. Trastornos hematológicos</b>	<b>195</b>
Alteraciones en el metabolismo del hierro y anemia	195
Alteraciones en la serie blanca	197
Alteraciones plaquetarias y de la coagulación	199

## Sección 10

### Situaciones especiales

<b>Capítulo 23. El paciente geriátrico</b>	<b>207</b>
Introducción	207
Definiciones	208
Hipótesis etiopatogénicas	210
El envejecimiento como factor de riesgo: el impacto de la edad biológica	210
Prevalencia	211
Cuadro clínico	211
Respuesta de salud pública	213
Y ahora, ¿qué sigue?	215
Conclusiones	215
<b>Capítulo 24. El paciente oncológico</b>	<b>219</b>
Introducción	219
Impacto mundial en los cuidados del cáncer	219
Cáncer y COVID-19: una combinación peligrosa	220
Mecanismos oncogénicos virales: lista creciente	222

¿Relación estrés oxidativo, inflamación y cáncer?	222
Mecanismos claves en esta delicada pareja	
Desequilibrio redox vincula el COVID-19 y la encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica	223
Efectos clínicos e impacto en la mortalidad	223
Lecciones aprendidas de una pandemia global	224
COVID largo: un nuevo derivado en el caos de la infección por SARS-CoV-2: ¿la pandemia emergente?	225
Desafíos en la definición del COVID largo, marcadas diferencias en la literatura	227
Biomarcadores básicos en el COVID largo	227
Impacto en el tratamiento del cáncer	227
Secuelas posteriores	228
Cáncer y COVID largo, estudios	230
Infección persistente por SARS-CoV-2 y riesgo de cáncer	231
Tratamiento potencial del COVID largo	232
Recuperación de COVID largo: mayor dificultad que la rehabilitación del cáncer	232
Lecciones: Efectos COVID largo y cáncer crean población de “sobrevivientes duales”	233
Síndromes post-COVID potenciales y esperados	233
Impacto de la pandemia en la investigación y atención del paciente con cáncer	234
Conclusiones	234
<b>Capítulo 25. Fatiga crónica</b>	<b>237</b>
Antecedentes	237
Fatiga	238
Enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo (ESIE)	238
Abordaje diagnóstico	240
Manejo de la fatiga	240
Manejo de la ESIE	242
Conclusiones	243
<b>Índice analítico</b>	<b>245</b>



---

# Sección 1

---

## Aspectos generales

### INTRODUCCIÓN

1. REFLEXIONES EN TORNO A LAS NARRATIVAS DEL COVID  
PROLONGADO DESDE LAS CIENCIAS SOCIALES



---

# Introducción

Los cambios científicos y tecnológicos en medicina tienen una evolución constante y permanente. Mucho de lo aprendido ayer no es válido hoy y, seguramente, el conocimiento actual será obsoleto el día de mañana. Un ejemplo de los cambios en el conocimiento lo refleja la pandemia que hace más de dos años hemos estado viviendo.

De hecho, los conocimientos del 2020 a la fecha son diferentes en relación con los métodos diagnósticos, la terapia médica, los criterios de hospitalización entre otros.

Este libro aborda en sus capítulos lo que denominamos síndrome post-COVID o COVID prolongado; este se define como un conjunto de síntomas multisistémicos, subagudos o crónicos, que pueden representar una disminución significativa de la capacidad funcional de los pacientes. Este incluye manifestaciones neuropsiquiátricas, hematológicas, cardiovasculares, pulmonares y de otros aparatos y sistemas. Para cada uno de los capítulos fueron seleccionados expertos en su área, lo que garantiza que el lector pueda actualizarse en el manejo de estos pacientes.

Estamos conscientes de que esta pandemia aún no ha terminado y debemos continuar aplicando las precauciones universales para prevenir la propagación de este virus; sin embargo, en este momento ya estamos viviendo las secuelas que presentan los pacientes que tuvieron la infección y debemos prepararnos para enfrentarlas, porque seguramente se convertirán en enfermedades crónicas en el mañana.

La Academia Nacional de Medicina de México, el Instituto Mexicano del Seguro Social y la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México se dieron a la tarea de elaborar este texto, ya que uno de los objetivos de estas tres instituciones es continuar generando y reproduciendo el conocimiento actualizado de diferentes temas relacionados con la salud y en esta ocasión particularmente con el síndrome post-COVID o COVID prolongado.

Estamos seguros de que cuando el lector lea cada uno de los capítulos de este texto, estaremos trabajando en una nueva edición con los nuevos conocimientos que se generen.

**Dr. José Halabe Cherem**  
**Mtro. Zoé Robledo Aburto**  
**Dr. Germán Fajardo Dolci**

---



## Reflexiones en torno a las narrativas del COVID prolongado desde las Ciencias Sociales

Liz Hamui Sutton



### INTRODUCCIÓN

El día 26 de julio de 2021 mi hermana me reenvió este mensaje de correo electrónico, que una alumna (a quién llamaremos “Mariana”) le escribió en busca de ayuda. A continuación, transcribo el testimonio para que desde ahí, elaboremos un análisis narrativo y una reflexión sociológica más amplia sobre la fenomenología del denominado COVID persistente.

*Querida amiga:*

*Te escribo porque me encuentro en una situación desafortunada, te cuento brevemente: enfermé de COVID en septiembre, un cuadro muy leve por fortuna, sin embargo, y por la necesidad de salir a trabajar, me reinfecté en enero, sólo que desde entonces no me recupero. No soy para nada la persona que tú recuerdas, me la paso en cama con muchos síntomas de todo tipo y sin que ningún médico haya encontrado la forma de ayudarme hasta ahora.*

*Te preguntará qué tiene que ver esto contigo, pues recordé hace poco que tu hermana trabaja en la Facultad de Medicina y quería pedirte encarecidamente que pudieras platicarle mi caso. Ya en muchos países se reconoce el COVID PERSISTENTE como una enfermedad nueva, aquí en México aún no se reconoce, estamos a la deriva, a mí lo que me han dicho es que estoy somatizando y me tratan como paciente psiquiátrico.*

*En fin, hay un laboratorio en Estados Unidos que identificó biomarcadores de esta enfermedad mediante una prueba que requiere un equipo específico:*

*Beckman CytoFLEX, 3-laser CytoFLEX with Plate Loader, B4-R3-V3 (4 blue channels, 3 red, 3 violet) Detector Configuration Blue: FITC, PE, PC5.5, PC7 Red: APC, APC-A700, APC-A750 Violet: PB450, KO525, Violet610 Plate Loader Module, Beckman Part No. C02396.*

*Estuvimos investigando (somos muchos los que estamos pasando por esto) y supimos que tienen este equipo en un laboratorio de la UNAM, entonces quería pedirte por favor si pudieras ayudarme, a través de tu hermana, a contactar a alguien de este laboratorio que nos pueda ayudar, o si quizá ella conozca otra instalación pública o privada que cuente con este equipo. Para ver si se abre un protocolo de investigación y tratamiento que nos ayude, nosotros hemos tenido contacto ya con el laboratorio de Estados Unidos que te platico y ellos están dispuestos a colaborar con algún laboratorio o institución de aquí, la idea es que la prueba se realice en el país y a partir de los resultados nos puedan pautar tratamiento o en su defecto que nos ayuden a tomar la muestra y enviarla a EUA.*

*Créeme que si no estuviera en la situación tan lamentable en que me encuentro no me atrevería a molestarte. Te comparto el artículo sobre los biomarcadores de COVID persistente y otro reportaje, donde, por desgracia, cuento mi historia, para que observes por lo que estamos pasando. Perdóname de verdad, ojalá puedas ayudarme, esta enfermedad me ha quitado muchas cosas, yo sólo quiero volver a ser la mamá feliz que solía ser.*

*Estoy al pendiente de tu respuesta. Un abrazo con mucho cariño.*

#### **INCELLDX**

<https://incelldx.com/>

<https://tschmauck.medium.com/finally-evidence-to-why-long-haulers-are-still-ill-512d54f8b164>

#### **REPORTAJE**

<https://lasillarota.com/nacion/el-covid-largo-me-ha-arrancado-la-vida-que-tenia-/542487?-fbclid=IwAR1a08ueEGuTc0mle7wdONlfs3MFxr5NEzhsQht0SwHE4mjmQy6TUG1ojk4>".

Al leer el mensaje me pregunté: ¿qué es el COVID prolongado o persistente?, ¿qué le estaba pasando a Mariana?, ¿qué se sabía sobre esta enfermedad emergente?, ¿había alguna explicación que pudiera llevar a mejorar la condición de los pacientes?, ¿qué se estaba haciendo para atender a estas personas?

Por supuesto que había más preguntas que respuestas, pero para julio de 2021 era claro que el número de casos de este padecimiento iba en aumento y, en este caso en particular, Mariana encontraba pocas respuestas para aliviar el sufrimiento. El COVID crónico, prolongado, persistente o post-COVID, aparece semanas o meses después de la recuperación del COVID activo e incluso después de la vacunación. Los síntomas son múltiples, se superponen y se expresan en modalidades diversas en cada persona. El más frecuente es la fatiga o el cansancio, pero también se reportan dolor muscular, sensación de quemazón, mialgias, piernas cansadas, insomnio, migrañas, confusión mental, visión borrosa, zumbidos en los oídos, dolor de pecho, taquicardia, disnea, febrícula, tos, pérdida del gusto y del olfato, mareos, problemas gastrointestinales, náusea, diarrea, caída de cabello, entre otros. Se trata de una enfermedad que afecta de manera sistémica, con preeminencia de ciertos síntomas y tiene una duración variable.

En un metaanálisis realizado con más de 48 000 pacientes que tuvieron COVID en diferente grado, se afirma que el 80% de las personas que se recuperan del tipo agudo se quedan con algún tipo de efecto o síntoma por más de dos semanas. Estos signos, a largo plazo, pueden presentarse en personas de todas las edades, no sólo en mayores de edad.

Ante los primeros síntomas, las personas no entienden lo que sucede en su cuerpo y acuden al médico. Los galenos solicitan estudios para identificar alguna alteración, por ejemplo, la biometría hemática o en los estudios de gabinete e imagenología. Prescriben tratamientos farmacológicos para controlar los síntomas o terapias físicas para rehabilitar los diversos órganos y sistemas. Pero, en algunas ocasiones, los síntomas persisten. Para entonces, las afectaciones de la enfermedad en la vida cotidiana y la dinámica familiar se vuelven evidentes: los enfermos dejan de realizar sus actividades habituales. En el caso de Mariana, el padecimiento le impidió atender a sus hijas y las labores del hogar, tampoco podía desempeñar su trabajo como maestra de educación básica y

cada vez le costaba más esfuerzo impartir sus clases por Zoom a sus estudiantes, por lo que temía ser despedida. Su economía estaba seriamente afectada por el costo de los estudios médicos que con frecuencia le solicitaban los doctores en su intento por hallar un diagnóstico y tratamiento efectivo. Su situación de incapacidad y dependencia, hacía que su vida estuviera a merced del cuidado de los otros y le costaba aceptar su nueva condición subordinada.

La fatiga, el agotamiento corporal, los dolores y la falta de respuestas de la medicina clínica conllevan al deterioro de la salud mental y el miedo a lo desconocido provoca ansiedad, desesperación y depresión. La incertidumbre de los pacientes y sus allegados acerca de la magnitud del problema, o de si alguna vez podrán volver a la normalidad y recuperar la salud para continuar con la vida previa, a pesar de la contingencia, aparece como la gran interrogante. Cuando Mariana relataba a los médicos sus estados de ánimo y la magnitud de su sufrimiento, tendían a referirla a los servicios de salud mental por considerar que estaba “somatizando” el padecer y no quedaba claro si el problema iba de lo psíquico a lo corporal o viceversa. El enfermo deja entonces de ser atendido en la clínica para pasar a ser tratado como paciente psiquiátrico o con trastornos psicológicos, lo que minimiza la dimensión corporal del padecer y coloca la etiología de la enfermedad en desórdenes individuales de la mente, en los que, para superarlos, la voluntad del sujeto tiene un papel relevante, tanto en la ingesta de psicofármacos prescritos como en la resiliencia y actitud positiva ante la adversidad.

Ante los límites de la clínica, la farmacología y las estrategias nosológicas de la salud mental emerge en los afectados por el COVID persistente el sentimiento exacerbado de vulnerabilidad acompañado por la incomprensión y la impotencia, emociones que dificultan sobrellevar el padecer. La complejidad del trastorno lleva a la necesidad de abordarlo desde un enfoque “multidisciplinar”, lo que abona al cuidado de las personas que padecen, mas no necesariamente en la efectividad de los tratamientos para restaurar la salud, en parte debido a la compartimentación de la atención que fragmenta la problemática y sólo se enfoca en algún aspecto específico, perdiendo la visión holística.

La trama narrativa, entendida como el relato de acciones y acontecimientos que realizan personajes en el marco de un tiempo y un espacio, donde los hechos cronológicos tienen una introducción o situación inicial, nudo o complicación y desenlace o resolución, subyace en los testimonios sobre las experiencias de padecer COVID prolongado. El relato de Mariana, como el de otros pacientes, tiene la siguiente estructura: estado basal saludable-contagio por COVID agudo-recuperación-persistencia o aparición de variados síntomas del COVID prolongado-búsqueda de atención médica-efectos corporales, emocionales, familiares, laborales, sociales, económicos y de salud mental ante la falta de diagnóstico certero y tratamiento-debililitamiento sistémico-deterioro de la calidad de vida-desaliento.

## EL “SENTIDO DEL PADECER”: LA INTERPRETACIÓN DEL SUFRIMIENTO

La palabra COVID es relativamente reciente en el vocabulario global, más allá de las lenguas específicas de cada región. Alude a un fenómeno que se inscribe en lo biológico pero que toca todos los aspectos de la vida de los individuos y los colectivos. El desconocimiento

del virus emergente y los efectos del contagio vertiginoso han hecho que dicha palabra sea sinónimo de morbilidad y mortalidad. Pensar entonces en el COVID prolongado se asocia con escenarios dramáticos, donde el padecer pareciera no tener fin; ni siquiera el desenlace de la muerte es certero.

La fenomenología del padecer se desenvuelve en los acontecimientos cotidianos, en

cada evento de no poder respirar, en la imposibilidad de levantarse de la cama por la debilidad de los músculos en las extremidades inferiores o en la fiebre que va y viene. El transcurrir del tiempo cronológico va acompañado de la vivencia interna del tiempo psicológico, en el que el padecer se vuelve una manera de ser y estar en el mundo. El dolor y las sensaciones corporales reconfiguran la identidad del sujeto, lo vuelven consciente de aquello en que había estado siempre pero que no valoraba como relevante; en la enfermedad, las funciones corporales adquieren una importancia insospechada. La fisiología pulmonar, el latido del corazón, la temperatura, la caída del cabello y muchas otras expresiones biológicas se vuelven centrales en el pensamiento, en los sentimientos, en las modalidades comunicativas, en las narrativas y en las acciones de quienes padecen.

Las preguntas que surgen son: ¿cómo se significa el sufrimiento vinculado al COVID prolongado?, ¿de qué manera la experiencia subjetiva del padecer se vuelve una cuestión colectiva que adquiere dimensiones públicas? En las siguientes líneas y haciendo referencia al testimonio de Mariana, reflexionaremos en torno al sentido del sufrimiento en el COVID prolongado. Este se inscribe en la historia de vida de las personas, en sus memorias y experiencias previas y en sus relaciones afectivas. Además de entender las “razones”, los sujetos buscan otorgar significado al sufrimiento ante la amenaza de episodios recurrentes, prolongados o de la muerte. La necesidad práctica de las personas de explicar el sufrimiento rebasa los argumentos racionales y objetivos.

Se refiere que el sufrimiento es un constructo cultural configurado por diversas visiones del mundo que, hasta cierto punto, pueden ser desligadas de la realidad. Los constructos o construcciones sociales definen significados, nociones o connotaciones que las personas asignan a determinados objetos o eventos, son artefactos que no existen en la naturaleza y se crean para faci-

tar las relaciones interpersonales y la interacción entre las personas y el entorno. Por ejemplo, en el devenir de la historia, algunos sistemas religiosos inscriben al sufrimiento en una teleología moral más amplia que le otorga sentido al sufrir del presente en el mundo por venir. Otro ejemplo secular del siglo XIX sería el de la teoría freudiana del inconsciente; en este constructo cultural, la causa del sufrimiento se encuentra en traumas pasados velados en la memoria, que, por medio del psicoanálisis, en el proceso de su concientización, puede ser posible la superación del sufrimiento. El análisis marxista es otra propuesta socioeconómica tendiente a superar el sufrimiento de las clases oprimidas. En estos ejemplos, el sentido del sufrimiento es positivo, pues hay una vía hacia el bienestar y la felicidad.

No obstante, se explica que también existen esquemas en los que el sufrimiento puede considerarse negativo. En el siglo XX, las explicaciones religiosas o psicoanalíticas fueron desplazadas por las ciencias biomédicas, según las cuales, el sufrimiento puede ser erradicado. El vehículo para ello está en la investigación científica de las enfermedades y las posibilidades terapéuticas de los medicamentos. El problema con este tipo de epistemologías es que la ciencia está rebasada por las diversas experiencias del padecer y cuando esto sucede no hay opciones, es un callejón sin salida. Estamos entonces ante el sufrimiento negativo, en el que es difícil encontrar significados y darle sentido a la vida a futuro.

La relación entre la experiencia individual del sufrimiento y la cultura circundante puede considerarse como un movimiento dialéctico entre lo instituido y lo instituyente, donde los patrones culturales orientan las respuestas e interpretaciones individuales y las experiencias personales actualizan los sentidos y significados colectivos. Se sostiene la existencia de lo denominado “constructos de sufrimiento” a la luz de ciertos sustratos estructurales en el ámbito de lo social y lo cultural. En su escri-

to, el autor distingue dos modelos o constructos culturales del sufrimiento: el “represivo”, que explica al sufrimiento como derivado de la desviación individual del orden social, y el “redentor”, aquel sufrimiento inherente a la existencia, necesario para el crecimiento personal y la formación de la propia identidad. Estas dos modalidades, a su vez, se asocian con dos visiones del mundo: el normativismo y el humanismo, el primero con énfasis en el colectivismo (el orden social por encima del sujeto) y el segundo en el individualismo (el proyecto personal sobre los preceptos socioculturales).

## LA CONFLUENCIA DE LOS SABERES CIENTÍFICOS GLOBALES, LO INSTITUCIONAL NACIONAL Y MICROSOCIAL

En los siguientes párrafos se presenta un análisis narrativo a partir del testimonio de Mariana, quien da cuenta no sólo de su experiencia, sino del contexto en el que el COVID persistente se manifiesta en el ámbito sociocultural. En el testimonio de Mariana, la primera parte se refiere a los síntomas y los efectos en su persona. Cuando expresa: “No soy para nada la persona que tú recuerdas, me la paso en cama con muchos síntomas de todo tipo y sin que ningún médico haya encontrado la forma de ayudarme hasta ahora”, el sufrimiento tiene una connotación negativa, pues no hay expectativa, ni el padecer se inscribe en un proyecto más amplio en el cual tenga sentido su experiencia. Los médicos y la atención clínica se muestran sin respuestas para aliviar su dolor.

Sin embargo, el objetivo de su mensaje no es quejarse, sino buscar ayuda específica para encontrar una salida. En ese punto, su relato personal adquiere un espectro más amplio y su narrativa se inscribe en el registro del discurso científico relativo al COVID. La relación se establece a partir de las redes sociales “tu her-

mana trabaja en la Facultad de Medicina” y su petición deja de ser individual para convertirse en una demanda colectiva: “en muchos países se reconoce el COVID PERSISTENTE como una enfermedad nueva, aquí en México aún no se reconoce, estamos a la deriva, a mí lo que me han dicho es que estoy somatizando y me tratan como paciente psiquiátrico”. Este último párrafo es interesante porque muestra los límites de la medicina clínica, cuando las herramientas diagnósticas son insuficientes; se descarta entonces el padecer y se reorienta el caso a lo psiquiátrico. Esta división entre lo físico y lo mental representa una falsa resolución al problema y coloca en el individuo la responsabilidad de su malestar. El paciente entonces asume una nueva etiqueta: “tengo un trastorno mental”, cuando en realidad su condición responde a una enfermedad indisoluble. Este corrimiento de significados se inscribe en la visión del normativismo, pues se conceptualiza al enfermo como “desviado” mentalmente, “está somatizando”, marginándolo del orden social y le quita legitimidad a su narrativa del padecer.

No obstante, Mariana y otros en su misma situación, no se resignan a desempeñar el rol social del paciente psiquiátrico y, aunque se sienten “a la deriva”, siguen confiando en que la ciencia dará una respuesta para aliviar su sufrimiento. Muchas personas buscan información en internet para intentar comprender sus síntomas, ahí descubren la existencia de grupos, donde aquellas con experiencias similares se reúnen para compartir sus historias. En 2021, se formó el grupo de Facebook “COVID Persistente México Comunidad Solidaria” que cuenta con más de 4 000 seguidores e intenta rebasar las fronteras nacionales hacia Hispanoamérica. En el entorno virtual, los datos circulan, se comparten, se generan nuevas ideas, se encuentran interlocutores y se configura una consciencia colectiva que redimensiona la identidad del sujeto ante su padecer y reivindica el derecho a una salud digna.

Entre los contenidos que circulan en las redes sociales hay relatos, recomendaciones de tratamientos farmacológicos y alternativos, información científica, estadísticas y consejos que se dan unos a otros para mantener el ánimo. El eje de la argumentación se transforma y pasa del discurso médico en las consultas individuales a un espacio público digital con gran diversidad de información que abre la posibilidad de encontrar solución al padecer. En el correo electrónico enviado por Mariana, ella refiere que han tenido contacto con médicos investigadores de otros países que están realizando estudios inmunológicos al respecto. La búsqueda se enfoca entonces en el ámbito de las ciencias básicas, lo que significa, a su vez, un cambio de nivel, de lo local a lo global. El problema que enfrenta ahora está en cómo vincular los avances científicos mundiales a la realidad específica de quienes sufren por COVID prolongado en el país.

En esta mediación, el acceso a nuevas tecnologías biomédicas posibilita los procedimientos para llegar al diagnóstico y tratamiento y, con ello, a la curación y la cesación del sufrimiento. Mariana refiere: “Hay un laboratorio en Estados Unidos que identificó biomarcadores de esta enfermedad mediante una prueba que requiere un equipo específico”. Ahí es donde aparece la relación interpersonal para acceder a los recursos institucionales de la Facultad de Medicina de la UNAM. Mariana y su grupo se pusieron en contacto con el laboratorio estadounidense, el cual, según dice, estuvo dispuestos a colaborar. Sin embargo, la participación multicéntrica internacional pasa por formalidades académico-administrativas que desbordan a los pacientes interesados en el proyecto de investigación. La petición de ella entonces no sólo se refiere al equipo tecnológico necesario para obtener los biomarcadores específicos, sino a la posibilidad de iniciar un protocolo de investigación para que las pruebas diagnósticas y los tratamientos se realicen a nivel local o, por lo

menos, se efectúen los estudios inmunológicos para enviarlos a Estados Unidos.

Ciertamente, Mariana y su grupo no cuentan con los conocimientos médicos según los cuales, con exámenes simples y económicos, se puede predecir la inmunidad del paciente (leucocitos, inmunoglobulinas, entre otros). Su información acerca de los estudios que realiza el laboratorio estadounidense privado que ella refiere no ha sido considerado en el resto de la literatura médica que estudia el síndrome post-COVID.

En la solicitud de Mariana se articulan lo macro, meso y micro, que denota la complejidad del problema. A nivel macro, incluso la OMS, desde febrero de 2021, reconoció esta enfermedad como extremadamente debilitante, con síntomas superpuestos que padece uno de cada diez pacientes que tuvieron COVID activo. También en lo macro se ubican los avances científicos globales en torno al COVID prolongado y los desarrollos tecnológicos que lo hacen posible. En el nivel meso se ubica el entramado institucional médico y científico, así como los recursos con los que se cuenta en las universidades o en las instituciones de salud públicas o privadas. Por ejemplo, el IMSS cuenta con terapias físicas, capacitaciones para ejercicios en casa y apoyo psicológico, es decir, enfoca la atención en el cuidado o la ayuda atenuante. En este mismo nivel están los medios de comunicación que visibilizan el fenómeno en sus publicaciones, así como grupos en las redes sociales en el espacio virtual, como el mencionado grupo “COVID Persistente México Comunidad Solidaria” o, a nivel internacional, “COVID long haulers.com” o sitios web como el “Chronic COVID treatment center”, entre otros. En el nivel micro está el sujeto y sus relaciones interpersonales, en este caso el paciente que sufre por los efectos del COVID persistente. El sujeto enfermo tiene agencia, no se resigna y en sus acciones por entender el problema y tratar de abordarlo racionalmente,

va delineando acontecimientos que, al confluir en lo colectivo, llegan a incidir en las estructuras institucionales, en las políticas de gobierno y en el reconocimiento social de su padecer en coyunturas particulares.

Al revisar la bibliografía virtual que anexó Mariana en su mensaje, resulta claro que ella y el grupo de personas con COVID permanente se aferran a la narrativa biomédica sustentada en el discurso científico. Esta trama tiene credibilidad social y le da legitimidad a las expresiones de la enfermedad, un COVID en otro que ha causado un gran sufrimiento particular y general. La investigación científica conlleva la promesa de la erradicación de la enfermedad y, con ello, de la restauración de la salud y el bienestar. En este discurso, conceptos como marcadores biomédicos, sistema inmunológico, biología celular y molecular, proteínas, monocitos y otros términos cobran vida para explicar los mecanismos del virus.

Se presentó un estudio con enfoque bioinformático para predecir y modelar las fases de COVID, con el fin de diseñar y monitorear estrategias de tratamiento efectivas, al que Mariana y su grupo le tienen fe. En el artículo refieren haber recolectado plasma y células mononucleares de la sangre periférica aisladas de 29 individuos normales, 26 individuos con COVID-19 leve-moderado, 25 individuos con severo y 64 individuos con síntomas de tipo crónico. En lenguaje técnico, explican los autores:

Se ejecutaron perfiles de subconjuntos inmunes y un panel de citocinas de 14 plexos en todos los pacientes. Los datos se analizaron utilizando métodos computacionales de aprendizaje automático para predecir y distinguir los grupos entre sí. Se usó un clasificador de redes neuronales profundas de múltiples clases para ajustar mejor el modelo de predicción, se sintetizó con un 100% de precisión, un 100% de recuperación y una puntuación F1 de 1 para el conjunto de la prueba. Además, se obtuvo

una primera evaluación específica para los pacientes con COVID-19 crónico que se definió como  $S1 = (IFN-\gamma + IL-2) / CCL4-MIP-1\beta$ . En segundo lugar, se delimitó una puntuación específica para los pacientes con COVID-19 grave como  $S2 = (10 * IL-10 + IL-6) - (IL-2 + IL-8)$ . Los casos graves se caracterizaron por una inflamación excesiva, células T desreguladas, reclutamiento y contrarrestación activas. En cambio, los pacientes crónicos se caracterizan por un perfil capaz de inducir la activación de células T efectoras con propiedades proinflamatorias y la capacidad de generar una respuesta inmunitaria eficaz para eliminar el virus pero sin las señales de reclutamiento adecuadas para atraer células T activadas”.

Estos hallazgos permiten identificar los biomarcadores moleculares y explicar los síntomas causados por la dilatación de los vasos ante el ataque de monocitos con proteínas del COVID, cuyas características son la alta movilidad y diseminación por el flujo circulatorio, lo que provoca inflamación y dolor. Al entender los mecanismos de acción del tipo prolongado, según ellos, es posible intervenir en el proceso para eliminar las células portadoras de la circulación y restaurar el sistema inmunitario. La idea es que, con dicha intervención, los síntomas disminuyan hasta desaparecer. Aunque el tratamiento aún es incierto, se abre la posibilidad de diagnosticar y manejar a los pacientes con COVID persistente. No obstante, estos hallazgos no han sido validados por otros investigadores que estudian este padecimiento, ni se citan en la literatura médica. Una vez más, como en el caso de la vacuna, los pacientes como Mariana le apuestan a las aportaciones de la ciencia básica, que con la medicina traslacional, pudieran traducirse en tratamientos efectivos que les devuelva la salud.

Este fenómeno de búsqueda de alternativas diagnósticas y terapéuticas ha sido frecuente en el transcurso de la pandemia, por

ejemplo, en los variados tratamientos que se dieron a miles de pacientes y que se vio que no tenían ningún resultado, como la ivermectina, la cloroquina, la azitromicina. Es posible que Mariana y otros como ella le apuesten a este tipo de pruebas diagnósticas ante su desesperación por recuperar la salud.

## PALABRAS FINALES

El relato de Mariana nos ha permitido transitar de la experiencia subjetiva a las investigaciones científicas objetivas basadas en el método experimental, pasando por la medicina clínica y las respuestas institucionales. Lo que media en las interacciones presenciales y virtuales es el deseo de mitigar el sufrimiento. La frase final de Mariana es muestra de ello: “Perdóname de verdad, ojalá puedas ayudarme, esta enfermedad me ha quitado muchas cosas, yo sólo quiero volver a ser la mamá feliz que solía ser”. Las enfermedades dislocan los proyectos de vida, pero cuando se manifiestan la incertidumbre y la ausencia de tratamiento, se suman el sentimiento de vulnerabilidad, miedo, angustia y depresión, al malestar físico de un cuerpo debilitado e imposibilitado para

desempeñar las tareas cotidianas más simples. Quienes padecen COVID crónico, no sólo necesitan que los escuchen, los comprendan y los cuiden, también buscan respuestas eficaces que les ayuden a superar su situación deteriorada.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Castoriadis C. Institución de la sociedad y religión. Revista Vuelta, 1984:93.
- Davies J. Positive and negative models of suffering: an anthropology of our shifting cultural consciousness of emotional discontent, *Anthropology of Consciousness*, 2011;22(2): 188-208.
- López-León S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis, edRxiv [Preprint]. 2021 Jan 30:2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617. Update in: Sci Rep. 2021 Aug 9;11(1):16144. PMID: 33532785; PMCID: PMC7852236.
- Patterson BK, Guevara-Coto J, Yogendra R, Francisco E, Long E, Pise A, Rodrigues A, Parikh P, Mora J, Mora-Rodríguez JA. Immune-Based Prediction of COVID-19 Severity and Chronicity Decoded Using Machine Learning. BioRxiv preprint, this version posted December 22, 2020.
- Sullivan D, Palitsky R, Young IF. “The role of cultural beliefs and existential motivation in suffering perceptions”. En: Rutjens BT, Brandt MJ (editores) *Belief Systems and the Perception of Reality*. New York: Routledge; 2019: 97-98.
- Sullivan D. “Fundamental principles of cultural-existential psychology”. En: Sullivan D. *Cultural-existential psychology. The role of culture in suffering and Threat*. USA: University of Arizona; 2016: 35.

---

# Sección 2

---

## Sistema nervioso y salud mental

2. MENINGITIS Y ENCEFALITIS
3. ANOSMIA
4. CEFALEA
5. DETERIORO COGNITIVO
6. PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL



## Meningitis y encefalitis

José de Jesús Flores Rivera



### INTRODUCCIÓN

A manera de introducción, cabe mencionar que la infección por SARS-CoV-2 ha mostrado durante esta pandemia que puede causar complicaciones que suelen mantenerse durante semanas o meses antes de tener una completa recuperación. Esto ha sido conocido a la fecha como *Long COVID* y se define como una enfermedad postviral que puede afectar a los sobrevivientes de COVID-19, independientemente de la severidad inicial de la enfermedad, la edad del paciente, etc., y puede tener una mayor prevalencia en el género femenino y quienes tuvieron mayor cantidad de síntomas de la enfermedad.

### CUADRO CLÍNICO

Las manifestaciones clínicas, en general, son heterogéneas y fluctúan durante el tiempo, siendo las más comunes fatiga y disnea, las cuales pueden permanecer durante meses después de la recuperación del COVID-19. Otros síntomas persistentes pueden incluir desde la alteración cognitiva y el *brain fog* a nivel de sistema nervioso central hasta dolor en articulaciones, taquicardia, mialgias, alteraciones prolongadas en el gusto y el olfato, cefalea, alteraciones gastrointestinales y problemas cardiacos. Los mecanismos fisiopatológicos involucrados hablan de un daño tisular persistente a nivel de cualquiera de los órganos mencionados y una respuesta inflamatoria exagerada, un proceso que resulta probablemente de la persistencia viral, disregulación inmunológica o incluso autoinmunidad.

### HISTOPATOLOGÍA

Desde el punto de vista neuropatológico, se ha evidenciado que el coronavirus puede llegar al

sistema nervioso central y dañarlo de forma directa; sin embargo, existen pocos reportes a la fecha de los hallazgos neuropatológicos en pacientes con COVID-19. Resaltamos aquí 2 series de casos donde no se evidenció vasculitis del sistema nervioso central.

De forma adicional, la pérdida de mielina y daño axonal también han sido descritos en hallazgos histopatológicos, mientras que el sangrado intracraneal masivo y panencefalitis también ha sido evidenciado en varias series de casos.

### AFECTACIÓN MENINGOENCEFALÍTICA

En el caso de afectación meníngea y meningoencefalítica como manifestación de *Long COVID*, cabe la pena mencionar que de forma inicial uno de los principales estudios tempranos a realizarse en aquellos que tienen síntomas neurológicos es la TAC de cráneo. Hay estudios que muestran que hasta el 24% de los pacientes tienen síntomas que involucran el sistema nervioso central y hasta el 6.6% puede mostrar alteraciones en los estudios de

neuroimagen, independientemente de la presencia o no de síntomas neurológicos. En este contexto, vale la pena discutir algunos de los aspectos fisiopatológicos involucrados, pues hay varios reportes en los cuales pueden existir, además de las lesiones en sustancia blanca y/o la afectación meníngea, hemorragias puntiformes. Hay autores que reportan hasta un 9% de incidencia de estos hallazgos; en algunos de los casos, se ha mostrado que estos tienen un incremento en la mortalidad correspondiente.

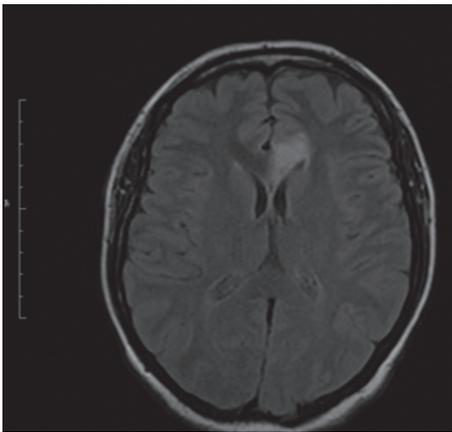
En cuanto a la presencia de alteraciones en la sustancia blanca asociadas a cuadro encefalopático, se ha reportado que hasta el 30% de los pacientes que tienen por alguna circunstancia una resonancia magnética (IRM) realizada durante el episodio agudo o durante el seguimiento en el proceso de recuperación presentan alteraciones en la secuencia FLAIR o en la secuencia de difusión-perfusión. Los cambios en la sustancia blanca pueden ser simétricos, tener una distribución periventricular localizadas en los lóbulos occipitales y parietales o incluso afectar los pedúnculos cerebelosos. Esto es importante, puesto que estos pacientes que muestran dichas alteraciones fue porque

en algún momento presentaron alteraciones clínicas que apuntaban al involucro del sistema nervioso central, desde neuritis óptica hasta datos de focalización neurológica que hizo sospechar la posibilidad de un daño estructural de fondo (**Figura 2-1**).

Existen casos reportados que han tenido alteraciones clínicas mucho más elocuentes, como afectación piramidal unilateral, alteraciones en los movimientos oculares, alteraciones en el equilibrio, coordinación; y que llevan a la sospecha de afectaciones propias de la sustancia blanca. Vale la pena mencionar que en estos casos en particular, el protocolo de estudio hace avanzar en la necesidad de emitir un diagnóstico que pueda ser esclerosis múltiple, enfermedad autoinmune relacionada a una entidad bien conocida como LES, síndrome antifosfolípidos, enfermedad NMO, anti-MOG.

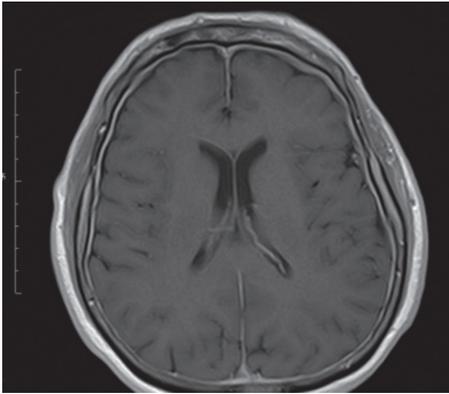
En el caso de la persistencia de realce meníngeo, que es evidenciado en alguno de los estudios de resonancia magnética con medio de contraste realizado en sujetos que, por alguna circunstancia, ameritaron su realización, mencionaremos que desde el punto de vista fisiopatológico parece estar relacionado a la presencia de folículos ectópicos linfoides en diferentes áreas de la meninge y que pueden estar dados por la persistencia de partículas virales, la respuesta inflamatoria persistente de la que ya hablamos en el primer párrafo de este capítulo.

Por otro lado, si bien estamos discutiendo la posibilidad de encontrar dichas anomalías en los estudios de neuroimagen, siempre es importante resaltar que para realizar estos estudios es debido a que el paciente ya tuvo de manera inicial algún síntoma neurológico que motivó la búsqueda de atención por el especialista del área y de acuerdo con los hallazgos clínicos, decidió realizar estos estudios de extensión. Esto es relevante, puesto que a la fecha los estudios de resonancia magnética como seguimiento en aquellos sujetos asintomáticos o que acuden en la búsqueda de atención médica por otro cuadro



**Figura 2-1.** Secuencia FLAIR en corte axial con área de hiperintensidad frontal medial que afecta cuerpo calloso y corteza cerebral.

clínico no relacionado al sistema nervioso central no están indicados (**Figura 2-2**).



**Figura 2-2.** Secuencia T1 Gd, corte axial, muestra realce meníngeo tras la administración de gadolinio.

## CEFALEA CRÓNICA Y SUGERENCIA DE ABORDAJE

Mención aparte merecen aquellos casos en los que el paciente acude por cefalea persistente y clínicamente logramos evidenciar datos de irritación meníngea en forma crónica y/o en los que acuden por tener alteraciones en el proceso de pensamiento, cambios conductuales que no son atribuibles a la secuela propia de la afectación cognitiva por COVID-19. Es en estos casos en los que se han hecho estas búsquedas minuciosas de alteraciones en la sustancia blanca y sustancia gris cortical que puedan explicar estas secuelas en el largo plazo postinfeccioso de SARS-CoV-2. En este punto debemos mencionar que hay varios reportes de síndromes encefalíticos o encefalomielitis relacionados con COVID-19, tanto en el cuadro agudo como en el crónico.

Dentro de los estudios por realizar en esta sospecha diagnóstica, definitivamente el análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) y los estudios de imagen de extensión por resonancia magnética son mandatorios, a fin de evidenciar el daño estructural. Es necesario mencionar que

cuando nos encontramos con cuadros como estos, la correlación clínico-radiológica es fundamental para poder establecer el diagnóstico de encefalitis, meningoencefalitis o encefalomielitis como un estado secular, siempre excluyendo otras posibilidades más frecuentes en nuestro medio como causa de estos tres diagnósticos mencionados.

## Encefalitis autoinmune

La encefalitis límbica autoinmune también ha sido descrita en pacientes post-COVID-19 con el cuadro característico propio neuropsiquiátrico y donde debe realizarse intencionadamente la búsqueda de anticuerpos relacionados como NMDA, situación obligatoria en estos casos.

## EVIDENCIA RECOPIADA

A continuación, mencionaremos la evidencia publicada desde el punto de vista molecular en los casos de meningoencefalitis post-COVID. En primer lugar, los datos de transcriptomas tomados del tejido cerebral infectado, analizados usando diferentes métodos y que demostraron genes que se expresan de una manera aumentada en sujetos que tuvieron invasión del sistema nervioso central por coronavirus, básicamente enzima convertidora de angiotensina 2, catepsina 1, neuropilina-1 y algunos otros genes.

Las evaluaciones histológicas e inmunohistoquímicas han demostrado gliosis reactiva de moderada a severa. La detección de SARS-CoV-2 por PCRtr ha mostrado que el virus está presente en cantidades nada despreciables en las piezas de tejido cerebral estudiados. También se ha detectado la presencia por inmunohistoquímica de la proteína Spike y nucleoproteínas de este coronavirus. Un dato histopatológico interesante es que las principales estructuras anatómicas involucradas o infiltradas por linfocitos

T citotóxicos en aquellos casos de afección del sistema nervioso central son el tallo cerebral y el cerebelo, con poco involucro en el lóbulo frontal; el patrón histopatológico recuerda los datos vistos en casos de encefalitis inmunomediada o en etiología viral. Es también digno de resaltar que existe una incrementada actividad fagocitaria y una reacción meníngea inflamatoria no específica, de tal forma que el daño del sistema nervioso central, la afección encefálica y el daño meníngeo de acuerdo con los datos histopatológicos examinados apuntan no sólo al daño directo por la presencia del SARS-CoV-2, sino también a la estimulación de la cascada inflamatoria dentro del sistema nervioso central y muy probablemente este sea el mayor componente del daño observado en aquellos pacientes con meningitis, encefalitis o meningoencefalitis asociada, incluso en aquellos casos de meningitis persistente y/o lesiones desmielinizante que pueden simular datos de esclerosis múltiple.

Una contribución importante de este capítulo se refiere a la presencia de síntomas y signos y su frecuencia, de lo recabado hasta finales de 2021 en una base de datos a nivel mundial y que ya ha sido publicada, mencionaremos que la presencia de proteinorraquia a niveles de 100 mg/dl fue uno de los principales hallazgos en aquellos sujetos con meningitis. También

vale la pena mencionar que el principal síntoma neurológico al momento de la llegada de estos pacientes a su evaluación neurológica fue alteración en el estado mental, un cuadro encefalopático seguido de la presencia de déficits motores focales y en un nada despreciable 11% de los pacientes, crisis convulsivas y datos de irritación meníngea (Tabla 2-1).

**Tabla 1-1.** Signos y síntomas asociados a meningitis/encefalitis COVID-19

Síntomas generales	
Fiebre	59%
Tos	42%
Fatiga	27%
Síntomas neurológicos	
Delirio/encefalopatía	37%
Déficit motor focal	22%
Crisis convulsivas	11%
Signos meníngeos	11%

### LECTURAS RECOMENDADAS

1. Mondal R, Ganguly U, Deb S, et al. Meningoencephalitis associated with COVID-19: a systematic review. *J Neurovirol.* 2021 Feb;27(1):12-25.
2. Matschke J, Lütgehetmann M, Hagel C, et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series. *Lancet Neurol.* 2020 Nov;19(11):919-929.
3. Predictors of long COVID. *Nature Medicine* 2021.

## Anosmia

Germán Fajardo Dolci, Rogelio Marco Antonio Chavolla Magaña, Rogelio Chavolla González



### INTRODUCCIÓN

La anosmia postcoronavirus 2019 (COVID-19) se cree que ocurre como secuela del síndrome respiratorio agudo por coronavirus tipo 2 (SARS-CoV-2), ya que daña el neuroepitelio respiratorio;<sup>1</sup> algunos estudios mencionan que el daño está mediado por la invasión viral de los receptores celulares ACE2 y TMPRSS2, los cuales se encuentran en el epitelio nasal y olfatorio.<sup>2</sup>

Aproximadamente uno de cada dos pacientes con COVID-19 presentarán anosmia<sup>3</sup> lo que es un problema que impacta la calidad de vida y afecta la habilidad de las personas para disfrutar alimentos, fragancias, así como detectar aromas que pueden poner en peligro la integridad física (comida descompuesta, fugas de gas, etc.); inclusive en el aspecto psicosocial, el cual incluye depresión, mala nutrición, trastornos antisociales y muerte prematura.<sup>4</sup>

### OLFATO: ORIGEN Y DEFINICIÓN

Antes de adentrarnos en el tema es importante primero dejar en claro qué es el olfato y los diferentes términos que existen en la patología olfatoria (**Tabla 3-1**).

La palabra olfato viene del latín *olfactus*, participio del verbo *olfacere* (percibir olores). Este

verbo está compuesto de *olere* (nos dio oler) y *facere* (de ahí hacer). La palabra latina *olere* se asocia con la raíz indoeuropea *od-* que estaría presente en palabras como odor, inodoro y desodorante.

El olfato es uno de los cinco sentidos, el cual reside en la nariz, y que gracias a este se perciben y distinguen los olores; se encuentran

**Tabla 3-1.** Definiciones y términos utilizados para describir la función y disfunción olfatoria

<b>Normosmia</b>	Función olfatoria normal
<b>Hiposmia (microsmia)</b>	Reducción cuantitativa del olfato
<b>Anosmia</b>	Incapacidad de percibir cualquier aroma
<b>Anosmia parcial</b>	Es la incapacidad cuantitativa de percibir un aroma en específico, preservando la capacidad de percibir la mayoría de los demás aromas
<b>Hiperosmia</b>	Agudeza anormal de la función olfatoria (aumento de su sensibilidad). Esta forma de disfunción olfatoria es extremadamente rara y, por ejemplo, se ha visto asociada a la migraña
<b>Parosmia (disosmia, cacosmia, eusosmia o troposmia)</b>	Percepción olfatoria distorsionada
<b>Fantosmia</b>	Sensación olfatoria percibida en ausencia de un estímulo oloroso, también llamadas alucinaciones olfatorias
<b>Agnosia olfatoria</b>	Imposibilidad de reconocer una sensación odorífera, a pesar que el procesamiento olfatorio, lenguaje y funciones intelectuales generales se encuentren esencialmente intactos

<b>Olfacción orthonasal</b>	Percepción de aromas por vía anterior es decir por el flujo de aire que va desde las fosas nasales hacia las hendiduras olfatorias, por ejemplo, durante el olfateo de algún perfume
<b>Olfacción retronasal</b>	Percepción de aromas localizados en la orofaringe causado por un flujo de aire que va desde la nasofaringe hacia las hendiduras olfatorias por ejemplo durante la deglución o la exhalación. La olfacción retronasal es básica para la percepción de los sabores

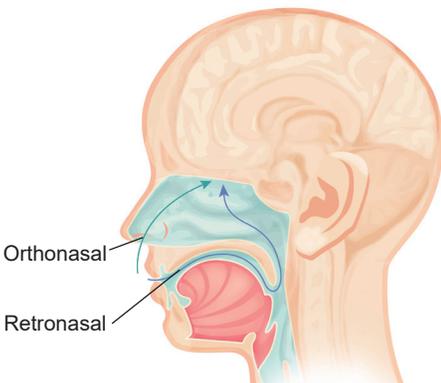
Adaptado de: Hummel T, Whitcroft KL, Andrews P, et al: Position paper on olfactory dysfunction. *Rhinol Suppl Epub ahead*, 2017. Doi: 10.4193/Rhin16.248.ref.

ahí los quimiorreceptores que responden a las sustancias químicas presentes en el aire.

### FISIOLOGÍA DEL OLFATO

El olfato requiere un flujo de aire desde las fosas nasales (ortonasal) o desde la coana (retronasal) (Figura 3-1).

El nervio olfatorio (par craneal I) es el encargado principal de llevar toda la información olfatoria, el resto es gracias al nervio trigémino (par craneal V) a través de las fibras encargadas de percibir el dolor y la sustancia P, logrando así la capacidad de percibir olores nocivos (vinagre y amoníaco) y el nervio terminal o nervio cero (el cual es un nervio atrófico localizado en la parte inferior del lóbulo frontal y se cree que tiene un papel en la percepción de feromonas).

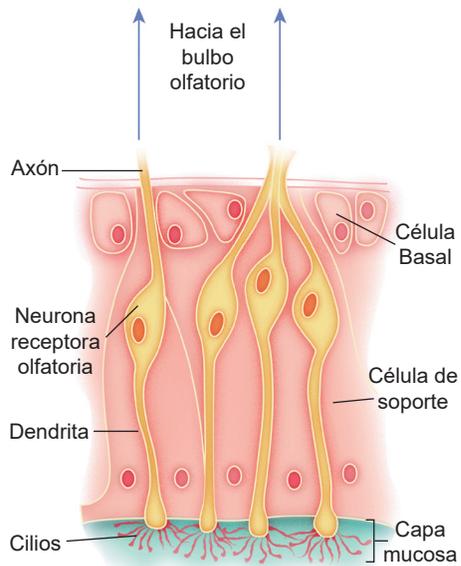


**Figura 3-1.** Flujo de aire orto y retronasal.

Tomado de: Whitcroft L, Thomas H. *Olfactory function and dysfunction*. In: Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. Seventh Edition. Elsevier. 2021. p. 586–602.

El epitelio olfatorio se compone de diferentes tipos de células (Figura 3-2).

1. **Neurona receptora olfatoria:** Neurona bipolar con dendritas y axones ciliados que realizan sinapsis en el bulbo olfatorio.
2. **Célula de soporte:** Regula el intercambio de iones y agua, así como el metabolismo de los aromas.
3. **Células basales:** Existen dos tipos, horizontales y globosas; las células globosas son totipotenciales y son capaces de regenerar los receptores olfatorios neuronales.



**Figura 3-2.** Neuroepitelio olfatorio desde la capa mucosa hacia la membrana basal.

Adaptado de: Whitcroft L, Thomas H. *Olfactory function and dysfunction*. In: Cummings Otolaryngology: Head and Neck Surgery. Seventh Edition. Elsevier.

El mecanismo de la olfacción es el siguiente: el aroma entra en la hendidura olfatoria, se disuelve en la capa mucosa (secretada por las glándulas de Bowman y las células globosas o globulares) para posteriormente unirse al receptor olfatorio, lo cual estimula una proteína G específica (dependiente de AMPc) y con esto se presenta una despolarización en las conexiones sinápticas de una compleja red de neuronas antes de entrar al cerebro específicamente en el giro dentado y semilunar.<sup>5</sup>

## ORIGEN DEL COVID-19

El SARS-CoV-2 humano expresa una similitud genómica del 96.2% con el coronavirus de los murciélagos. Debido a esto, los murciélagos se han considerado como hospedadores naturales del virus. Por lo tanto, se especuló que el SARS-CoV-2 humano podría transmitirse a los humanos desde los murciélagos a través de otros huéspedes mamíferos.<sup>6</sup>

Según estudios epidemiológicos, la primera infección humana por SARS-CoV-2 probablemente tuvo lugar en el mercado de mariscos de Wuhan, donde se vendían animales vivos.<sup>6</sup>

Se confirmaron los primeros casos de COVID-19 en personas que habían visitado previamente este mercado. Sin embargo, los siguientes casos de COVID-19 no estuvieron expuestos a este tipo de infección relacionada con el mercado de mariscos. Por lo tanto, se sugirió que una posible transmisión de persona a persona sería la principal fuente de propagación del virus.<sup>6</sup>

El virus se transmite entre individuos a través de gotitas respiratorias que produce una persona infectada al estornudar, toser, hablar y permanecer a corta distancia de otro individuo.

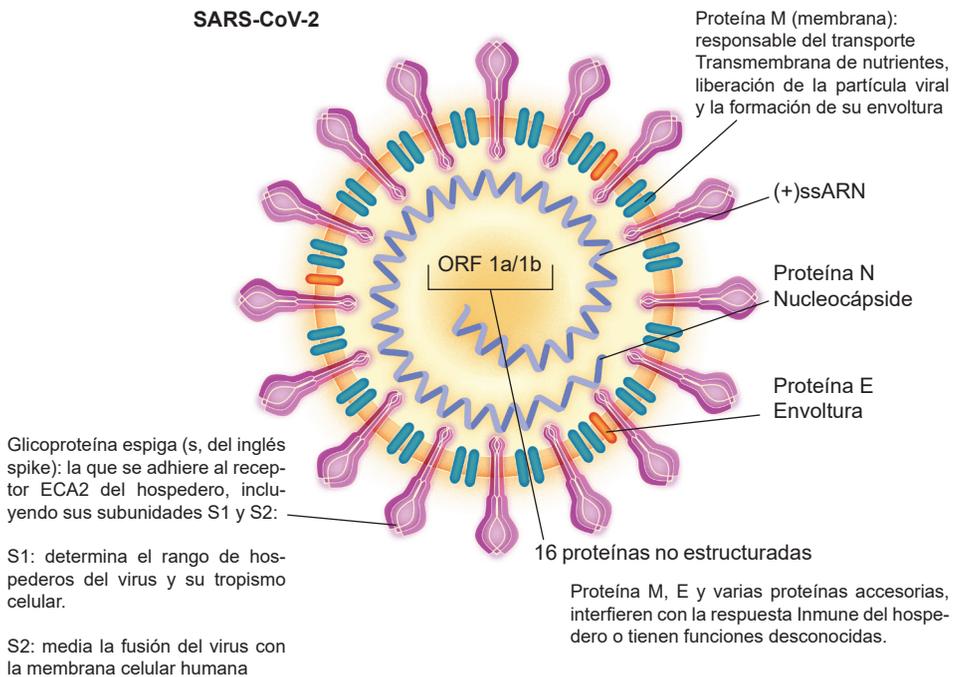
## VIROLOGÍA MOLECULAR DEL COVID-19

El virus es uno de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario. Estos tienen una proteína pico

o *spike* (Proteína S) que pertenece a las proteínas de fusión viral clase I. Estos incluyen las S1 y S2, respectivamente (proteína tipo N y proteína tipo C)<sup>7</sup> y desempeñan un papel importante en la actividad del virus. Los terminales tipo N se unen a los receptores de la célula huésped a través del receptor RBD y los terminales tipo C, permitiendo así la interacción receptor-*spike* y con esto facilita la entrada del ARN viral en la célula<sup>8</sup> (Figura 3-3).<sup>9</sup>

## HIPOSMIA-ANOSMIA

El primer artículo que mencionó y cuantificó la presencia de anosmia en pacientes con COVID-19 fue el publicado por Mao *et al.* el 22 de febrero de 2020.<sup>10,11</sup> En dicho estudio se analizó la presencia de las manifestaciones neurológicas en una serie de 214 pacientes en un centro hospitalario de China, diferenciando entre síntomas de sistema nervioso central y periférico. Los autores refirieron presencia de síntomas que clasificaron como pertenecientes al sistema nervioso central en 53 pacientes (24.8%), de los cuales los más frecuentes fueron síntomas muy poco específicos, como el mareo (36 [16.8%]), la cefalea (28 [13.1%]) y la alteración del nivel de conciencia (16 [7.5%]). Dentro de las manifestaciones del sistema nervioso periférico reportaron hipogeusia en 12 (5.6%) e hiposmia en 11 (5.1%). Los autores de este estudio sugieren que la presencia de alteraciones del olfato podría justificar la afectación del sistema nervioso central, por una hipotética vía retrógrada desde de la mucosa olfatoria. La valoración de estos síntomas fue retrospectiva, a partir de los datos registrados en la historia clínica de los pacientes, con lo que es muy probable que exista un sesgo de información. El único método de validación de la información que menciona el artículo fue la supuesta revisión de los datos introducidos en la historia clínica por dos neurólogos independientes. No



**Figura 3-3** Estructura del SARS-CoV-2.

Adaptado de: Guo Y-R, Cao Q-D, Hong Z-S, Tan Y-Y, Chen S-D, Jin H-J, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) Outbreak-an update on the status, *Military Med Res*, 2020; 7(1):11.DOI: 10.1186/s40779-020-00240-0.

se menciona cómo se ha valorado la presencia de hiposmia ni de hipogeusia, ni si se preguntó sistemáticamente a todos los pacientes acerca de estos síntomas.

## EPIDEMIOLOGÍA

La anosmia en ocasiones se presenta como el primer síntoma de COVID-19 y se estima que está presente entre 19 y 68% de los pacientes,<sup>12</sup> en otros estudios se estima que exista algún grado de pérdida del olfato en 85 a 98% de los afectados por COVID-19.<sup>1</sup> Durante la historia natural de la enfermedad por COVID-19, el 95% de ellos presenta resolución espontánea con una media de recuperación de 9 días.<sup>13</sup> Existe un metaanálisis con 3 563 pacientes

publicado en mayo de 2020, en el cual se encontró una prevalencia de pérdida del gusto y del olfato de 47% (95% IC: 36%-59), y se estima que de 31% a 67% de aquellos con síntomas severos y moderados, respectivamente, presentaron algún grado de alteración. En este mismo estudio se concluye también que la pérdida del olfato y el gusto precede de otros síntomas en 20% de los casos y era concomitante en 28%.<sup>14</sup>

Moein reporta que en 60 pacientes que se estudiaron, 59 (98%) presentaban algún tipo de alteración en el olfato (IC 95%), 35 de los 60 (58%) presentaban anosmia 15/60 (25%), hiposmia severa 20/60 (33%); 16 hiposmia moderada 16/60 (27%); hiposmia leve 8/60 (13%) y uno no presentaba ningún grado de alteración en el olfato (2%).<sup>1</sup>

En un artículo publicado por Halabe *et al.*, en el que estudiaron a más de 3 000 pacientes con COVID-19, por lo menos 20 reportaron que los últimos aromas que lograron recuperar fueron los de sus propios cuerpos, particularmente la materia fecal, inclusive siendo un aroma agradable para ellos. Dichos pacientes entran en la categoría de parosmias, ya que tienen una percepción alterada de los aromas.<sup>3</sup>

## MECANISMOS PROPUESTOS PARA LA ANOSMIA

Se tienen varias teorías y propuestas del porqué el COVID-19 afecta el sistema olfatorio: inflamación del epitelio de la mucosa nasal, apoptosis de las células olfatorias, cambios en la estructura y en la transmisión de los aromas en los cilios olfatorios, daño en el bulbo olfatorio, neuronas olfatorias y en las células totipotenciales del epitelio olfatorio.

### 1.- *Enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2)*

Se ha visto que la enzima convertidora de angiotensina 2 funciona como receptor para el COVID-19. Este receptor se encuentra en varios órganos como el pulmón, corazón, mucosa oral, riñones, músculo esquelético, células de la mucosa respiratoria y el sistema nervioso central.<sup>7</sup>

### 2.- *Obstrucción por inflamación de la corredera olfatoria*

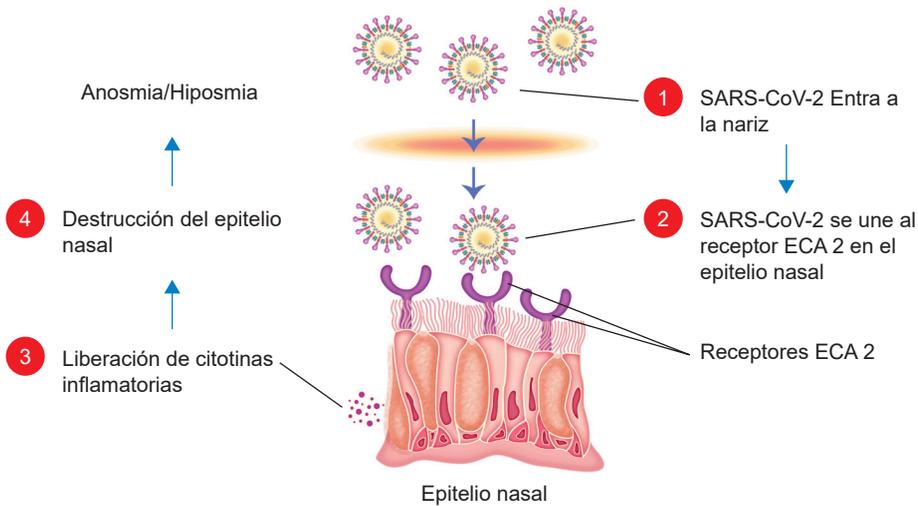
Esta obstrucción impide el paso del aire y evita que los aromas lleguen al epitelio olfatorio. En este caso la inflamación de la mucosa nasal y las secreciones que ella produce provocan anosmia. Sin embargo, se ha identificado un grupo de pacientes<sup>7</sup> con COVID-19 con anosmia súbita y en los cuales no existe congestión ni rinorrea, lo que indica que debe existir otro tipo de mecanismos que provocan esta manifestación. Algunos estudios han demostrado una gran cantidad de receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 en la zona de la corredera olfatoria y, aunado a esto, se han

realizado comparaciones entre individuos sanos y pacientes con COVID-19, observándose de manera significativa un aumento en el volumen y tamaño de la hendidura de la corredera olfatoria en los pacientes con anosmia por COVID-19.<sup>7</sup> Este aumento de volumen se cree que se debe al aumento en la cantidad de receptores de enzima convertidora de angiotensina 2, lo que genera inflamación de toda la superficie de la mucosa olfatoria, afectando así el paso del aire y dificultando que los aromas lleguen al epitelio olfatorio. La unión del virus con los receptores en el epitelio olfatorio provoca una liberación de citocinas y una mayor inflamación del epitelio. En un estudio realizado por Torabi *et al.* en el cual analizó los niveles de citocinas proinflamatorias en el epitelio olfatorio, observó un incremento en los niveles del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en los pacientes con COVID-19.<sup>8</sup> En el caso de que exista un aumento en los receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 en el epitelio olfatorio pero, sobre todo, en la región de células no neuronales, el virus COVID-19 se unirá en la mucosa nasal de la periferia en vez de la porción neuronal y como consecuencia la mucosa olfatoria puede regenerarse de manera más rápida y recuperarse de la infección viral (**Figura 3-4**).<sup>7</sup>

Los niveles de interleucina 6 (IL-6) se ha visto que desempeñan un rol importante en la anosmia, activando las vías apoptóticas a través del factor de necrosis tumoral alfa y así inhibiendo directamente la capacidad olfatoria. Se ha encontrado una asociación importante entre los niveles bajos de IL-6 y el tiempo de recuperación de la anosmia secundaria a COVID-19.<sup>7</sup>

### 3.- *Cambios en la estructura de los cilios olfatorios, así como en la transmisión de los olores*

Las infecciones virales pueden alterar la estructura de los cilios olfatorios impidiendo la captación de las moléculas odoríferas. Se ha visto



**Figura 3-4.** Daño del epitelio nasal por COVID-19 mediado por receptores ECA 2 y citocinas inflamatorias. Adaptado de: Torabi A, Mohammadbagheri E, AkbariDilmaghani N, Bayat AH, Fathi M, Vakili K, et al. Proinflammatory Cytokines in the Olfactory Mucosa Result in COVID-19 Induced Anosmia. ACS Chemical Neuroscience. 2020 Jul 1;11(13):1909–13.

que la proteína Nsp13, la cual está presente en el coronavirus, altera la estructura proteica de los cilios, originando así su destrucción.<sup>15</sup>

#### 4.- Daño en el bulbo olfatorio

Algunos estudios han investigado el daño por COVID-19 a nivel de bulbo olfatorio. Aragão *et al.* detectaron un sangrado o realce anormal en estudios por resonancia magnética, identificando cinco casos de daño al bulbo olfatorio secundario a la infección por COVID-19. Se cree que el mecanismo involucra al virus que entra al sistema nervioso central a través de las neuronas olfatorias en el epitelio olfatorio. El virus penetra la lámina cribosa y llega hasta el bulbo olfatorio, el cual contiene las neuronas olfatorias secundarias.<sup>16</sup>

#### 5.- Daño al epitelio olfatorio

Se han visto cambios histológicos en el epitelio olfatorio posterior a la infección viral, en los cuales se aprecia desorganización, cicatrización, atrofia y una importante reducción

en la densidad de los receptores del epitelio olfatorio. Esto soporta la teoría de la anosmia secundaria a un daño directo en el epitelio olfatorio. El tejido cicatricial se genera por la intensa inflamación, dificultando así la recuperación y crecimiento de las células del epitelio, causando un retraso en la recuperación del olfato en algunos pacientes.<sup>7</sup>

#### 6.- Daño a las neuronas totipotenciales olfatorias

Existen reportes de anosmia persistente de más de dos meses en un pequeño grupo de pacientes con COVID-19. En estos casos es probable que el daño en las células totipotenciales perpetúa la anosmia y retrasa la capacidad de regeneración del epitelio olfatorio.<sup>17</sup>

## EXPLORACIÓN DE LA FUNCIÓN OLFATORIA

Para valorar la función olfatoria en la consulta se utilizan kits que se componen de barras

olfativas o de frascos, los cuales se le presentan al paciente para así poder determinar los umbrales de la olfacción. Los que se utilizan comúnmente son el *University of Pennsylvania Smell Identification Test-40* y el *Barcelona Smell Test-24*, que de manera respectiva cuentan con 40 y 24 aromas distintos, haciendo así que sean difíciles y lentos para su aplicación. Existen versiones abreviadas de estos kits, que constan de 4 y 12 aromas, facilitando así su aplicación en grandes series de pacientes como el *4-item Pocket Smell Test* y el *12-item Brief Smell Identification Test*. Sin embargo, estos test más sencillos siguen sin ser aplicables cuando existe falta de tiempo o pocos recursos.

También existen cuestionarios específicos, como el *Questionnaire for Olfaction Dysfunction* o, todavía más sencillo, el uso de una escala visual análoga que se puede utilizar también para valorar el sentido del gusto. En ocasiones se complementa el uso de escalas análogas con etanol, amoníaco y mentol, pudiendo así valorar el nervio trigémino.<sup>10</sup>

## TRATAMIENTO

La anosmia por COVID-19 afecta en gran medida la calidad de vida de los pacientes y es por eso que dentro del tratamiento se debe indicar también apoyo psicológico y nutricional para maximizar la calidad de vida. Se le debe enfatizar a los pacientes de la necesidad de revisar el correcto funcionamiento de la instalación de gas, por ejemplo, tener precaución con los alimentos al revisar muy bien su fecha de caducidad. Se sugiere a los fumadores dejar de fumar para disminuir los síntomas del sistema olfatorio. Los pacientes con trastornos del olfato tienen un riesgo mayor de sufrir depresión en comparación con aquellos con normosmia, por lo que es necesario identificarlos y derivarlos con el especialista indicado.<sup>18</sup>

## Terapia de rehabilitación olfatoria

El tratamiento para anosmia que cuenta con más evidencia es la terapia de rehabilitación olfatoria. Esta terapia no farmacológica consiste en pedirle al paciente que inhale diferentes tipos de aromas mediante una variedad de aceites esenciales. El mecanismo de acción es hipotético, pero se cree que existe una regeneración de los receptores olfatorios neuronales y con esto un aumento en el procesamiento de toda la información que llega a las neuronas olfatorias.<sup>19</sup>

La terapia de rehabilitación olfatoria clásica se realiza dos veces al día y consiste en un set de cuatro aromas intensos: rosa, eucalipto, limón y clavo.<sup>20</sup> En la mañana y en la tarde los pacientes huelen durante 10 segundos cada uno de los 4 aromas, inclusive se les permite adquirir sus propios aceites esenciales y combinarlos para mejorar así la adherencia terapéutica. Es importante comentarle al paciente que la terapia es por seis meses ya que, si se realiza por menos de 12 semanas, no será efectiva. Denis *et al.* realizaron un estudio con 548 pacientes que se sometieron a la terapia de rehabilitación olfatoria y agregaron además imágenes que los participantes podían relacionar con la esencia que estaban oliendo. Después de cuatro semanas, 64% de los pacientes disminuyeron sus síntomas.<sup>21</sup> Se realizó también un metaanálisis por Hura *et al.*, Kattar *et al.* y Addison *et al.* en donde llegaron a conclusiones muy similares con resultados positivos en un mínimo de 12 semanas de terapia.

## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La mayoría de las alteraciones del olfato post-COVID-19 se resuelven de manera espontánea a las dos semanas, pero existen casos en que las molestias persisten más allá de este tiempo, por lo que es necesario plantear la posibilidad de terapia farmacológica. El tratamiento farmacológico propuesto es mediante corticosteroides sistémicos y/o intranasales; aún se desconoce la efectividad

de dichas terapias, pero muestran un potencial para lograr la remisión de la anosmia/hiposmia.

La revista *ACS Chemical Neuroscience* realizó una recopilación de diferentes tratamientos farmacológicos reportados en la literatura en pacientes con alteraciones del olfato post-COVID-19.<sup>7</sup>

#### *Gotas nasales de betametasona*

En un estudio realizado en 2021 por Rashid *et al.* en 276 pacientes con anosmia y COVID-19 confirmado por PCR, la aplicación nasal de gotas de betametasona no tuvo un efecto significativo en el tiempo de recuperación de la anosmia.<sup>22</sup>

#### *Spray nasal de fluticasona*

En un estudio realizado en 2021 por Singh *et al.* con 120 pacientes con una media de edad de 51 años, sí se encontró una mejoría estadísticamente significativa en la capacidad de reconocer todos los olores.<sup>23</sup>

#### *Plasma rico en plaquetas*

Yan *et al.*, en el año 2020,<sup>24</sup> estudiaron a siete pacientes con más de seis meses de anosmia, sin evidencia de sinusitis y sin mejoría con la terapia de rehabilitación olfatoria. Recibieron una sola inyección de plasma rico en plaquetas en la mucosa de la corredera olfatoria y mencionan que todos los participantes presentaron una mejoría subjetiva poco después de la inyección, pero después se estabilizaron. A los tres meses después del tratamiento, dos pacientes con anosmia no mejoraron de manera significativa, cinco pacientes con hiposmia presentaron una mejoría a los tres meses de seguimiento. Al final, ninguno presentó efecto adverso alguno por el uso de esta terapia. Concluyen que es un tratamiento seguro y los datos preliminares muestran una posible eficacia sobre todo en la hiposmia moderada. Sin embargo, son necesario más estudios para determinar la duración del tratamiento y la frecuencia en su aplicación.

#### *Corticoesteroides orales*

Huart *et al.* refieren que algunos pacientes con evidencia de inflamación en nariz y senos paranasales pudieran verse beneficiados del uso de corticoesteroides orales, sin embargo, aún hay poca evidencia y deben ser usados con precaución y dependiendo de las circunstancias de cada paciente.<sup>25</sup>

Actualmente la terapia farmacológica es sólo para pacientes con anosmia persistente por más de dos semanas, y, aunque el tratamiento sigue siendo aún controversial, hoy día se investigan otras alternativas, como lo son ingeniería de tejidos y terapia con células totipotenciales.<sup>7</sup>

## REFERENCIAS

1. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *International Forum of Allergy & Rhinology* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jan 22];10(8):944–50. Available from: /pmc/articles/PMC7262123/?report=abstract.
2. Roy D, Ghosh R, Dubey S, Dubey MJ, Benito-Leon J, Kanti Ray B. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic. *Can J Neurol Sci* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jan 22];48(1):1. Available from: /pmc/articles/PMC7533477/
3. Halabe-Cherem J, Salado-Burbano JC, Nellen-Hummel H. Parosmia agradable a materia fecal propia posterior a la infección por SARS-CoV-2. *Gac Med Mex*. 2021 Oct 11;157(6).
4. Hura N, Xie DX, Choby GW, Schlosser RJ, Orlov CP, Seal SM, et al. Treatment of post-viral olfactory dysfunction: an evidence-based review with recommendations. Vol. 10, *International Forum of Allergy and Rhinology*. John Wiley and Sons Inc; 2020. p. 1065–86.
5. Pasha Raza, Golub Justin S. *Otolaryngology Head and Neck surgery clinical reference guide*. Fifth Edition. 2018.
6. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status. Vol. 7, *Mil Med Res*. BioMed Central Ltd.; 2020.
7. Najafloo R, Majidi J, Asghari A, Aleemardani M, Kamrava SK, Simorgh S, et al. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. Vol. 12, *ACS Acs Chem Neurosci*; 2021. p. 3795–805.
8. Torabi A, Mohammadbagheri E, Akbari Dilmaghani N, Bayat AH, Fathi M, Vakil K, et al. Proinflammatory Cytokines in the Olfactory Mucosa Result in COVID-19 Induced Anosmia. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Jul 1;11(13):1909–13.
9. Oliva Marín JE. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud*. 2020 Apr 30;3(2).

10. Lop Gros J, Iglesias Coma M, González Farré M, Serra Pujadas C. Olfactory dysfunction in COVID-19, a review of the evidence and implications for pandemic management. Vol. 71, *Acta Otorrinolaringol Esp. Elsevier Doyma*; 2020. p. 379–85.
11. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurology*. 2020 Jun 1;77(6):683–90.
12. Giacomelli A, Pezzati L, Conti F, Bernacchia D, Siano M, Oreni L, et al. Self-reported Olfactory and Taste Disorders in Patients With Severe Acute Respiratory Coronavirus 2 Infection: A Cross-sectional Study. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America [Internet]*. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jan 22];71(15):889–90. Available from: /pmc/articles/PMC7184514/
13. Klopfenstein T, Kadiane-Oussou NJ, Toko L, Royer PY, Lepiller Q, Gendrin V, et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect*. 2020 Aug 1;50(5):436–9.
14. Borsetto D, Hopkins C, Philips V, Obholzer R, Tirelli G, Polesel J, et al. Self-reported alteration of sense of smell or taste in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis on 3563 patients. *Rhinology* 200;58(5):430-436.
15. Li W, Li M, Ou G. COVID-19, cilia, and smell. Vol. 287, *FEBS Journal*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 3672–6.
16. Aragão MFVV, Leal MC, Cartaxo Filho OQ, Fonseca TM, Valença MM. Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2020 Sep 1;41(9):1703–6.
17. Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L. Persistent Headache and Persistent Anosmia Associated With COVID-19. *Headache* 2020;60(8):1797-1799.
18. Desai M, Oppenheimer J. The Importance of Considering Olfactory Dysfunction During the COVID-19 Pandemic and in Clinical Practice. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021;9(1):7-12.
19. Altundag A, Yıldırım D, Tekcan Sanli DE, Cayonu M, Kandemirli SG, Sanli AN, et al. Olfactory Cleft Measurements and COVID-19-Related Anosmia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021;164(6):1337-1344.
20. Hummel T, Reden KRJ, Hähner A, Weidenbecher M, Hüttenbrink KB. Effects of olfactory Training in patients with olfactory loss. *Laryngoscope*. 2009;119(3):496-499.
21. Denis F, Septans AL, Periers L, Maillard JM, Legoff F, Gurden H, et al. Olfactory Training and Visual Stimulation Assisted by a Web Application for Patients With Persistent Olfactory Dysfunction After SARS-CoV-2 Infection: Observational Study. *Journal of Medical Internet Research [Internet]*. 2021 May 1 [cited 2022 Jan 23];23(5). Available from: /pmc/articles/PMC8163493/
22. Rashid RA, Zgair A, Al-Ani RM. Effect of nasal corticosteroid in the treatment of anosmia due to COVID-19: A randomised double-blind placebo-controlled study. *Am J Otolaryngol*. 2021 Sep-Oct;42(5):103033. doi: 10.1016/j.amjoto.2021.103033.
23. Singh CV, Jain S, Parveen S. The outcome of fluticasone nasal spray on anosmia and triamcinolone oral paste in dysgeusia in COVID-19 patients. *Am J Otolaryngol*. 2021 May-Jun;42(3):102892. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102892. Epub 2021 Jan 16. PMID: 33493729; PMCID: PMC7972940.
24. Yan CH, Mundy DC, Patel ZM. The use of platelet-rich plasma in treatment of olfactory dysfunction: A pilot study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2020;5(2):187-193.
25. Huart C, Philpott CM, Altundag A, Fjaeldstad AW, Frasnelli J, Gane S, et al. Systemic corticosteroids in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-related smell dysfunction: an international view. *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2021 Jul 1;11(7):1041–6.



## Cefalea

Juan Manuel Calleja Castillo, Nicole Somerville Briones



### INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019 se identificó el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 en Wuhan, China. La Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró oficialmente la pandemia por enfermedad de COVID-19 en enero del 2020. Conforme han pasado los meses, hemos aprendido acerca de su comportamiento en el sistema nervioso y otros síntomas neurológicos asociados.

La enfermedad por coronavirus causa síntomas neurológicos en un 35% de los casos; entre los más frecuentes, la cefalea, que se presenta tanto en la fase aguda como en la crónica. A continuación, revisaremos la información, siempre cambiante, acerca de la cefalea en relación con el COVID-19.

### CEFALEA EN LA INFECCIÓN AGUDA

#### Fisiopatogenia

El potencial invasivo del virus SARS-CoV-2 al sistema nervioso es un tema de debate, que resulta relevante para explicar la posible fisiopatogenia en la cefalea asociada al virus. Los coronavirus han demostrado la capacidad de infectar neuronas e incluso de presentar propagación interneuronal mediante el mecanismo fisiológico del transporte axonal.

Diversos estudios han resultado controversiales con respecto a la capacidad invasiva o patogénica sobre el tejido nervioso. Se ha reportado que su entrada por la mucosa y el bulbo olfatorio pueden ser la vía por la que ingresan al sistema nervioso. Por otro lado, es bien conocido que el receptor ECA2, la principal vía de endocitosis del virus, es ampliamente expresado en el endotelio de las arterias cerebrales y puede representar otra vía de entrada y/o un mecanismo fisiopatogénico de daño cerebral.

Existen diversos mecanismos fisiopatogénicos conocidos de cefalea que pueden estar alterados y, por tanto, pueden explicar la cefalea asociada con el COVID:

- El péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) y su relación con la migraña u otras cefaleas primarias puede expresar un aumento cíclico o permanente, predisponiendo el desarrollo de cefalea paroxística o aumento de la frecuencia de migraña previamente diagnosticada.
- El aumento de interleucinas y otras moléculas proinflamatorias, propias de la “tormenta de citocinas”, un fenómeno mediado principalmente por IL-6 que caracteriza a la infección, puede condicionar el desarrollo de cefalea por la interacción inflamatoria a nivel trigémino-vascular.
- La propia inflamación endotelial a nivel arteriolar meníngeo y en la vasa *nervorum* de los nervios craneales puede condicionar dolor agudo y/o crónico.

#### Frecuencia de la cefalea como síntoma agudo

En las distintas series reportadas, incluyendo las iniciales en Wuhan hasta las grandes series internacionales, los síntomas neurológicos son prominentes en un 35% de los casos

de infección por COVID-19, siendo la cefalea una manifestación frecuente. Se ha reportado una prevalencia del 13-22% en hospitalizados durante la fase aguda con enfermedad moderada a grave y hasta 70% en externos. La cefalea puede ser el síntoma inicial hasta en 81% de los pacientes, siendo una causa de consulta frecuente sin sospechar de manera temprana enfermedad por COVID-19.

### Características clínicas

Las manifestaciones clínicas en la fase aguda son altamente heterogéneas, reportándose con mayor frecuencia como cefalea de predominio frontal bilateral (35%) u holocraneana (35%), opresiva (70%), de intensidad moderada o grave (60-75%), de duración prolongada >24 horas o persistente a lo largo de varios días; sin embargo, en 50% de los casos tiene un patrón circadiano con predominio vespertino. Es frecuentemente exacerbada por la tos que acompaña al involucro respiratorio, pero característicamente no se exagera por otras modalidades de la maniobra de Valsalva. La fotofobia y fonofobia no son características, presentándose en aproximadamente 30% de los casos.

### CEFALEA

La definición de cefalea post-COVID-19 enfatiza en cualquier cefalea crónica cuyo inicio o empeoramiento parece tener una relación temporal con infección confirmada por SARS-CoV-2.

### Síndrome neurológico

Existen numerosos síntomas que pueden persistir por periodos de larga duración después de la infección aguda por SARS-CoV-2. Se han utilizado diferentes términos para nombrarlos, los cuales se han generalizado a nivel noticioso propio de la pandemia (e.g., el *Long COVID*), sin embargo, el consenso general sugiere que

el término “síndrome COVID-19 post-agudo” (PACS por sus siglas en inglés *post-acute COVID-19 syndrome*) es el más correcto. Este síndrome se define como la persistencia de síntomas y/o complicaciones secundarias a la infección por SARS-CoV-2, con una duración mayor de 4 a 12 semanas después de los síntomas iniciales.

A nivel del sistema nervioso, pueden presentarse manifestaciones a nivel periférico y/o central. Resulta importante enfatizar la utilidad de realizar distinción detallada entre las complicaciones neurológicas propias de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (e.g., polineuropatía y miopatía del paciente crítico), las secuelas presentes tras la infección aguda (e.g., anosmia, enfermedad vascular cerebral), alteraciones parainfecciosas inmunomediadas (e.g., síndrome de Guillain Barré) y condiciones de etiología y fisiopatogenia desconocida, con una expresión clínica variable, como la fibromialgia, cefalea y alteraciones cognitivas. Un reto actual es la capacidad de discernir si estos síntomas son entidades independientes, son de origen funcional o están asociados a una comorbilidad psiquiátrica desencadenada o exacerbada por el aislamiento, resultando en un “daño colateral” de la pandemia, o una combinación de distintos factores.

### Fisiopatogenia de la cefalea

Al tratarse de una entidad nueva en continua investigación, han surgido varias hipótesis y teorías en relación con el origen patogénico de los distintos síntomas, incluyendo la cefalea.

A continuación, enumeramos las más relevantes en espera de más estudios, con la finalidad de dilucidar los mecanismos fisiopatológicos de esta manifestación clínica.

- Persistencia del virus en tejido nervioso/meningovascular: la presencia recientemente descrita de receptor ECA en diversos sitios del SNC, la transmisión transináptica del virus, el paso del virus a través de la barrera hematoen-

cefálica por medio de receptores propios o por un mecanismo de “caballo de Troya”, sugieren que el virus puede estar presente y ser patogénico a nivel del sistema nervioso. Mientras el daño directo del virus sobre el SNC parece ser inusual, existe evidencia sobre neuronofagia inducida durante la infección, siendo el involucro a nivel del tallo cerebral posiblemente relevante en la cefalea persistente. Por otro lado, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 puede persistir en tejidos respiratorios posterior a la infección aguda, siendo probable el alojamiento a nivel del tejido nervioso, principalmente en el endotelio vascular, las meninges, líquido cefalorraquídeo y nervios craneales con un mayor tropismo hacia el I y V, posiblemente asociándose al desarrollo de dolor craneofacial persistente.

- Activación autoinmune crónica: el desencadenamiento de respuestas autoinmunes persistentes se ha asociado con otros síndromes postinfecciosos crónicos de origen viral como en el caso de chikungunya, ébola y virus de Epstein-Barr, así como en otros coronavirus. Puede estar involucrada la existencia del “inflamiasoma” crónico, un concepto conocido en la fisiopatogenia de la migraña, con interacción neuroinflamatoria en la interfase neurovascular meníngea. En COVID-19, los datos bioquímicos y citométricos correspondientes con actividad del sistema inmune persistente se asocian con una mayor duración de los síntomas y, posiblemente, con algunos fenotipos de PACS.
- Liberación neurovascular de neurotransmisores e interleucinas: el aumento intratecal y en el microambiente de la interfase neurovascular del glutamato, ácido quinólico, interleucinas como IL-6 y TNF-alfa y el sistema del complemento puede condicionar alteraciones neuropsiquiátricas y excitotoxicidad. Asimismo, puede promover una disminución significativa de neurotransmisores mediadores de las vías del dolor, como la serotonina.

- La modificación de las terminales presinápticas mediante la activación del sistema del complemento en la etapa postviral puede ser un ejemplo de la interacción entre el sistema microglial y la unidad neurovascular.
- La presencia de daño residual sistémico, e presado mediante falla cardiaca, hipoxemia e hipercapnia asociados a daño pulmonar, puede condicionar el desarrollo de cefalea secundaria hasta su adecuada corrección.

### Evolución clínica

A pesar de carecer de la suficiente información comparativa, es innegable que a nivel mundial un grupo significativo de pacientes con cefalea crónica durante la etapa postinfecciosa por COVID-19 han acudido a buscar atención neurológica. Se ha reportado una gran variabilidad en la presentación clínica de esta entidad, encontrando similitudes con diversos tipos de cefaleas primarias. Esto puede implicar diferentes mecanismos fisiopatológicos, pronósticos y la necesidad de establecer distintas estrategias terapéuticas, según la presentación clínica predominante. Inicialmente se han propuesto los siguientes subtipos alineados con la clasificación de la IHS (**Tabla 4-1**):

Existen pacientes con patrones de cefalea mixtos o que no cumplen con criterios compatibles con el esquema previamente descrito, sin embargo, la clasificación del patrón clínico es relevante en términos de pronóstico y para la toma de decisiones terapéuticas con la finalidad de alcanzar un control o remisión y mejorar la calidad de vida del paciente.

### Epidemiología

La nueva cefalea diaria persistente o tipo III se caracteriza por un inicio agudo sin alcanzar la remisión de los síntomas durante >24 horas, siendo el patrón clínico más frecuente asociado a la infección por SARS-CoV-2, persistiendo en forma subaguda o crónica. Se reporta en el

**Tabla 4-1.** Patrones clínicos de la cefalea asociada a COVID-19

Tipo	Patrón clínico	Equivalente ICHD III
I	Cefalea en etapa aguda, con persistencia posterior, no obstante, se han resuelto el resto de los síntomas	Cefalea crónica atribuida a infección viral sistémica
II	Antecedente de cefalea o migraña previa a la infección con exacerbación	Migraña crónica con SARS-CoV-2 como factor transformador
III	Cefalea diaria persistente que se presenta posterior a la resolución de la infección por COVID-19	Nueva cefalea diaria persistente ( <i>New daily persistent headache</i> , NDPH)

Tomado de: Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: Three migraine-like yet distinct scenarios. *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2021;61(8):1277–80.

13% de los pacientes a los 4 meses y en 2% a los 6 meses posterior a la resolución de la infección.

Para los patrones tipo I y II, se reportaron que el 25% de los pacientes con cefalea crónica sufrieron de episodios de migraña, siendo más frecuentes en mujeres y jóvenes. En alrededor 1/3 de los pacientes persistieron durante >6 semanas con una pobre respuesta a tratamiento y en el 30% fue el único síntoma posterior a la infección aguda por COVID-19. Por otro lado, se reportó que el 50% de estos no tenían antecedente de cefalea y el 60% sufrió de cefalea continua durante el día.

### Abordaje diagnóstico

Una necesidad que emerge al valorar un paciente con cefalea en PACS es distinguir a aquellos pacientes que pudiesen tener causas secundarias e importantes de cefalea. Existen alteraciones cerebrovasculares (trombosis venosa cerebral, hemorragia intracraneal, etc.) y de otra índole (encefalitis, meningitis, neoplasias cerebrales, etc.) relacionadas o no con la infección por COVID-19, por lo que debemos detectar si están presentes para brindar un tratamiento adecuado y oportuno. Se recomienda utilizar el esquema validado para realizar estudios de imagen cerebral en caso de presentarse alguna “bandera roja” (Tabla 4-2).

Se ha demostrado una mayor prevalencia de cefaleas post-COVID pero que resultaron ser secundarias en pacientes con síntomas sistémicos (e.g., fiebre), mayores de 50 años, exacerbación con tos y PCR elevada.

### Estudios de gabinete

Cuando el patrón clínico es altamente sugerente de cefalea “primaria”, sin presencia de banderas rojas, se recomienda no realizar estudios de imagen, incluyendo tomografía computarizada, la cual carece de una alta sensibilidad, lo que resulta en un abordaje excesivo. Ante la sospecha justificada o presencia de datos de alarma, lo idóneo es realizar una IRM.

### Factores de riesgo para cefalea prolongada

Los principales factores de riesgo para desarrollar cefalea crónica post-COVID-19 incluyen:

- Dolor durante la fase aguda de la enfermedad.
- Antecedente de migraña y/o cefalea primaria no ha demostrado ser un factor de riesgo.
- Enfermedad con manejo ambulatorio y/o no haber requerido intubación con ventilación mecánica.

### Tratamiento

Existe poca evidencia directa sobre las estrategias terapéuticas específicas correspondientes a cefalea post-COVID-19, por lo que el tratamiento deberá individualizarse de acuerdo con las características clínicas, el patrón de la cefalea u otras comorbilidades asociadas a PACS y/o independientes. En pacientes con antecedente de cefalea preexistente con exacerbación tras la infección se recomienda seguir las guías de práctica clínica.

En pacientes con nueva cefalea diaria persistente el tratamiento dependerá del fenotipo

**Tabla 4-2.** Datos de alarma (banderas rojas) que indican que debe solicitarse estudio de imagen cerebral en pacientes con cefalea post-COVID-19

	<b>Signo o síntoma</b>	<b>Cefaleas secundarias asociadas (ICHD-3b)</b>	<b>Color de bandera</b>
1	Síntomas sistémicos (e.g fiebre)	Infecciones, alteraciones intracraneales no vasculares, síndrome carcinoide o feocromocitoma	Roja (naranja en casos de fiebre aislada)
2	Antecedente de cáncer	Metástasis; tumores cerebrales	Roja
3	Déficit o disfunción neurológica (alteración de la consciencia)	Vascular; alteraciones intracraneales no vasculares; absceso cerebral; infecciones	Roja
4	Inicio súbito	Hemorragia subaracnoidea u otras atribuidas a causas vasculares intracraneales o cervicales	Roja
5	Edad >50 años	Arteritis de células gigantes, neoplasias, alteraciones vasculares (intracraneales o cervicales) o intracraneales no vasculares	Roja
6	Cambios en el patrón o inicio reciente	Neoplasias, alteraciones intracraneales vasculares y no vasculares	Roja
7	Cefalea posicional	Hipertensión o hipotensión intracraneal	Roja
8	Precipitación/exacerbación por estornudo, tos o actividad física	Malformaciones de la fosa posterior; malformación o síndrome de Chiari	Roja
9	Papiledema	Hipertensión intracraneal, neoplasias, alteraciones intracraneales no vasculares	Roja
10	Cefalea progresiva con presentación atípica	Neoplasias; alteraciones intracraneales no vasculares	Roja
11	Embarazo o puerperio	Vasculopatías intracraneales y cervicales; enfermedad hipertensiva del embarazo (e.g preeclampsia); trombosis venosa cerebral; hipotiroidismo, anemia; diabetes	Roja
12	Dolor orbital/ocular con síntomas disautónómicos	Patologías de la fosa posterior, región pituitaria, seno cavernoso; síndrome de Tolosa-Hunt, causas oftálmicas	Roja
13	Cefalea posttraumática	Cefalea postraumática aguda o crónica; hematoma subdural; vasculares	Roja
14	Patología inmunitaria (e.g VIH)	Infecciones oportunistas	Roja
15	Abuso de analgésicos o inicio de fármaco	Cefalea por sobreuso de analgésicos, interacciones o incompatibilidad farmacológica	Roja

Tomado de: Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice. *Neurology*. 2019 Jan 15;92(3):134–44.

clínico predominante. En aquellos con patrón de cefalea en la etapa aguda con persistencia posterior (Tipo I) o nueva cefalea tensional diaria persistente (Tipo II), el fármaco de elección es la amitriptilina, siendo opciones alternas la mirtazapina y la venlafaxina. En este grupo de pacientes es importante vigilar cambios en el estado del ánimo y alteraciones en el patrón de sueño por una alta prevalencia de alteraciones neuropsiquiátricas

concomitantes, posiblemente exacerbadas por fármacos como los betabloqueadores y la flunarizina, frecuentemente asociados a síndromes afectivos.

Al igual que en el tratamiento de la migraña, un eslabón terapéutico es la educación del paciente y la identificación de factores desencadenantes, incluyendo psicológicos, hormonales, alimentarios, ambientales, asociados a patrones de sueño, fármacos y otros.

En pacientes con patrón de migraña exacerbada en su intensidad o frecuencia después de la infección viral (patrón II), se debe iniciar tratamiento, ya sea para la crisis, o preventivo. El tratamiento farmacológico para abortar la crisis migrañosa puede clasificarse en inespecífico, específico o adyuvante. El inespecífico consiste en la administración de paracetamol y analgésicos no esteroideos (AINE), como ácido acetilsalicílico, naproxeno sódico y diclofenaco. Entre los específicos más frecuentes se encuentran los ergóticos y agonistas de los receptores 5-HT<sub>1B/D</sub> o triptanos, mientras que los coadyuvantes incluyen a los antieméticos o procinéticos como la metoclopramida y domperidona para disminuir la náusea y el vómito desencadenados por la cefalea. Se recomienda evitar el uso de derivados de la morfina y combinaciones con barbitúricos, codeína, tramadol y/o cafeína por su pobre eficacia, riesgo de efectos paradójicos y cronicidad por abuso de medicamentos. El tratamiento abortivo de primera elección consiste en la administración de triptanos, sin embargo, están contraindicados en pacientes con hipertensión no controlada, enfermedad coronaria, enfermedad vascular cerebral y enfermedad vascular periférica por sus efectos vasoconstrictores.

Debe evitarse la administración de paracetamol y AINE durante >15 días al mes y ergóticos o triptanos durante >10 días al mes por riesgo de desarrollar cefalea por abuso de analgésicos. El uso crónico de estos medicamentos incrementa el riesgo de desarrollar complicaciones gastrointestinales, como úlcera péptica y sangrado de tubo digestivo; por otro lado, aumentan el riesgo cardiovascular, las lesiones renales agudas o el deterioro en enfermedad renal crónica.

El tratamiento preventivo de migraña está indicado en pacientes que sufren 3 o más episodios al mes, pacientes con menos de una crisis a la semana discapacitante con varios días de duración, pobre respuesta o intolerancia al tratamiento sintomático, aquellos que requieren manejo sintomático dos o más días por

semana, con auras prolongadas y discapacitantes (e.g afasia, hemiparesia, síntomas de tronco encefálico) y con crisis epilépticas durante el episodio agudo. Los principales fármacos preventivos son algunos betabloqueadores (propranolol, atenolol, metoprolol), neuromoduladores (topiramato y ácido valproico), antidepressivos (amitriptilina, venlafaxina), IECA/ARA II (lisinopril, candesartán) y antagonistas de calcio (flunarizina).

En la práctica clínica actual se ha incrementado el uso de toxina botulínica tipo A en técnicas de bloqueo nervioso en el manejo de migraña y neuralgia para reducir la frecuencia de los episodios y su duración, con la finalidad de brindar una mejor calidad de vida al paciente. Los primeros reportes describieron una respuesta parcial o total en el 89% de los que recibieron inyecciones pericraneales con la neurotoxina. El ensayo PREEMPT reportó seguridad, eficacia y tolerancia como tratamiento profiláctico en pacientes con migraña crónica.

## Pronóstico

Estudios recientes han descrito la aparición de síntomas post-COVID-19 en dos fases. La primera ocurre durante los primeros 1.5 a 3 meses tras la resolución del cuadro infeccioso agudo y la segunda durante los 6 a 9 meses. En comparación con otros síntomas, cuya prevalencia disminuyó a los 6-9 meses, la frecuencia de cefalea no demostró diferencias significativas entre periodos, persistiendo en 10-37% de los casos. Entre los factores predictivos descritos se encuentra el desarrollo de cefalea durante la etapa aguda de la enfermedad, mientras que el antecedente de migraña no se asoció a una mayor prevalencia.

La nueva cefalea diaria persistente es el patrón de cefalea crónica asociado a COVID-19 más frecuente, siendo predominante en individuos sin antecedente de cefalea primaria. El pronóstico es pobre con una alta tasa de

discapacidad, resistencia a tratamiento y desarrollo de comorbilidades neuropsiquiátricas, como depresión y ansiedad. Los factores precipitantes más comunes son las infecciones y los procedimientos quirúrgicos. Es frecuente la exacerbación por el uso crónico y discriminado de analgésicos. De acuerdo con la clasificación ICHD-III se cataloga en autolimitada (meses de duración) y refractaria, siendo la última más frecuente. Estudios han reportado que el fenotipo clínico con predominio de migraña tiene una duración promedio de 31 meses en comparación con 18 meses en el fenotipo tensional. Actualmente no existe un periodo de corte determinado para clasificar a estos pacientes, sin embargo, en una serie de casos se reportó una remisión a los 24 meses en el 63% de los pacientes, mientras que otros estudios observacionales han reportado una tasa del 66-78%.

Es importante enfatizar sobre la importancia del reconocimiento temprano de banderas rojas para descartar otras entidades. En estudios recientes se ha reportado una prevalencia hasta del 74% en pacientes hospitalizados por COVID-19, siendo más frecuente en adultos mayores de 50 años, fiebre, exacerbación por tos y elevación de PCR, sin embargo, carecemos de estudios sobre estos datos de alarma y hallazgos radiológicos en el periodo subagudo o crónico de la enfermedad.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Bolay H, Gül A, Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2020;60(7):1415–21.
- Boldrini M, Canoll PD, Klein RS. How COVID-19 Affects the Brain. *JAMA Psychiatry.* 2021 Jun 1;78(6):682–3.
- Carod-Artal FJ, García-Moncó JC. Epidemiology, pathophysiology, and classification of the neurological symptoms of post-COVID-19 syndrome. *Neurology Perspectives.* 2021 Dec;1:S5–15.
- Caronna E, Alpuente A, Torres-Ferrus M, Pozo-Rosich P. Toward a better understanding of persistent headache after mild COVID-19: Three migraine-like yet distinct scenarios. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2021;61(8):1277–80.
- MaassenVanDenBrink A, de Vries T, Danser AHJ. Headache medication and the COVID-19 pandemic. *The Journal of Headache and Pain.* 2020 Apr 25;21(1):38.
- Martelletti P, Bentivegna E, Spuntarelli V, Luciani M. Long-COVID Headache. *SN Compr Clin Med.* 2021 Aug 1;3(8):1704–6.
- Membrilla JA, Caronna E, Trigo-López J, González-Martínez A, Layos-Romero A, Pozo-Rosich P, et al. Persistent headache after COVID-19: Pathophysiology, clinic and treatment. *Neurology Perspectives.* 2021 Dec;1:S31–6.
- Sampaio Rocha-Filho PA, Voss L. Persistent Headache and Persistent Anosmia Associated With COVID-19. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2020;60(8):1797–9.
- Szperka CL, Ailani J, Barmherzig R, Klein BC, Mienen MT, Halker Singh RB, et al. Migraine Care in the Era of COVID-19: Clinical Pearls and Plea to Insurers. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2020;60(5):833–42.
- Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review. *JAMA Neurology.* 2020 Agosto;77(8):1018–27.



## Deterioro cognitivo

Humberto Estrada, Gregorio Amin Cervantes Arriaga, Mayela Rodríguez Violante



### INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se identificó por primera vez en diciembre de 2019 como la causa de una enfermedad respiratoria denominada enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19); el 27 de febrero de 2020, la Secretaría de Salud detectó el primer caso de COVID-19 en México, 21 días después se reportó la primera defunción asociada a este virus. Lo que inicialmente se observó como un problema lejano, cambió radicalmente nuestras vidas, obligándonos al personal de salud a establecer líneas de atención e investigación, que nos hicieron evolucionar al ritmo de la pandemia. La manifestación clínica aguda principal son síntomas respiratorios; sin embargo, las coordinadas actuales informan de manera cada vez más frecuente y consistente complicaciones neurológicas y neuropsiquiátricas agudas pero, sobre todo, a largo plazo. Los informes de trastornos prolongados de la memoria, fatiga y síntomas respiratorios persistentes se han agrupado en el título de “Síndrome post-COVID” o “secuelas postagudas de COVID”.<sup>1-3</sup>

Si bien la definición de la línea de tiempo postaguda de COVID-19 está evolucionando, se ha sugerido incluir la persistencia de los síntomas o el desarrollo de secuelas más allá de 3 o 4 semanas desde el inicio de los síntomas agudos de COVID-19.<sup>4</sup> Las líneas de investigación actual dirigen las coordinadas del daño más allá de la afección pulmonar, un involucro sistémico, con un involucro al sistema nervioso central en el momento agudo y con manifestaciones clínicas involucradas a largo plazo, como es el deterioro cognitivo. Llevamos más de dos años de la declaración de estado de pandemia y aún desconocemos las consecuencias a largo plazo. La información que planteamos en este texto es la recopilación del seguimiento a 6 meses de los pacientes con infección de SARS-CoV-2.

Albert Camus dice en su libro *La peste*, que durante las pandemias aprendemos que hay más cosas para admirar en los hombres que para despreciar. Nuestra vida cambia para siempre; atrás de una máscara se esconde un padre, una madre, un hijo, un hermano, una mente. Al llamado de ayuda por los “apestados” acudimos todos; como escribe Camus: “En el hombre hay más cosas dignas de admiración que de desprecio”, y estoy seguro de que seguiremos en nuestra lucha por lograr una diferencia para tantos que lo necesitan, a veces locos, otras veces poetas y, en ocasiones, médicos. Desconocemos las proyecciones futuras de esta pandemia: el pasado nos recuerda una proyección del futuro, pero siempre podemos escribirla de diferentes maneras.

### MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS AGUDAS

En el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán se evaluaron a 1 072 pacientes con infección SARS-CoV-2 y se

encontraron en 163 (15.2%) alteraciones neurológicas al ingreso, las más comunes fueron cefalea (41.7%), mialgia (38.5%), disgeusia (8%) y anosmia (7%); 18 pacientes presentaron alteración del estado mental, siendo más frecuente los que desarrollaron eventos neurológicos

intrahospitalarios (6.7% vs. 0.8%  $p < 0.001$ ). El evento neurológico más frecuente durante la hospitalización fue el delirio ( $n = 140$ , 13.1%), debilidad ( $n = 55$ , 5.1%) y retraso en la recuperación del estado mental tras la retirada de la sedación en ( $n = 27$ , 2.5%).<sup>5</sup> Jennifer A. Frontera, en una cohorte de 4 491 pacientes con COVID-19 hospitalizados en Nueva York, registró la prevalencia de nuevos trastornos neurológicos en 606 (13.5%); los diagnósticos más frecuentes fueron: encefalopatía tóxica/metabólica (6.8%), convulsiones (1.6%) y accidente cerebrovascular. La aparición de un trastorno neurológico en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 se asoció con un aumento del 38% en el riesgo de muerte en el hospital y una reducción del 28% en la probabilidad de alta domiciliaria, después de ajustar por otros factores.<sup>6</sup>

Ambas cohortes, tanto la de Nueva York como la mexicana, documentaron una prevalencia de alteraciones neurológicas del 13.5 y 15.2%, respectivamente; dichos estudios determinaron la relación de las manifestaciones neurológicas en relación con la gravedad sistémica, asimismo, se proyectó un seguimiento a 6 meses, que abordaremos más adelante.

## FISIOPATOLOGÍA Y EPIDEMIOLOGÍA DEL DETERIORO COGNITIVO

La fisiopatología del SARS-CoV-2 es ciertamente multifactorial, pero los mecanismos exactos que conducen a las consecuencias neurológicas, como es el deterioro cognitivo, aún no están claros. Se proponen los siguientes mecanismos fisiopatológicos de manifestaciones neurológicas:

a) *Neurotropismo y capacidad directa* para entrar en las neuronas y las células gliales, lo que provoca disfunción y daño neuronal (neuroinvasión) y, en segundo lugar, encefalitis. El virus puede llegar al sistema nervioso central (SNC) indirectamente

a través de la barrera hematoencefálica y/o directamente por transmisión axonal mediante las neuronas olfatorias. Jenny Meinhardt y su equipo de colaboradores realizaron autopsias a 33 personas con COVID-19 ( $n = 22$  hombres y  $n = 11$  mujeres), sin clasificar si tenían síntomas neurológicos o estaban ausentes; se demostró la presencia de ARN y proteína del SARS-CoV-2 en regiones anatómicamente distintas de la nasofaringe y el cerebro. Este virus puede ingresar al sistema nervioso cruzando la interfaz neural-mucosa en la mucosa olfativa, aprovechando la vecindad cercana de esta, el tejido endotelial y nervioso, incluidas las delicadas terminaciones nerviosas olfativas y sensoriales. Posteriormente, el SARS-CoV-2 parece seguir estructuras neuroanatómicas, penetrando en áreas neuroanatómicas definidas, incluido el centro de control respiratorio y cardiovascular primario en el bulbo raquídeo.<sup>7,8</sup> Las consecuencias de la invasión al SNC a través de una migración transináptica, que se dirige al centro respiratorio, podría ser responsable del colapso respiratorio en pacientes con COVID-19. Por lo tanto, la muerte relacionada con insuficiencia respiratoria podría deberse al colapso del centro respiratorio en el tronco del encéfalo, que generalmente no es muy evidente durante el diagnóstico.<sup>9</sup> Julie Helms y colaboradores describieron el ingreso a unidad de cuidados críticos a 58 pacientes por síndrome de diestrés respiratorio agudo asociada a infección por SARS-CoV-2; se documentó en 8 pacientes (14%), alteraciones neurológicas, se realizó resonancia magnética de encéfalo; en 11 pacientes se documentó y se observó hipoperfusión frontotemporal bilateral en 11/11 (100%) pacientes que se les realizó una RM con perfusión; en tres pacientes documentó evento vascular cerebral y en 8 pacientes se encontró reforzamiento

meníngeo, de los cuales a 7 de les realizó RT-PCR en LCR para SARS-CoV-2; los resultados fueron negativos. Estos hallazgos podrían respaldar la teoría de que el SARS-CoV-2 puede causar manifestaciones neurológicas de manera indirecta, probablemente al desencadenar una reacción, en lugar de una invasión directa del sistema nervioso.<sup>10</sup> Aunque se encontró que el LCR era positivo para este virus en un varón de 24 años en Japón, la resonancia magnética demostró los hallazgos anormales del lóbulo temporal medial, incluido el hipocampo.<sup>11</sup> Ibrahim E. Efe reportó un caso de una mujer de 35 años con cefalea y convulsiones; en la resonancia magnética se encontraron hiperintensidades en el lóbulo temporal izquierdo, en la espectroscopia se mostró un pico elevado de colina que sugerían glioma de alto grado; el examen histológico reveló encefalitis, después del evento de intervención dio positivo por COVID-19.<sup>12</sup>

- b) *Consecuencias negativas secundarias de respuestas inflamatorias* sistémicas excesivas, “tormenta de citocinas” y disfunciones de órganos periféricos que afectan al cerebro. La tormenta de citoquinas en COVID-19 se caracteriza por una respuesta inflamatoria excesiva al SARS-CoV-2, que está mediada por el sistema inmunitario desregulado del huésped. El perfil sistémico de citocinas en la tormenta de citocinas mediada por el SARS-CoV-2 muestra un aumento de la interleucina (IL)-6, IL-7, factor de necrosis tumoral (TNF), quimioquinas inflamatorias como CCL2, CCL3 y CXCL10, y forma soluble de la  $\alpha$ -cadena del receptor de IL-2. Dado que el perfil de citocinas es similar al observado en el sistema de activación de macrófagos, se ha sugerido que la desregulación del compartimento de fagocitos mononucleares desempeña un papel en la hiperinflamación asociada con

COVID-19.<sup>13</sup> Se ha planteado una regulación de esta cascada inflamatoria, mediada por una vía por la acetilcolina liberada por la vía parasimpática que interactúa con la nicotínica  $\alpha 7$  receptores de acetilcolina ( $\alpha 7$  nAChR) en macrófagos tisulares, e inhibe la liberación de citoquinas proinflamatorias.<sup>14</sup> Anoop sugiere una desregulación de esta cascada inflamatoria, en la cual el virus SARS-CoV-2 se transmite por la vía nasal y se extiende al núcleo del tracto solitario; esto puede causar una transmisión defectuosa de la vía antiinflamatoria colinérgica y el eje hipotálamo-pituitario suprarrenal (HPA), lo que da como resultado una tormenta de citoquinas.<sup>15</sup> Mazza Mario Gennaro realizó un seguimiento a tres meses después del alta hospitalaria a 226 pacientes con infección COVID-19 y en el 35.8% aún se autoevaluaban síntomas en rango clínico en al menos una dimensión psicopatológica. El sexo, los antecedentes psiquiátricos previos y la presencia de depresión al mes afectaron la sintomatología depresiva a los tres meses. Independientemente de la gravedad clínica física, el 78% de la muestra mostró desempeños deficientes en al menos un dominio cognitivo, con funciones ejecutivas y coordinación psicomotora deterioradas en el 50 y 57% de la muestra; también documentó un índice de inmunoinflamación sistémica (SII) (SII = plaquetas X neutrófilos/linfocitos) inicial, que refleja la respuesta inmunitaria y la inflamación sistémica, según los recuentos de linfocitos periféricos, neutrófilos y plaquetas, la sintomatología depresiva autoevaluada predicha y el deterioro cognitivo a los tres meses de seguimiento; y los cambios del SII predijeron cambios de depresión durante el seguimiento. Lo anterior sugiere que los síntomas de “síndrome post-COVID” o “secuelas postagudas de COVID” podrían resultar en una inflamación sistémica prolongada que predispone a

los pacientes a una depresión persistente y disfunción neurocognitiva asociada.<sup>16</sup>

- c) *Isquemia global secundaria a insuficiencia respiratoria, tratamiento respiratorio y el llamado síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)*. El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán ingresó a pacientes por neumonía grave por COVID-19 entre el 15 de marzo y el 15 de junio de 2020, se realizó un seguimiento a 6 meses de su egreso, se estudió a 92 pacientes: 54 (58.7%) hombres y 38 (41.3%) mujeres, con una mediana de edad de 50 años (rango intercuartílico 42-55), de los cuales 50 (54.4%) dieron positivo en deterioro cognitivo a los 6 meses (*Montreal Cognitive Assessment*, MoCA <26 puntos). En el análisis multivariado se encontró que valores bajos de la relación PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>, a diferencia del componente tromboinflamatorio, tenían un efecto directo sobre el rendimiento cognitivo, independientemente de la edad, el delirio hospitalario y la ventilación mecánica invasiva. Estos resultados destacan el papel crítico de la hipoxemia como impulsor del deterioro de la cognición a mediano plazo.<sup>17</sup> Jennifer A. Frontera reportó a 606 pacientes con alteraciones neurológicas durante hospitalización por neumonía con COVID-19, de los cuales 395 (65%) sobrevivieron, se puede realizar el seguimiento a 6 meses a 196 paciente comparados con 186 controles, hospitalizados en el mismo periodo sin alteraciones neurológicas, pareados por edad, género, raza y estado de intubación, los pacientes con alteraciones neurológicas tenían un *score* de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) más elevados que los controles; los pacientes con complicaciones neurológicas tenían más probabilidades de tener actividades de la vida diaria deterioradas, según lo medido por el índice de Barthel (53% frente al 35% de los controles, prueba de chi-cuadrado P = 0.002)

y tenían menos probabilidades de volver al trabajo (41% frente al 64% de los controles, p= 0.004). Aunque los pacientes neurológicos puntuaron peor en el MoCA telefónico (mediana de 17 frente a 18, prueba de suma de rangos de Wilcoxon P = 0.036), después de excluir a los pacientes con demencia inicial, no hubo diferencias entre los grupos. Las puntuaciones T de Neuro-QoL para la ansiedad, la depresión, la fatiga y el sueño también fueron similares entre ambos grupos. En este estudio prospectivo se concluyó que los pacientes diagnosticados con nuevas complicaciones neurológicas durante la hospitalización por COVID-19 tenían una probabilidad 2 veces mayor de peor resultado funcional a los 6 meses (según lo medido por la puntuación de Rankin modificada) en comparación con los pacientes hospitalizados sin complicaciones neurológicas. Además, más de la mitad de estos pacientes neurológicamente afectados no podían realizar de forma independiente algunas de sus actividades básicas de la vida diaria y el 59% de los empleados antes de la infección no pudieron volver a trabajar. No se encontró relación entre la depresión y las puntuaciones cognitivas, lo que sugiere que la depresión, por sí sola, no es la causa de los déficits cognitivos.<sup>18</sup>

## IMPACTO DEL DETERIORO COGNITIVO

En 1765, el filósofo francés Denis Diderot escribió, en relación con la demencia, que es “una enfermedad que consiste en una parálisis del espíritu caracterizada por la abolición de la facultad de razonamiento”. La disfunción cognitiva es el trastorno de salud mental a largo plazo informado con mayor frecuencia, que afecta hasta a la mitad de los pacientes con COVID-19 grave a 6 meses después del alta hospitalaria. Diversos estudios han reportado alteraciones

de los dominios cognitivos en pacientes críticamente enfermos, en cohortes prospectivas multicéntricas de una población diversa de pacientes en estado crítico ( $n = 821$  pacientes, edad media de 61 años); se estimó la prevalencia del deterioro cognitivo a largo plazo a los 3 meses. El 40% de los pacientes tenían puntajes de cognición global 1.5 SD por debajo de la media poblacional y el 26% tenía puntajes 2 SD por debajo del promedio poblacional; se mantiene el deterioro a los 12 meses. Una mayor duración del delirio se asoció de forma independiente con una peor cognición global a los 3 y 12 meses ( $P = 0.001$  y  $P = 0.04$ , respectivamente) y una peor función ejecutiva a los 3 y 12 meses ( $P = 0.004$  y  $P = 0.007$ , respectivamente). El uso de medicamentos sedantes o analgésicos no se asoció consistentemente con el deterioro cognitivo a los 3 y 12 meses.<sup>19</sup> Daroische analizó 12 artículos de deterioro cognitivo y COVID-19 (nueve europeos, dos de América del sur, uno chino); el seguimiento fue de 37 días a 6 meses, la herramienta más utilizada fue el MoCA en 6/9 y en uno se utilizó MMSE (*Minimental status Exam*) y en dos, TICS (entrevista telefónica para evaluación de estado cognitivo). Aún no se había publicado el estudio mexicano del INCMNSZ. Todos los estudios documentaron deterioro cognitivo que oscila entre el 15 y el 80%. El MoCA fue la prueba más común para evaluar la función cognitiva global y entre los que informaron medias y desviaciones estándar para las puntuaciones, los resultados variaron de  $15.90 \pm 6.97$ . Siete estudios informaron deterioro en la atención y las funciones ejecutivas, con resultados variables según el subdominio y las diferentes pruebas. Tres de cuatro estudios informaron dificultades de memoria y dos informaron déficits de memoria a corto plazo. Aunque los resultados indican un posible deterioro del lenguaje, solo un estudio usó tareas de lenguaje específicas del dominio. Dos de cuatro estudios sobre la función visuoespacial no informaron ningún deterioro.<sup>20</sup>

## SÍNDROME DE COVID LARGO Y DETERIORO COGNITIVO

Hemos comentado ampliamente las consecuencias agudas directas e indirectas al sistema nervioso central, como encefalitis y los accidentes cerebrovasculares, sin embargo, otros efectos a largo plazo del COVID-19 en el cerebro pueden ser más sutiles, como el deterioro persistente en la cognición. En la fase aguda (4 a 6 semanas después del inicio de los síntomas), la gran mayoría de los sobrevivientes de COVID-19 hospitalizados muestran un deterioro cognitivo de hasta un 81%, que variaba de leve a grave; los déficits más comunes han sido en la memoria de trabajo, atención y funciones ejecutivas.<sup>21</sup> La disfunción neurológica, pulmonar, cardíaca y gastrointestinal puede persistir en la fase postaguda y constituir un síndrome de COVID largo, que también se ha denominado recientemente síndrome de secuelas postagudas de infección por SARS-CoV-2 o *Long COVID*; este término fue utilizado por primera vez por Elisa Perego en 20 de mayo 2020.

A partir de ahí, las publicaciones en el espectro del síndrome de COVID largo y deterioro cognitivo han aumentado, de manera paralela con las manifestaciones neuropsiquiátricas. Un metaanálisis en donde hubo una media de seguimiento de 77 días después de la infección aguda de COVID-19, encontró que los síntomas neuropsiquiátricos más frecuente fueron: alteración del sueño (prevalencia agrupada = 27.4%), fatiga (24.4%), deterioro cognitivo objetivo (20.2%), ansiedad (19.1%) y estrés postraumático (15.7%).<sup>22</sup> La prevalencia de estos síntomas parece ser relativamente estable en diferentes puntos durante los primeros seis meses, entre muestras hospitalarias y comunitarias y entre pacientes hospitalizados, independientemente de la gravedad del COVID-19. Se ha acuñado el término “niebla mental” para referirse a la sensación de

ser mentalmente lento, confuso o distraído; se caracteriza por dificultades con la concentración, la memoria y la función ejecutiva. En este grupo, Edith L. Graham encontró que el 80% de estos pacientes tenía post-COVID-19 y describen vagamente como dificultades o falta de enfoque/concentración, pensamiento lento, confusión o confusión en los procesos de pensamiento, estos pacientes tiene un desempeño peor en tareas cognitivas de atención y memoria de trabajo.<sup>23</sup> Asadi-Pooya exploró a 2 696 pacientes, de los cuales 1 680 (62.3%) cumplieron con los criterios de síndrome de COVID largo, de los cuales 194 (7.2%) pacientes informaron “niebla cerebral”; los factores de riesgos asociados fueron: sexo femenino (odds ratio [OR]: 1.4), problemas respiratorios al inicio (OR: 1.9) e ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (OR: 1.7), que se asociaron significativamente con el informe de “niebla cerebral” crónica posterior a COVID-19.<sup>24</sup>

Dicho artículo es interesante porque agrega otras variables que ya describimos, relacionadas con el deterioro cognitivo en el síndrome COVID largo, los criterios de gravedad, grado de hipoxemia, días estancia intrahospitalaria, marcadores de inflamación, se agrega como factor de riesgo el sexo femenino, estableciendo la hipótesis de las diferencias entre hombre y mujer como variable de deterioro cognitivo en esta patología; esto es intrigante y debe explorarse más a fondo en estudios futuros. Steven J. Lamontagne exploró las secuelas del síndrome de COVID largo con un enfoque en los síntomas depresivos; observó un fenotipo anhedónico, marcado por reducciones en la capacidad de placer y el afecto positivo, así como una pérdida de interés en actividades previamente gratificantes, asociado con un deterioro selectivo en el funcionamiento ejecutivo, pero no con orientación o alerta atencional, lo que destaca la especificidad de la disfunción cognitiva posterior a la infección

por COVID. No se relacionaron con la gravedad de la enfermedad o la hospitalización;<sup>25</sup> sin embargo la muestra de este estudio es limitada a un grupo de 20 y 30 años, lo que sugiere que el COVID largo podría afectar a un grupo demográfico más amplio. Se ha establecido que la infección se asocia con déficits cognitivos. Se esperan problemas cognitivos en aquellos que han requerido una estancia prolongada en el hospital o intubación o, al menos, eso era lo que inicialmente se había planteado, sin embargo, se han incrementado los reportes en la literatura médica en pacientes con síntomas leves que no ameritan ingreso hospitalario y que tienen manifestaciones neuropsiquiátricas y cognitivas en englobadas en el espectro de “niebla mental”.

## OBSERVACIONES AL TÉRMINO “NIEBLA MENTAL” Y PROYECCIONES A FUTURO

La “niebla mental” ofrece una abreviatura intuitiva para esta experiencia y no es un diagnóstico médico oficial con definiciones claras; la frecuencia informada de esta experiencia varía ampliamente según el estudio. Estos síntomas pueden resultar en una miríada de otros trastornos y disfunciones, incluidas disfunciones de órganos, cargas psicológicas y trastornos por ejemplo del sueño y fatiga crónica, que pueden relacionarse directamente con un peor rendimiento cognitivo a largo plazo entre los pacientes con COVID-19; sin embargo, se sabe que la población general también presenta mayores tasas de carga psiquiátrica desde el inicio de la pandemia. Por lo tanto, es necesario tener en cuenta los aspectos de salud pública de la pandemia de COVID-19 para comprender los efectos específicos de la infección por SARS-CoV-2. Los datos objetivos del rendimiento cognitivo tras la infección aguda son, hasta el momento, escasos, y se contraponen

otras variables que no podemos controlar (p. ej., caídas debido a vacunas, potencial de inmunidad colectiva o mutaciones que se pudieran presagiar).

Una encuesta en línea dirigida por el University College London a pacientes con COVID-19, 6 meses después, concluyó lo siguiente: el 55.5% de los participantes informaron sobre niebla mental/disfunción cognitiva experimentada subjetivamente y el 50.5% de los participantes informaron sobre problemas de memoria. Solo un pequeño subgrupo de estas personas se sometió a una neuroimagen y el 13.1% (52/397) reveló correlaciones neurorradiológicas.<sup>26</sup>

Se necesita un estudio sistemático y exhaustivo de la capacidad cognitiva en el contexto de las complicaciones neurológicas y pulmonares, las actividades de la vida diaria, la salud psiquiátrica, la fatiga, el sueño y otros factores psicológicos clave para comprender la naturaleza de las secuelas del COVID-19; en esta intención esperamos los resultados de COVIMMUNE-Clin Study, que actualmente se está desarrollando, como un estudio longitudinal de seguimiento a 12 meses, que

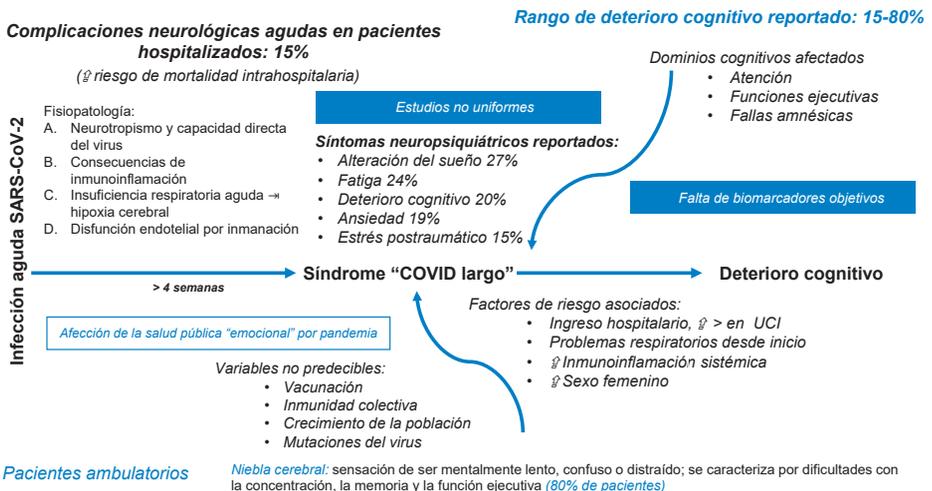
incluye a pacientes asintomáticos, con afección leve y enfermedad grave; asimismo, integrará resonancias magnéticas cerebrales evaluación neurológica y física y exámenes de función pulmonar (incluyendo pletismografía corporal), junto con biomarcadores de neurodegeneración al inicio y en seguimiento a 12 meses.<sup>27</sup>

En la **figura 5-1** se resumen las manifestaciones neuropsiquiátricas y cognitivas presentadas a lo largo de la evolución de la infección aguda por SARS-CoV-2 y el síndrome de COVID largo.

### Tratamiento

El tratamiento debe adaptarse y ser ajustado a cada paciente; hasta la fecha, no se ha aprobado ningún tratamiento farmacológico para los síntomas cognitivos posteriores a COVID-19; sin embargo, cuando las alteraciones cognitivas causan un impacto negativo, el tratamiento puede incluir estimulación cognitiva, rehabilitación del lenguaje (particularmente en pacientes sometidos a intubación orotraqueal) y terapia ocupacional combinada con fisioterapia o terapia de ejercicios graduales, incorporación o adaptación paulatina al trabajo.

**Figura 5-1.** Historia natural de los síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos en el COVID largo.



El tratamiento farmacológico de los síntomas afectivos debe complementarse con tratamientos no farmacológicos, que pueden aportar importantes beneficios para la cognición.

El abordaje debe ser multidisciplinario, incluyendo al paciente al centro, contar con una red de apoyo familiar establecida y un equipo multidisciplinario que incluya rehabilitadores físicos, neurológicos, psiquiatras, psicólogos, enfocando la terapia como un programa personalizado a un ritmo individual, frente a un enfoque de actividad graduada paso a paso estandarizado para cada individuo.<sup>28</sup> Hasta febrero de 2020, el COVID-19 ha infectado a 411.7 millones de personas; suponiendo una estimación conservadora, el 30% de sobrevivientes pudieran verse afectados por las consecuencias a largo plazo. Estas estimaciones no tienen en cuenta los síntomas que son más difíciles de objetivar, pero que a menudo informan los pacientes después del COVID-19, como la fatiga, la “niebla mental” o los problemas de concentración o de memoria. Estas estimaciones tampoco tienen en cuenta los trastornos neuropsiquiátricos. Sin un tratamiento curativo a la vista, debemos prevenir la infección mediante la vacunación; de lo contrario, estas cifras presagian un desafío de salud pública extendido de proporciones gigantescas. Se desconoce, por el momento, el impacto de la vacunación y del tipo de vacuna, sin embargo, se espera una reducción del deterioro cognitivo en el síndrome de COVID largo.

## REFERENCIAS

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 Aug 11;324(6):603-605.
2. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billig Rose E, Shapiro NI, Files DC, Gibbs KW, Erickson HL, Steingrub JS, Smithline HA, Gong MN, Aboodi MS, Exline MC, Henning DJ, Wilson JG, Khan A, Qadir N, Brown SM, Peltan ID, Rice TW, Hager DN, Ginde AA, Stubblefield WB, Patel MM, Self WH, Feldstein LR; IVY Network Investigators; CDC COVID-19 Response Team; IVY Network Investigators. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2020 Jul 31;69(30):993-998.
3. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, Kang L, Guo L, Liu M, Zhou X, Luo J, Huang Z, Tu S, Zhao Y, Chen L, Xu D, Li Y, Li C, Peng L, Li Y, Xie W, Cui D, Shang L, Fan G, Xu J, Wang G, Wang Y, Zhong J, Wang C, Wang J, Zhang D, Cao B. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
4. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. *JAMA*. 2020 Dec 8;324(22):2251-2252.
5. Flores-Silva FD, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Viguera-Hernández AP, Domínguez-Moreno R, Tristán-Samaniego DP, Michel-Chávez A, González-Duarte A, Vega-Boada FA, Reyes-Melo I, Jiménez-Ruiz A, Chávez-Martínez OA, Rebolledo-García D, Marché-Fernández OA, Sánchez-Torres S, García-Ramos G, Cantú-Brito C, Chiquete E. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19 in Mexico City. *PLoS One*. 2021 Apr 8;16(4):e0247433.
6. Frontera JA, Sabadia S, Lalchan R, Fang T, Flusty B, Millar-Verneti P, Snyder T, Berger S, Yang D, Granger A, Morgan N, Patel P, Gutman J, Melmed K, Agarwal S, Bokhari M, Andino A, Valdes E, Omari M, Kvernland A, Lillemoek K, Chou SH, McNett M, Helbok R, Mainali S, Fink EL, Robertson C, Schober M, Suarez JJ, Ziai W, Menon D, Friedman D, Friedman D, Holmes M, Huang J, Thawani S, Howard J, Abou-Fayssal N, Krieger P, Lewis A, Lord AS, Zhou T, Kahn DE, Czveiser BM, Torres J, Yaghi S, Ishida K, Scher E, de Havenon A, Placantonakis D, Liu M, Wisniewski T, Troxel AB, Balcer L, Galetta S. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With COVID-19 in New York City. *Neurology*. 2021 Jan 26;96(4):e575-e586.
7. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, Laue M, Schneider J, Brünink S, Greuel S, Lehmann M, Hassan O, Aschman T, Schumann E, Chua RL, Conrad C, Eils R, Stenzel W, Windgassen M, Rößler L, Goebel HH, Gelderblom HR, Martin H, Nitsche A, Schulz-Schaeffer WJ, Hakroush S, Winkler MS, Tampe B, Scheibe F, Körtvélyessy P, Reinhold D, Siegmund B, Kühl AA, Elezkurtaj S, Horst D, Oesterhelweg L, Tsokos M, Ingold-Hoppner B, Stadelmann C, Drost C, Corman VM, Radbruch H, Heppner FL. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021 Feb;24(2):168-175.
8. Alomari SO, Abou-Mrad Z, Bydon A. COVID-19 and the central nervous system. *Clin Neurol Neurosurg*. 2020 Nov;198:106116.
9. Gandhi S, Srivastava AK, Ray U, Tripathi PP. Is the Collapse of the Respiratory Center in the Brain Responsible for Respiratory Breakdown in COVID-19 Patients? *ACS Chem Neurosci*. 2020 May 20;11(10):1379-1381.
10. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic Features

- in Severe SARS-CoV-2 Infection. *N Engl J Med*. 2020 Jun 4;382(23):2268-2270.
11. Moriguchi T, Harii N, Goto J, Harada D, Sugawara H, Takamino J, Ueno M, Sakata H, Kondo K, Myose N, Nakao A, Takeda M, Haro H, Inoue O, Suzuki-Inoue K, Kubokawa K, Ogihara S, Sasaki T, Kinouchi H, Kojin H, Ito M, Onishi H, Shimizu T, Sasaki Y, Enomoto N, Ishihara H, Furuya S, Yamamoto T, Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2. *Int J Infect Dis*. 2020 May;94:55-58.
  12. Efe IE, Aydin OU, Alabulut A, Celik O, Aydin K. COVID-19-Associated Encephalitis Mimicking Glial Tumor. *World Neurosurg*. 2020 Aug;140:46-48.
  13. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):355-362. doi: 10.1038/s41577-020-0331-4.
  14. Tracey KJ. The inflammatory reflex. *Nature*. 2002 Dec 19-26;420(6917):853-9.
  15. Ur A, Verma K. Cytokine Storm in COVID19: A Neural Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Jul 1;11(13):1868-1870.
  16. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Magnaghi C, Poletti S, Furlan R, Ciceri F; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Rovere-Querini P, Benedetti F. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun*. 2021 May;94:138-147.
  17. García-Grimshaw M, Chirino-Pérez A, Flores-Silva FD, Valdés-Ferrer SI, Vargas-Martínez MLÁ, Jiménez-Ávila AI, Chávez-Martínez OA, Ramos-Galicia EM, Marché-Fernández OA, Ramírez-Carrillo MF, Grajeda-González SL, Ramírez-Jiménez ME, Chávez-Manzanera EA, Tusié-Luna MT, Ochoa-Guzmán A, Cantú-Brito C, Fernandez-Ruiz J, Chiquete E. Critical role of acute hypoxemia on the cognitive impairment after severe COVID-19 pneumonia: a multivariate causality model analysis. *Neurol Sci*. 2022 Apr;43(4):2217-2229.
  18. Frontera JA, Yang D, Lewis A, Patel P, Medicherla C, Arena V, Fang T, Andino A, Snyder T, Madhavan M, Gratch D, Fuchs B, Dessy A, Canizares M, Jauregui R, Thomas B, Bauman K, Olivera A, Bhagat D, Sonson M, Park G, Stainman R, Sunwoo B, Talmasov D, Tamimi M, Zhu Y, Rosenthal J, Dygert L, Ristic M, Ishii H, Valdes E, Omari M, Gurin L, Huang J, Czeisler BM, Kahn DE, Zhou T, Lin J, Lord AS, Melmed K, Meropol S, Troxel AB, Petkova E, Wisniewski T, Balcer L, Morrison C, Yaghi S, Galetta S. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci*. 2021 Jul 15;426:117486.
  19. Pandharipande PP, Girard TD, Ely EW. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*. 2014 Jan 9;370(2):185-6.
  20. Daroische R, Hemminghyth MS, Eilertsen TH, Breitre MH, Chwizszczuk LJ. Cognitive Impairment After COVID-19-A Review on Objective Test Data. *Front Neurol*. 2021 Jul 29;12:699582
  21. Jaywant A, Vanderlind WM, Alexopoulos GS, Fridman CB, Perlis RH, Gunning FM. Frequency and profile of objective cognitive deficits in hospitalized patients recovering from COVID-19. *Neuropsychopharmacology*. 2021 Dec;46(13):2235-2240.
  22. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, Jansen K, Chakraborty S, Sundaram RD, Hafeez D, Burchill E, Saini A, Thomas L, Cross B, Hunt CK, Conti L, Ralovska S, Hussain Z, Butler M, Pollak TA, Koychev I, Michael BD, Holling H, Nicholson TR, Rogers JP, Rooney AG. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun*. 2021 Dec 17;4(1):fcab297.
  23. Graham EL, Clark JR, Orban ZS, Lim PH, Szymanski AL, Taylor C, DiBiase RM, Jia DT, Balabanov R, Ho SU, Batra A, Liotta EM, Korolnik IJ. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers”. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021 May;8(5):1073-1085.
  24. Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, Barzegar Z, Kabiri M, Zeraatpisheh Z, Farjoud-Kouhanjani M, Jafari A, Sasannia F, Ashrafi S, Nazeri M, Nasiri S, Shahisavandi M. Long COVID syndrome-associated brain fog. *J Med Virol*. 2021 Oct 21
  25. Lamontagne SJ, Winters MF, Pizzagalli DA, Olmstead MC. Post-acute sequelae of COVID-19: Evidence of mood & cognitive impairment. *Brain Behav Immun Health*. 2021 Nov;17
  26. Cardi V, Albano G, Gentili C, Sudulich L. The impact of emotion regulation and mental health difficulties on health behaviours during COVID19. *J Psychiatr Res*. 2021 Nov;143:409-415.
  27. Widmann CN, Wieberneit M, Bieler L, Bernsen S, Gräfenkämper R, Brosseron F, Schmeel C, Tacik P, Skowasch D, Radbruch A, Heneka MT. Longitudinal Neurocognitive and Pulmonological Profile of Long COVID-19: Protocol for the COVIMMUNE-Clin Study. *JMIR Res Protoc*. 2021 Nov 11;10(11):e30259.
  28. Vanichkachorn G, Newcomb R, Cowl CT, Murad MH, Brecher L, Miller S, Trenary M, Neveau D, Higgins S. Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2021 Jul;96(7):1782-1791.



## Psiquiatría y salud mental

Humberto Nicolini, Juan Ramón de la Fuente

### INTRODUCCIÓN

La pandemia por COVID-19 ha impactado a millones de personas y en una escala global. Ha tenido devastadoras consecuencias en la salud pública, al igual que en la economía de cientos de países, en especial los de medianos y bajos recursos.<sup>1</sup> La epidemia, que inicia con la aparición de un agente infeccioso novedoso, pronto se reconoce como un fenómeno que afecta a la humanidad más allá de los estragos en la salud individual y colectiva. Los gobiernos de muchos países han recurrido a todo lo que han podido (restricción a viajes, cuarentenas forzadas, encierros y aislamiento social, entre muchas otras medidas) para tratar de atenuar el esparcimiento del virus.

Hasta cierto punto, algunas de estas medidas extraordinarias han sido exitosas. No obstante, es posible que también hayan contribuido en afectar a la salud mental.<sup>2</sup> Al presentar su informe de actuación sobre los efectos del COVID-19 y la salud mental, el secretario general de las Naciones Unidas, Antonio Guterres,<sup>3</sup> destacó que las personas que corren mayor riesgo son los trabajadores sanitarios que trabajan en primera línea de atención, las personas mayores, los adolescentes y los jóvenes, las personas con afecciones de salud mental preexistentes y las que están atrapadas en conflictos y crisis. Por su parte, la directora del Departamento de Salud Mental y Consumo de Sustancias de la Organización Mundial de la Salud, Déborah Kestel, confirmó que aumentó el número de personas con problemas de salud mental. De hecho, el director de la Organización Mundial de la Salud, el Dr. Tedros Ghebreyesus, señaló que el impacto de la pandemia en la salud mental de la población era “preocupante”. El aislamiento social, el miedo al contagio y la pérdida de seres queridos se agudizan por la pérdida de ingresos o del trabajo. Todo lo cual genera un escenario muy difícil para la salud mental de todos.<sup>4,5</sup>

Por otro lado, otro frente que ha resultado francamente dañino para la salud mental global ha sido el desborde de información poco confiable y de dudosa validez, definida por algunos como “infodemia”.<sup>6</sup> El poder contrarrestar esta desinformación es algo particularmente difícil, tanto por la velocidad como por la amplitud y dispersión de contenidos de las notas en las diversas redes sociales. Atrás quedaron las discusiones uno a uno, la escucha activa, la atención de dudas específicas de las personas y las muy variadas preguntas, que requieren de respuestas informadas y muy bien pensadas. Esta labor, casi de “psicoterapia masiva”, es muy difícil de llevar a cabo en la práctica. Las reacciones de enojo, ansiedad, frustración, miedo, etc., no se hicieron esperar. Unas veces como respuesta natural a la incertidumbre, a lo contradictorio, a lo desconocido. Otras, en cambio, adquirieron dimensiones disfuncionales, perturbadoras e, incluso, francamente patológicas.

## EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD MENTAL

Los países de ingresos medios y altos destinan 2.4 y 5.1%, respectivamente, de su presupuesto de salud para la salud mental.<sup>7,8</sup> De 2013 a 2021, México asignó, en promedio, 2.1% del presupuesto de la Secretaría de Salud<sup>9</sup> para estos fines. En 2018, 15 millones de mexicanos y mexicanas presentaban alguna condición que afectaba su salud mental. Es probable que la cifra haya crecido, al menos en parte, como consecuencia de la pandemia.<sup>10</sup>

No sorprende que la salud mental haya ocupado un lugar central en la pandemia por COVID-19. Todos, o casi, experimentamos algún tipo de duda, temor o hartazgo frente a ella. Reacciones emocionales, a gran escala, suelen dejar secuelas y el aislamiento social que acompañó a muchos las favorece. El aumento observado en las tasas de depresión y ansiedad era esperable. Son patologías mentales que ya venían creciendo, sobre todo en grupos más vulnerables, y representan, además, condiciones médicas con alta carga socioeconómica.<sup>5,9,10,11</sup>

Algunos estudios bien diseñados han empezado a dimensionar el problema. Uno de ellos, en el que se monitorearon líneas de ayuda telefónica en 19 países (principalmente europeos, pero incluyeron a China y los Estados Unidos), reveló un aumento de llamadas del 35% en comparación con las que había al comienzo de la pandemia. Se identificaron más de 8 millones de llamadas por crisis de salud mental relacionadas con el COVID-19.<sup>12</sup> Los temas más comunes fueron: el miedo de estar infectado, la soledad por las medidas del aislamiento y preocupaciones acerca de su salud física. Las llamadas relacionadas con el suicidio aumentaron cuando las políticas de contención se volvieron más estrictas y disminuyeron cuando se extendió el apoyo al ingreso de las familias más afectadas. No es de sorprender que el alivio financiero puede aliviar la angustia provocada por las medidas que detienen la actividad económica.

El análisis estadístico de los datos de la línea de ayuda es ilustrativo de lo que experimentaron amplios sectores de la población.

Se estima que la depresión y la ansiedad, juntas, son responsables de al menos el 8% de los años vividos con alguna discapacidad. En general, aquellos con menores ingresos tienen entre 1.5 y 3 veces más probabilidades de experimentar depresión o ansiedad.<sup>11,13</sup> En otro estudio interesante, publicado recientemente,<sup>14</sup> se recopilaron datos de 40 países (incluido México) con más de 55 mil participantes. Las personas que ya tenían una historia de algún trastorno mental previo presentaron tasas estadísticamente mayores de depresión recurrente (31.82% *vs.* 13.07%). Un dato que no debe pasar desapercibido fue que cerca de la mitad de los participantes aceptaban (cuando menos en cierto grado) la teoría de una conspiración sobre la causa de la pandemia.

El riesgo relativo (RR) a desarrollar depresión se asoció también con historia de trastorno bipolar e historial de conducta autolesiva o intentos de suicidio (RR = 5.88). La conducta suicida sólo aumentó en aquellas personas con una historia previa de trastornos mentales. Estos resultados nos reiteran la vulnerabilidad selectiva de la población que ya ha padecido algún trastorno mental.

Otros estudios coinciden en reportar niveles elevados de ansiedad, estrés y sentimientos depresivos. Los resultados dependen de los instrumentos de medición empleados y la heterogeneidad metodológica limita la comparación entre ellos.<sup>15,16</sup> También es importante recalcar que hay algunos reportes que no detectaron un incremento importante de síntomas en la salud mental; sin embargo, las muestras estudiadas son pequeñas.<sup>17</sup> Una observación relevante es que una parte importante de la población tiende a adaptarse a las nuevas situaciones y pudo contender, de forma relativamente exitosa, con los retos que las nuevas circunstancias que la pandemia le plantearon.<sup>15</sup>

En otro estudio, los autores realizaron un metaanálisis sobre la mortalidad de los pacientes psiquiátricos durante la pandemia en más de 7 países y con 19 mil pacientes. La conclusión fue que aquellos con diagnósticos psiquiátricos tuvieron un incremento significativo en la mortalidad por COVID-19, comparado con personas sin diagnóstico psiquiátrico (1.75 [95% CI, 1.40-2.20];  $P < .05$ ).<sup>18</sup> Otro estudio parecido, en el que se evaluó el riesgo de mortalidad en pacientes con esquizofrenia y trastorno bipolar realizado en Corea del Sur, llegó a resultados similares.<sup>19</sup> Se evaluaron a 230 565 personas positivas a SARS-CoV-2, de las cuales 33 653 (14.6%) tenían trastornos mentales. El riesgo de morir fue mayor para los pacientes con trastornos mentales al compararlos con la población general (OR = 1.99, 95% CI 1.15-3.43).

En cuanto a las vacunas, el hecho incontrovertible es que estas han permitido prevenir innumerables casos de hospitalización y han salvado otro tanto o más de vidas.<sup>1,20</sup> Evitar hospitalizaciones y muertes son los datos cuantificables asociados a la vacunación. Otros efectos son más difíciles de medir, lo cual no significa que no afecten en el bienestar emocional. ¿Qué representa para un adulto mayor reencontrarse con sus hijos y sus nietos? ¿Qué significa para la salud mental de los niños regresar a clases en el aula o para los trabajadores de la salud volver vacunados a su centro de trabajo? El panorama entre 2020 y 2021 fue muy diferente. La diferencia la hicieron las vacunas. Lo escandaloso, por inadmisibles, es que aún no haya vacunas para todos.

Otra dimensión del problema ha sido la desinformación, la ignorancia, los temores infundados, los dogmas y sus consecuencias: muchas personas siguen sin vacunarse por elección. La confianza en esta importante medida de salud pública, como usar el cinturón de seguridad en el auto o el casco al manejar una motocicleta, no acaba de permear por una serie de factores que no ha sido fácil de combatir.

Un reto específico lo plantean las personas con trastornos mentales, que tienen un mayor riesgo de padecer y de morir por COVID-19.<sup>18,19</sup> Por si fuera poco, también entre ellos hay un mayor temor a vacunarse.<sup>18,20</sup> ¿Hasta dónde es ético vacunar, en contra de su voluntad, a quien padece un trastorno mental que pudiera estar distorsionando la realidad? Vacunarlos para protegerlo o dejarlo sin vacuna, a sabiendas de que tiene un mayor riesgo de contagiarse y morir. Ahí el dilema.

## AFECCIONES EN LA SALUD MENTAL GENERAL DE LA POBLACIÓN

La pandemia ha afectado la salud mental de manera diferenciada a los diversos sectores de la población: niños, adultos, adultos mayores, trabajadores de la salud. Se han identificado poblaciones que pueden ser más vulnerables al impacto en la salud mental durante y después de la pandemia.<sup>21</sup> Los grupos vulnerables identificados por estos autores incluyeron adultos mayores, trabajadores migrantes sin hogar, mujeres embarazadas con enfermedades mentales, así como un grupo de jóvenes (chinos) que estudiaban en el extranjero.

A los niños les afecta el cierre de sus escuelas. La “escuela en casa” ha afectado también a las familias y, a pesar de la reducción gradual de algunas de estas medidas, todavía no hay un regreso normal a la vida escolar en muchos sitios del mundo. De manera adicional, el uso de las mascarillas, las medidas de distanciamiento y, sobre todo, el temor al virus, pueden afectar en grados diversos la salud mental de los niños.<sup>22,23</sup>

De un metaanálisis de 985 artículos, se concluyó que las medidas de aislamiento por el COVID-19 se asociaron a reacciones “negativas” en la salud mental de los niños, pero de manera vaga. Los cambios en los hábitos de sueño fueron los más significativos.<sup>23</sup> Un estudio en México mostró resultados similares en cuanto

a la calidad del sueño, además de otras afectaciones durante el aislamiento, como irritabilidad, cambios en el control emocional, pérdida de expectativas sobre el futuro, la motivación y la capacidad de atención.<sup>24</sup>

El incremento de la violencia dentro de las familias ha sido un relato común en esta pandemia. Las medidas para quedarse en casa conllevan un mayor riesgo de que los niños sean testigos o sufran violencia y/o abuso. Los niños con discapacidades, en entornos hacinados y los que viven y trabajan en las calles son particularmente vulnerables.<sup>11,25,26</sup>

En la población adulta se han hecho también diversos estudios. Wang et al.<sup>27</sup> reportaron resultados de una encuesta en línea de 1304 personas en China y analizaron las consecuencias de las medidas del aislamiento sobre la salud mental. Encontraron que el 26% de los encuestados tenían depresión, 36% ansiedad y 32% síntomas de estrés. En otro trabajo realizado en México, en 1011 personas, se buscó mediante el uso de un cuestionario identificar de qué manera el aislamiento social había impactado su salud mental.<sup>28</sup> Se observó que hubo afectaciones importantes en la higiene personal y los hábitos alimentarios (38%). La depresión y la ideación suicida se incrementaron (46%), en tanto que 2% de las personas reportaron síntomas sugestivos de estrés post-traumático. El 35% de quienes presentaron síntomas depresivos ya los habían presentado antes de la pandemia. En cuanto al uso del tabaco, el 60% había fumado alguna vez en su vida y el 31% más de 100 cigarrillos a lo largo de su vida. El 1.2% inició el consumo de tabaco durante la pandemia y el 2% aumentó su consumo de tabaco durante la pandemia. En cuanto al alcohol, el 3.7% reportó un aumento en el consumo durante la pandemia. Entre los individuos que consumían más de 5 copas al día, su incremento en el consumo aumentó en 7.3%. Estos porcentajes reportados resultaron menores a los esperados.

La preocupación por la salud de cada uno puede ser un asunto oportuno y bienvenido. Sin embargo, durante un brote de una enfermedad infecciosa, en particular si la información es errática o se sobredimensiona, puede aparecer una suerte de preocupación mórbida comúnmente identificada como hipocondría. A nivel individual, esta puede manifestarse mediante comportamientos poco usuales, como consultas médicas repetidas, o bien, presentar patrones de conducta inesperados como atesorar utensilios de limpieza como papel de baño, comprar compulsivamente utensilios para limpieza como cloro, etc. A un nivel social más amplio se genera fácilmente desconfianza en las autoridades y pueden surgir sentimientos de victimización infundados.<sup>29,30</sup> Esto no excluye que en ciertos casos pudieran estar bien fundados.

Un estudio sobre las temáticas de las búsquedas en internet acerca de temas selectos de salud mental, realizado en Nueva York al inicio de la pandemia,<sup>31</sup> reportó que hubo aumentos significativos, comparados con datos históricos, sobre palabras como: ansiedad, ataque de pánico, insomnio, suicidio. Sobre este último, se observó un pico durante los días que coincidieron con el reporte (muy mediatizado) del suicidio de un médico.

Al principio de la pandemia, las visitas a los hospitales estaban muy restringidas y los familiares eran separados de sus seres queridos al entrar a las unidades de cuidados intensivos (UCI). Los familiares no podían estar junto a la cama del paciente ni participar siempre en la toma de decisiones. La comunicación con la familia se hizo a distancia, ya sea por teléfono o videoconferencia. La sensación que predominó fue la de una pobre comunicación y falta de apoyo. El duelo, en estas circunstancias, fue más difícil, más sintomático, en los familiares que más resintieron la distancia con el familiar enfermo, antes de morir. Un grupo de investigadores estudiaron a familiares que habían perdido

a un ser querido en la UCI por COVID-19.<sup>32</sup> Los hallazgos principales fueron que hubo una sensación de falta de vínculo con los médicos y una falta de entendimiento de lo ocurrido. Además, se identificó una incómoda sensación de soledad, mostrando lo insuficiente que resulta la comunicación a distancia. El distanciamiento con el familiar en la UCI propicia sentimientos de abandono, irrealidad e impotencia; en algunos casos, negación de la muerte del familiar por no haber estado presentes en la UCI. La negación del proceso de la muerte complica el duelo, así como la imposibilidad de hacer las ceremonias luctuosas tan importantes para procesar la pérdida.

Se antoja necesario revisar las prácticas hospitalarias frente a estas contingencias para mejorar la experiencia de pacientes, familiares y personal de salud (médicos, enfermeros, camilleros, personal de limpieza, etc.).

Este grupo, el de los trabajadores de la salud (TS), ha estado particularmente expuesto. La tensión, el estrés, la frustración y el miedo, entre otros aspectos, han sido graves. Se suma, en los países de bajos y medianos ingresos,<sup>11</sup> la falta de equipo de protección y material de trabajo.

Algunos relatos de quienes han estado reuñentes a realizar intervenciones psicológicas señalan, no sin razón, que tienen necesidades más apremiantes: mejor equipo, entrenamiento adecuado, etc. En un estudio en México,<sup>33</sup> se evaluaron a 5 938 TS, durante la pandemia, y los principales problemas que se identificaron fueron: insomnio, depresión y trastorno de estrés postraumático, con mayor frecuencia en quienes atendían directamente a pacientes COVID.

Otro estudio en Canadá, en casi mil TS que atendían a pacientes con COVID-19, presentaron mayores tasas de ansiedad y síntomas depresivos. Fueron más resilientes las personas del sexo masculino, de mayor edad, sin antecedentes de trastorno mental previo o de problemas de sueño y que contaron, además, con un buen respaldo social.<sup>34</sup>

Los efectos de la pandemia en la población de los adultos mayores son una situación paradójica. De inicio, se pensaba que esta población tendría una gran cantidad de efectos adversos, dadas las complicaciones más severas de las neumonías, la elevada mortalidad, mayores cambios en su rutina, más restricciones en cuanto al acceso a la atención de otros problemas de salud, mayor dificultad para adaptarse a la tecnología y los efectos mismos del aislamiento, que exacerbaran las condiciones preexistentes de salud mental. Sin embargo, a pesar de todos estos riesgos iniciales y de la alta tasa de mortalidad, diversos estudios, realizados en distintos países, muestran que los adultos mayores pueden estar menos afectados, en cuanto a su salud mental, como resultado de la pandemia, en comparación con otros grupos de menor edad.<sup>35</sup> Esta mayor resiliencia se ha explicado en función de que esta población puede tener mejores mecanismos de regulación emocional, empatía y compasión que los grupos más jóvenes.<sup>36</sup> El hallazgo es por demás interesante: mayor vulnerabilidad física no necesariamente implica mayor vulnerabilidad emocional.

Se sabe que el estrés intenso, prolongado, y la incertidumbre ante amenazas externas, afectan la salud mental; generan signos y síntomas clínicos (duelo, ansiedad, depresión), producen problemas psicosociales (abuso de alcohol, violencia, desempleo). En el ámbito de la medicina se reconoce un síndrome por fatiga crónica. Se presenta con somnolencia diurna (por alteraciones del sueño), dolores articulares y musculares sin causa aparente, irritabilidad, disminución de la memoria y de la capacidad de concentración, entre otras manifestaciones. La fatiga no cede con el descanso y, además, propicia el ausentismo laboral y el aislamiento social. Se ha descrito un síndrome muy parecido como consecuencia del COVID-19 y se le ha denominado el síndrome de la fatiga por la pandemia. Por otro lado, los desastres naturales también han sido extensamente estudiados

y sus consecuencias en la salud mental son bien conocidas. En una primera fase, las comunidades se solidarizan, se unen. Nos recuerdan imágenes conmovedoras de los balcones en diversas ciudades de Europa: la gente cantando, aplaudiendo, rindiendo homenaje a los héroes (médicos, enfermeras, trabajadores de la salud). Pero estas no duraron mucho. Acabó por imponerse la otra realidad: el desencanto, la frustración, el enojo, la desobediencia. Eso también forma parte del síndrome de la fatiga por la pandemia.

En suma, se puede afirmar que la pandemia por COVID-19 ha aumentado las emociones negativas y disminuido las emociones positivas con respecto a la población global.<sup>37,38</sup> El impacto negativo en el funcionamiento psicológico y la salud mental en las diferentes poblaciones genera signos y síntomas, patrones de conducta disruptivos que deben ser atendidos con el cuidado que merecen. No es menor que las personas duerman mal, consuman más alcohol, más tabaco u otras drogas; que tengan problemas para concentrarse y convivir, en la escuela, en el trabajo o en el hogar. No es menor que haya mayores tasas de violencia doméstica, que el duelo se complique y se prolongue, ni que las personas sufran ataques de pánico, cuadros de ansiedad o depresión. Todo eso y más forma parte de lo que la pandemia dejó.

## LAS ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS EN LA PANDEMIA

La prevalencia de los trastornos mentales en el mundo va en aumento. Una estimación conjunta entre 59 países fue de 17.6%<sup>39</sup> Diversos estudios han señalado que la población con trastornos psiquiátricos tiene un mayor riesgo de enfermarse y de morir por COVID-19 y que, además, tienen una mayor dificultad de acceder a los servicios de salud en general, incluida la vacunación contra el COVID.<sup>18,20,40</sup>

Por otro lado, se ha estimado que las personas con trastornos mentales pueden ser más vulnerables a las enfermedades infectocontagiosas debido a factores como estilos de vida poco saludables y un bajo nivel socioeconómico.<sup>41</sup>

En todo caso es importante identificar aquellas condiciones psiquiátricas específicas que fueron iniciadas o exacerbadas por la pandemia. Es sabido que los pacientes con patología psiquiátrica pueden presentar múltiples comorbilidades, las cuales se han identificado como factores de riesgo para el COVID-19. Dentro de ellas destacan la diabetes, la hipertensión, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el tabaquismo y algunas patologías renales.<sup>40,42</sup>

Los centros de atención a la salud mental para enfermos graves, los centros de medio camino, los servicios de consulta externa, las reuniones de grupo de pacientes con alcoholismo u otras adicciones se vieron afectados y en algunos casos interrumpieron los servicios temporalmente por la pandemia. Esto fue un detonante que disparó la descompensación de numerosos pacientes con trastornos mentales (y con otras patologías) que estaban bien controlados.

Por otra parte, se sabe que las personas que viven en condiciones de calle constituyen una población muy vulnerable. Una proporción significativa de ellas padecen trastornos mentales o problemas de adicción. Constituyen una población muy susceptible a contraer COVID-19.<sup>41</sup>

## Trastornos del neurodesarrollo

En los niños con algún trastorno del neurodesarrollo, la pandemia del COVID-19 ha dificultado el seguimiento que requieren como parte de su proceso terapéutico y entorpecido el avance de sus habilidades en la vida diaria. Estos niños son particularmente susceptibles al estrés medioambiental así como a comorbilidades autoinmunes.<sup>43</sup> Resulta particularmente importante el poner atención a esta población

en particular y a sus necesidades tanto médicas como educativas para restablecer su vigilancia integral en un entorno complejo.<sup>44</sup>

### Ansiedad y trastornos afectivos

En un estudio en escuelas primarias en China se mostró un incremento significativo de síntomas depresivos en la población juvenil (22.6%), que es mayor a lo reportado en investigaciones similares en otros países (17.2%). Durante la pandemia por COVID-19, la reducción de las actividades al aire libre y de la interacción social pudo ser un factor asociado con un aumento de los síntomas depresivos en los niños. El mismo estudio reportó que el 18.9% de los estudiantes tenían síntomas de ansiedad, una prevalencia mayor que en otras encuestas.<sup>45</sup>

En cuanto a los trastornos afectivos, en un metaanálisis de 21 estudios que incluyó a más de 91 millones de individuos, se encontró que hubo más riesgo de ser hospitalizado así como de morir por COVID-19 en personas que previamente habían tenido trastornos afectivos, comparados contra aquellos que no los han padecido. Pero, por otro lado, no se encontró una susceptibilidad a ser infectado por COVID-19 por el hecho de tener algún trastorno de la afectividad.<sup>46</sup>

En cuanto a los trastornos por ansiedad, los datos disponibles son menos consistentes. Algunos autores señalan que no han observado incrementos,<sup>17,47</sup> en tanto que otros reportan incrementos significativos.<sup>14,15</sup>

En otro estudio se analizó la tendencia en las prescripciones en los Estados Unidos de tres clases de psicofármacos: benzodiazepinas (usados para el tratamiento de ansiedad e insomnio), inhibidores de la recaptura de serotonina (IRS) e inhibidores dobles de recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSA). Estos dos últimos se usan para el tratamiento de varios trastornos, tanto afectivos como de ansiedad.

También se analizó la prescripción de los Z-hipnóticos (como zolpidem, zaleplon y eszopiclon, todos para el tratamiento del insomnio). Se compararon las tendencias de los años 2018 a 2021 para estimar el impacto de la pandemia y se analizaron cerca de 17 millones de recetas prescritas cada año. Los hallazgos principales fueron los siguientes: un aumento significativo durante el tiempo de la pandemia del uso de Z-hipnóticos, tanto en hombres como en mujeres, y un aumento significativo en el uso de benzodiazepinas en mujeres. Ambos datos sugieren que sí hubo un impacto sustancial de la pandemia en los trastornos del sueño y la ansiedad.<sup>48</sup>

### Esquizofrenia

Los pacientes con trastornos mentales más severos, como lo es la esquizofrenia, tienen una tasa de morbilidad y mortalidad más alta para el COVID-19.<sup>18</sup> Otro estudio, este en Dinamarca con 144 321 pacientes, tanto con diagnósticos psiquiátricos como sin ellos, mostró que los diagnosticados dentro del espectro de la esquizofrenia tenían un mayor riesgo de tener síntomas severos y a morir dentro de los primeros 30 días.<sup>49</sup> Resultados semejantes (mayor morbilidad y mortalidad por COVID en pacientes esquizofrénicos) se reportaron también en Corea del Sur.<sup>19</sup> Otro estudio realizado por la Universidad de Texas, que incluyó a un grupo importante de mexicanoamericanos, también reportó una elevada frecuencia de morbi-mortalidad por COVID-19 en una muestra de cerca de 3 500 pacientes con esquizofrenia.<sup>50</sup> La evidencia disponible sugiere que la esquizofrenia es una de las enfermedades psiquiátricas con un mayor riesgo de morbi-mortalidad por la pandemia.

### Trastorno obsesivo-compulsivo (TOC)

Este es un grupo, entre las personas con enfermedades mentales, particularmente vulnerable frente a un brote epidémico como el de

COVID-19. Paradójicamente, son los “expertos por experiencia” en sus intentos de evitar peligros mediante comportamientos compulsivos. Sufren de ansiedad constante, toda vez que el virus alimenta los temores obsesivos existentes de contaminación o contagio, lo cual desencadena otras conductas compulsivas que pueden ser más dañinas. Para muchos de ellos, el coronavirus puede convertirse en todo lo que piensan. De hecho, algunos pacientes con TOC experimentan serias dudas sobre la racionalidad de las terapias disponibles.<sup>51</sup> Algunos relatos de estos pacientes que comparten con sus médicos señalan que “siempre tuvieron razón”, ya que ahora todos se parecen a ellos. Un grupo de trabajo de expertos clínicos del Colegio Internacional de Trastornos del Espectro Obsesivo Compulsivo (ICOCS) y la Red de Investigación Obsesivo-Compulsiva del Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología (OCRN) emitieron una declaración con el objetivo de brindar orientación pragmática lo antes posible.<sup>29</sup> El desafío es complejo, pues distinguir entre conductas para evitar contagios como parte de las recomendaciones sanitarias y caer en conductas rituales típicas del TOC no es sencillo. La línea entre una y otra puede ser muy tenue.<sup>51,52</sup>

### Trastornos de la conducta alimentaria

Las personas con trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se han visto también afectadas durante este tiempo de pandemia. Uno de los trabajos más representativos fue el de una colaboración multicéntrica internacional, que incluyó a 829 pacientes con trastornos de la conducta alimentaria, principalmente de Asia y Europa,<sup>53</sup> en el que se observó una exacerbación de los síntomas en las personas con TCA. Los pacientes con trastorno por atracón fueron los que más aumentaron de peso corporal durante el tiempo de pandemia. En general, en la mayoría con TCA se reportó un aumento de los

síntomas de malestar psicológico. En el estudio referido, los individuos de origen asiático y de menor edad fueron los más resilientes. Otro estudio, en México, en 13 842 pacientes con COVID-19 mostró que la obesidad con adiposidad abdominal fue la condición comórbida más frecuentemente asociada a la severidad de la enfermedad.<sup>54</sup> En otra muestra, con más de 70 mil casos, se observó una clara asociación entre obesidad y mortalidad por COVID-19.<sup>55</sup>

### Demencia

Otra de las poblaciones de pacientes psiquiátricos gravemente afectada por la pandemia fueron las personas con diagnóstico de demencia, en particular aquellas personas que vivían en residencias habitacionales. Una de las hipótesis por las que se piensa que esto ocurrió fue debido a que el deterioro cognitivo limita la capacidad de estas personas para seguir en forma adecuada las indicaciones de las medidas de seguridad y evitar así los riesgos de contagio. Por ejemplo, el uso de las mascarillas y guardar el distanciamiento físico necesario. También es factible que hayan ignorado otras medidas sencillas, como el lavado de manos. Lo anterior sin menoscabo de la responsabilidad que pudieran haber tenido, en ciertos casos, los responsables de dichas unidades residenciales.

Llama la atención, por otro lado, que algunos de los factores de riesgo para la demencia sean los mismos que para el COVID-19: la edad, la obesidad, la enfermedad cardiovascular, la hipertensión, la diabetes e incluso la presencia del alelo APOE  $\epsilon 4$ .<sup>56</sup> En los Estados Unidos quedó demostrado que una proporción importante de la mortalidad ocurrió en estos centros. La mortalidad en las residencias fue claramente mayor y se acentuó si las condiciones socioeconómicas eran limitadas o las personas no tenían familiares que estuvieran pendientes de ellas.<sup>57</sup> Un estudio de más de un millón trecientos mil expedientes médicos

electrónicos de pacientes institucionalizados, mayores de 65 años, mostró que la mortalidad fue 20 veces mayor en institucionalizados durante la pandemia. La demencia es, pues, un factor de riesgo para la muerte por COVID-19 en general, pero este riesgo aumenta entre quienes están institucionalizados.<sup>58</sup>

### Adicciones y patología dual en la pandemia

El aumento del consumo de alcohol y drogas es otra área de preocupación importante en el campo de la salud mental. Hay diferentes reportes que muestran que esto aumentó durante el confinamiento y por el estrés generado por la pandemia.<sup>59</sup> Un estudio a nivel poblacional en México mostró que casi la mitad de la población ha consumido alcohol de manera excesiva durante la pandemia, con mayor frecuencia en hombres que en mujeres.<sup>60</sup> En cuanto al abuso de drogas, uno de los estudios más importantes fue el realizado por el Instituto Nacional de Abuso de Drogas de los Estados Unidos, en una revisión de más de 70 millones de expedientes electrónicos. Se encontró que las personas que habían tenido el diagnóstico de abuso de drogas en el año previo tenían mayor probabilidad de infectarse de COVID-19, al igual que aquellas que habían tenido episodios por sobredosis con drogas o con dependencia al tabaco. También hubo un mayor riesgo de muerte (6.6%) y hospitalización (30.1%) entre pacientes con diagnóstico de abuso de sustancias que desarrollaron COVID.<sup>61</sup>

Es importante señalar que, durante los ensayos clínicos para demostrar la eficacia de las vacunas (aunque no de manera explícita) se excluyeron a los pacientes con diagnóstico de trastorno por abuso de sustancias,<sup>62</sup> lo que limita la interpretación de los datos. Se sabe, por otro lado, que las drogas y el alcohol afectan la función inmune, lo cual puede contribuir a elevar el riesgo de infecciones en personas con estas condiciones.<sup>63</sup>

En otro estudio se valoró la efectividad de las vacunas en la población con abuso de drogas.<sup>64</sup> Se estudiaron a 30 183 personas con diagnóstico de abuso de sustancias y a 549 189 personas que concluyeron su esquema de vacunación para COVID-19, pero sin el diagnóstico de abuso de sustancias. Los hallazgos mostraron que, después de haber sido vacunados, los pacientes con diagnóstico de abuso de sustancias mantienen un riesgo mayor de reinfección por COVID-19 y de hospitalización por esta causa y que esto probablemente está determinado tanto por la prevalencia de comorbilidades, así como por las condiciones socioeconómicas adversas.

### Suicidio

¿Ha aumentado la conducta suicida durante y como consecuencia de la pandemia COVID-19? Durante los primeros meses de la pandemia hubo varias notas periodísticas que describían de manera anecdótica casos de suicidios vinculados a la pandemia.<sup>21</sup> En los siguientes meses siguieron apareciendo reportes en revistas científicas de muestras no representativas o con diseños poco rigurosos, que respaldaron la misma idea: un aumento de suicidios por la pandemia.<sup>65,66</sup> Sin embargo, análisis más rigurosos con muestras más amplias y representativas no han permitido corroborar este hecho.<sup>67,68,69</sup> Seguramente aparecerán nuevos reportes con diseños prospectivos, mejor controlados, que permitirán esclarecer la duda.

### SÍNDROME NEURO-COVID

Un análisis de más de 69 millones de expedientes electrónicos mostró que el riesgo de presentar un cuadro psiquiátrico después de haber padecido COVID-19 en los siguientes 14 a 90 días era mayor que el de otros 6 diagnósticos de salud.<sup>70</sup> Además, si había algún antecedente psiquiátrico durante el año anterior, el riesgo

era aún mayor (riesgo relativo 1.65, 95% CI 1.59–1.71;  $p < 0.0001$ ). Este y muchos otros estudios van consolidando cada vez una mayor evidencia que sugiere que puede haber una secuela neuropsiquiátrica posterior a la infección por COVID-19.<sup>71</sup>

Una posibilidad es que aquellas personas infectadas que cursaron con un cuadro clínico grave estuvieron sometidos a un estrés severo, entre otros, por miedo a morir, y quedó vulnerado su sistema inmune. También se ha visto que los coronavirus son capaces de invadir de manera directa el sistema nervioso central (CNS), tanto por vías hematológicas como neurales, y que los niveles de activación inmune directa guardan cierta correlación con cambios cognitivos.<sup>72,73</sup> En este sentido, se han identificado cambios cognitivos a largo plazo en pacientes que han estado en UCI.<sup>70</sup>

La pérdida del gusto y del olfato, que persiste hasta en un 10% de los pacientes después de 6 meses y otros síntomas cognitivos, como el “cerebro nublado” o *brain fog* (caracterizado por alteraciones en la concentración, la memoria, el lenguaje receptivo y otras funciones ejecutivas), se han descrito con frecuencia,<sup>72</sup> y se consideran que son consecuencia de un efecto directo del virus sobre el sistema nervioso.<sup>73</sup> En otras epidemias, como la del SARS (por sus siglas en inglés, *Severe Acute Respiratory Syndrome*) en 2003, también se describieron alteraciones del SNC, señaladamente el síndrome por fatiga crónica.<sup>71</sup> Será necesario dar un seguimiento adecuado a los que tuvieron la infección por COVID-19 para valorar mejor esta compleja interacción entre el sistema inmune y el SNC y cuál es su verdadero impacto en la salud mental.

## MODALIDADES TERAPÉUTICAS

Las secuelas de la pandemia por COVID-19 en la salud mental de amplios sectores de la población son muy diversas. Se han tenido que

activar prácticamente todos los recursos disponibles: valoraciones clínicas y prescripción en línea, uso de instrumentos clinimétricos, valoraciones neuropsicológicas, etc. Ha surgido, asimismo, una serie de propuestas tanto preventivas como terapéuticas para tratar de manejar con prontitud, frente a una demanda creciente, las secuelas (reales y aparentes) que ha tenido la pandemia por COVID-19 sobre la salud mental. Algunas se sustentan en experiencias personales y no tanto en estudios controlados, o bien, son resultado de conocimientos generados en otras pandemias.<sup>11,74</sup> La mayoría de las intervenciones recomendadas por los expertos cae en el ámbito de las psicoterapias individuales, incluidas líneas telefónicas de ayuda y grupos de autoayuda. Si bien parecen pertinentes, sobre todo en ciertos contextos, no hay datos sólidos que permitan generalizar sobre su utilidad, sin menoscabo de los beneficios que puedan aportar en casos particulares. En todo caso, lo importante es señalar que para la resiliencia poblacional que se requiere, ante una contingencia sanitaria de esta magnitud, es necesario desplegar diversas estrategias de apoyo psicosocial, algunas de ellas en el ámbito médico, pero no exclusivamente.

Durante los primeros meses de la pandemia tuvieron que cerrar muchos de los servicios ambulatorios para los enfermos mentales. Esto propició la búsqueda de alternativas y la rápida adaptación de la telepsiquiatría y telepsicología a lo largo del mundo.<sup>30,75</sup> Este cambio hacia la *telepsi* ha ayudado a muchos pacientes, que no podían asistir a hospitales y clínicas, para evitar la propagación aún mayor de infecciones. Desafortunadamente, estos servicios no están disponibles para todos los países ni para todas las personas de un determinado país. La conectividad a internet se volvió fundamental y la mitad de la población mundial sigue sin estar conectada.<sup>76</sup> Pero la experiencia ha sido formidable y están en proceso muchos protocolos rigurosos que tratan de probar la eficacia

terapéutica de estos métodos. Su utilidad se antoja obvia, pero hay que precisar para quiénes, en qué circunstancias y bajo qué modalidades. En todo caso, se trata de una innovación bienvenida, aunque forzada por circunstancias penosas y, en ocasiones, muy adversas. La *telepsí*, como se le conoce, forma parte ya del repertorio de los servicios de salud mental y como instrumento de la salud pública.

La demanda para desarrollar medicamentos eficaces y accesibles para el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 no tiene precedentes. La investigación clínica a nivel global se unificó en torno a esta prioridad. Las necesidades en el campo de los psicofármacos no fueron la excepción, incluidos estudios de tamizaje.<sup>77</sup> Un hallazgo interesante es que algunos psicofármacos podrían tener efectos antivirales en particular contra el SARS-CoV-2. Tal puede ser el caso de algunos antipsicóticos, tales como clorpromazina, flufenazina, prometazina, tioridazina, perfenazina, tiopropazina, trifluoperazina y otros.<sup>77,78,79,80</sup> Este potencial efecto puede deberse a que tal grupo de fármacos impide que el virus se adhiera a la membrana plasmática, bloqueando endocitosis y, con ello, la replicación de los ácidos nucleicos. Se trata, en todo caso, de fármacos cuyo uso es limitado, por sus efectos colaterales, pero la observación es interesante.

También algunos antidepresivos, en particular el de la fluvoxamina, usado también en el tratamiento del TOC, ha mostrado cierta eficacia en estudios bien controlados en pacientes no hospitalizados con COVID-19.<sup>81</sup> El mecanismo de acción hipotético es su efecto sobre los receptores sigma, que son moduladores de la función inmune y regulan la producción de citocinas. Sin embargo, hasta ahora la evidencia es muy limitada y se requieren estudios más completos para poder establecer si en verdad tiene alguna eficacia terapéutica en algunos casos.

## UNA CONSIDERACIÓN FINAL

La pandemia por COVID-19 nos ha dejado muchas enseñanzas; entre otras, aquellas que permiten reevaluar la importancia de la salud mental y de las patologías psiquiátricas dentro de la salud pública global. Es claro que hoy hay una demanda mucho mayor de atención a la salud mental y que se necesita más investigación y nuevas alternativas para la atención cabal de esta población vulnerable y poco atendida. Una oportunidad para la ciencia que se ha generado por la pandemia ha sido la realización de análisis de grandes bases de datos que nos aportan información valiosa sobre la salud mental de la población en general.

Los expedientes médicos electrónicos son una fuente de información inagotable y, de forma paralela, estamos inmersos en la expansión de instrumentos que contienen, almacenan y transmiten información: desde teléfonos celulares hasta las tecnologías más sofisticadas. La conectividad es hoy más importante que nunca. También lo es, lamentablemente, la brecha digital. La capacidad de coleccionar datos biométricos (sueño, frecuencia cardíaca, actividad, etc.) sigue creciendo y la mensajería electrónica de muestras de todo tipo, que pueden ser procesadas en laboratorios centrales, es una realidad inobjetable. Lo objetable es la desigualdad que prevalece y que estas tecnologías acentúan en quienes no tienen acceso a ellas. Pero, en todo caso, se trata de nuevas oportunidades para la investigación a gran escala sobre la conducta humana y sus patologías. Se necesitan desarrollar nuevos sistemas de investigación y de reacción rápida, para proveer servicios a gran escala y con prontitud, frente a nuevas contingencias de esta naturaleza. La pandemia nos dejó nuevas herramientas para lidiar con muchos problemas de salud mental. Habrá que perfeccionarlas y ponerlas al servicio de quienes se puedan beneficiar de ellas.

## REFERENCIAS

- Burki, T. COVID-19 in Latin America. *Lancet Infect. Dis.*, (2020). May;20(5): 547-548. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30303-0. Epub 2020 Apr 17. PMID: 32311323.
- Nicolini H. (Editorial). Depresión y ansiedad en los tiempos de la pandemia de COVID-19. *Cirugía y Cirujanos*. 2020;88(5).
- UN Policy Brief: COVID-19 and the Need for Action on Mental Health. 13/05/2020.
- De La Fuente JR. No Bajar la Guardia. 23 Nov 2020.
- De La Fuente JR. El COVID y la Salud Mental. 01 junio 2020.
- Asmundson, G.J.G., Taylor, S., 2021. Garbage in, garbage out: the tenuous state of research on PTSD in the context of the COVID-19 pandemic and infodemic. *J. Anxiety Disord.* 78, 102368.
- OMS <https://www.who.int/es>.
- OPS. <https://www.paho.org/es>.
- SSA-Mx, Secretaría de Salud México. <https://www.gob.mx/salud>.
- CIEP-Centro de Investigación Económica y Presupuestaria, A. C. Presupuesto para salud mental: Relevancia ante la Covid19.
- OECD.org/coronavirus. 12 May 2021. Tackling the mental health impact of the COVID-19 crisis: An integrated, whole-of-society response © OECD 2021.
- Brühlart M, Klotzbücher V, Lalive R, Reich SK. Mental health concerns during the COVID-19 pandemic as revealed by helpline calls. *Nature*. Vol 600; 2December2021: 121-128.
- Ridley M, Rao G, Schilbach F, Patel V. Poverty, depression, and anxiety: Causal evidence and mechanisms. *Science*. 370, eaay0214 (2020) 11 December 2020: 1-12.
- Fountoulakis K et al., COMET-G, Results of the COVID-19 mental health international for the general population (COMET-G) study. *European Neuropsychopharmacology* 54 (2022) 21-40.
- Fancourt, D., Steptoe, A., Bu, F., 2021. Trajectories of anxiety and depressive symptoms during enforced isolation due to COVID-19 in England: a longitudinal observational study. *Lancet Psychiatry* 8, 141-149.
- Shevlin, M., Butter, S., McBride, O., Murphy, J., Gibson-Miller, J., Hartman, T.K., Levita, L., Mason, L., Martinez, A.P., McKay, R., Stocks, T.V.A., Bennett, K., Hyland, P., Bentall, R.P., 2021. Refuting the myth of a 'tsunami' of mental ill-health in populations affected by COVID-19: evidence that response to the pandemic is heterogeneous, not homogeneous. *Psychol. Med.* 1-9.
- Van der Velden, P.G., Contino, C., Das, M., van Loon, P., Bosmans, M.W.G., 2020. Anxiety and depression symptoms, and lack of emotional support among the general population before and during the COVID-19 pandemic. A prospective national study on prevalence and risk factors. *J. Affect. Disord.* 277, 540-548.
- Fond G, Nemani K, Etcheopar-Etchart D, Loundou A, Goff DC, Won Lee S, Lancon C, Auquier P, Baumstarck K, Llorca PM, Yon DK, Boyer L. Association Between Mental Health Disorders and Mortality Among Patients With COVID-19 in 7 Countries A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2274 Published online July 27, 2021.
- Lee SW, Yang JM, Moon SY, et al. Association between mental illness and COVID-19 susceptibility and clinical outcomes in South Korea: a nationwide cohort study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(12): 1025-1031. doi:10.1016/S2215-0366(20)30421-1
- Mascayano F, Bruni A, Susser E. Implications of Global and Local Inequalities in COVID-19 Vaccine Distribution for People with Severe Mental Disorders in Latin America Published Online: May 28, 2021. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.1416.
- Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: a review of the existing literature. *Asian J Psychiatr*. 2020;52:102066.
- Liu JJ, Bao Y, Huang X, Shi J, Lu L. Mental health considerations for children quarantined because of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. (2020) 4:347-9. doi: 10.1016/S2352-4642(20)3 0096-1.
- Bussières EL, Malboeuf-Hurtubise C, Meilleur A, Mastine T, Héault E, Chadi N, Montreuil M, Généreux M, Camden C, PRISME-COVIDTeam. Consequences of the COVID-19 Pandemic on children mental's health: a meta-analysis. *Front. Psychiatry*. 2021; 12:691659. doi: 10.3389/fpsy.2021.691659.
- Torres-González, C., Galindo-Al-dana, G., García León, I. A., Padilla-López, L. A., Álvarez-Núñez, D. N., & Espinoza-Gutiérrez, Y. I. (2020). COVID-19 voluntary social isolation and its effects in sociofamily and children's behavior. *Salud Mental*, 43(6), 263-271.
- Medina-Mora, M. E. (2020) COVID-19 and mental health: Challenges and opportunities. *Salud Mental*, 43(6), 241-242.
- Valdez-Santiago R, Villalobos-Hernández A, Arenas-Monreal L, Flores K, Ramos-Lira L. Violencia en el hogar contra mujeres adultas durante el confinamiento por la pandemia de Covid-19 en México. *Salud Pública Mex*. 2021;63:782-788
- (a)Wang, C., Pan, R., Wan, X., Tan, Y., Xu, L., Ho, C. S., & Ho, R. C. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020. 17(5), 1729. doi: 10.3390/ijerph17051729.
- Genis-Mendoza AD, Martínez-Magaña JJ, López-Narváez ML, González-Castro TB, Juárez-Rojop IE, Nicolini H, Tovilla-Zárate CA and Castillo-Avila RG. Mental Health Problems Due to Social Isolation During the COVID-19 Pandemic in a Mexican Population. *Front. Public Health* (2021) 9:703450. doi: 10.3389/fpubh.2021.703450
- Fineberg NA, Van Ameringen M, Drummond L, Hollander E, Stein DJ, Geller D, Walitza S, Pallanti S, Pellegrini L, Zohar J, Rodriguez CI, Menchon JM, Morgado P, Mpavaenda D, Fontenelle LF, Feusner JD, Grassi G, Lochner C, Veltman DJ, Sireau N, Carmi L, Adam D, Nicolini H, Dell'Osso B. How to manage obsessive-compulsive disorder (OCD) under COVID-19: A clinician's guide from the International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorders (ICOCs) and the Obsessive-Compulsive and Related Disorders Research Network (OCRN) of the European College of Neuropsychopharmacology. *Compr Psychiatry*. 2020 Jul;100:152174. doi: 10.1016/j.comppsy.2020.152174.
- Ávalos X, Valdés C, Lanzagorta N, Nicolini H. Efecto de la telepsicoterapia de apoyo en un grupo de pacientes psiquiátricos con secuelas emocionales por el confinamiento a raíz de la pandemia COVID-19 en México. *Rev Mex Psiq* 2020;1(9): 244-247.
- Stijelja S, Mishara BL. COVID-19 and Psychological Distress Changes in Internet Searches for Mental Health

- th Issues in New York During the Pandemic JAMA Internal Medicine. December 2020; Vol 180; Number 12: 1703-1706.
32. Kentish-Barnes N, Cohen-Solal Z, Morin L, Souppart V, Pochard F, Azoulay E. Lived Experiences of Family Members of Patients With Severe COVID-19 Who Died in Intensive Care Units in France. *JAMA Network Open.* 2021;4(6):e2113355. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.13355.
  33. Robles R, Rodríguez E, Vega-Ramírez H, Alvarez-Icaza D, Madrigal E, Durand S, Morales-Chaíne M, Astudillo C, Real-Ramírez J, Medina-Mora ME, Becerra C, Escamilla R, Alcocer N, Ascencio L, Díaz D, González H, Barrón E, Fresán A, Rodríguez L, Quijada J, Zabicky G, Tejadilla D, González J, Reyes G. Mental health problems among healthcare workers involved with the COVID-19 outbreak. *Braz J Psychiatry.* 2020;00:000-000.
  34. Spilg EG, Rushton CH, Jennifer L. Phillips JL, Kendzerska T, Saad M, Gifford W, Gautam M, Bhatla R, Edwards JD, Quilty L, Leveille C and Robillard R. The new frontline: exploring the links between moral distress, moral resilience and mental health in healthcare workers during the COVID-19 pandemic. *BMC Psychiatry* (2022) 22:19
  35. Vahia IV, Jeste DV, Reynolds CF III. Older adults and the mental health effects of COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(22):2253-2254. doi:10.1001/jama.2020.21753.
  36. Jeste DV, Di Somma S, Lee EE, Nguyen TT, Scalcione M, Biaggi A, Daly R, Liu J, Tu X, Ziedonis D, Glorioso D, Antonini P, Brenner D. Study of loneliness and wisdom in 482 middle-aged and oldest-old adults: a comparison between people in Cilento, Italy and San Diego, USA. *Aging & Mental Health.* (2020). DOI: 10.1080/13607863.2020.1821170.
  37. Wang K et al., (300 autores). A multi-country test of brief reappraisal interventions on emotions during the COVID-19 pandemic. *Nature Human Behaviour.* 2021; Vol 5; August 2021: 1089-1110.
  38. Hernández-Díaz, Y.; Genis-Mendoza, A.D.; Fresán, A.; González-Castro, T.B.; Tovilla-Zarate, C.A.; Juárez-Rojop, I.E.; López-Narváez, M.L.; Martínez-Magaña, J.J.; Nicolini, H. Knowledge, Emotions and Stressors in Front-Line Healthcare Workers during the COVID-19 Outbreak in Mexico. *Int. J. Environ. Res. Public Health* (2021),18,5622.
  39. Steel Z, Marnane C, Iranpour C, Chey T, Jackson JW, Patel V, et al. The global prevalence of common mental disorders: a systematic review and meta-analysis 1980-2013. *Int J Epidemiol* 2014; 43: 476-93.
  40. Warren N, Kisely S, Siskind D. Maximizing the uptake of a COVID-19 vaccine in people with severe mental illness: a public health priority. *JAMA Psychiatry.* Published online December 15, 2020. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.4396
  41. Hughes E, Bassi S, Gilbody S, Bland M, Martin F. Prevalence of HIV, hepatitis B, and hepatitis C in people with severe mental illness: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 40-8.
  42. Brake, S. J., Barnsley, K., Lu, W., McAlinden, K. D., Eapen, M. S., and Sohal, S. S. (2020). Smoking Upregulates Angiotensin-Converting Enzyme-2 Receptor: A Potential Adhesion Site for Novel Coronavirus SARS-CoV-2 (Covid-19). *J. Clin. Med.* 9 (3). doi:10.3390/jcm9030841
  43. Valicenti-McDermott M, Rivelis E, Bernstein C, Cardin MJ. *J Ch Adolesc Psychopharmacology.* 2021. Vol 31, Number 10: 697-698. DOI: 10.1089/cap.2021.0003
  44. Valenza M, Steardo L, Verkhatsky A, Scuderi C. Systemic Inflammation and Astrocyte Reactivity in the Neuropsychiatric Sequelae of COVID-19: Focus on Autism Spectrum Disorders. *Front Cell Neurosci.* 2021 Nov 29;15:748136. doi: 10.3389/fncel.2021.748136. eCollection 2021. PMID: 34912192 PMCID: PMC8666426 DOI: 10.3389/fncel.2021.748136
  45. Xie X, Xue Q, Zhou Y, Zhu K , Liu Q, Zhang J, et al. Mental health status among children in home confinement during the coronavirus disease 2019 outbreak in Hubei province, China. *JAMA Pediatr.* 2020 Apr 24;e201619. doi: 10.1001/jamapediatrics.2020.1619.
  46. Ceban F, Nogo D, Carvalho IP, Lee Y, Nasri F, Xiong J, Lui LMW, Subramaniapillai M, Gill H, Liu RN, Joseph P, Teopiz KM, Cao B, Mansur RB, Lin K, Rosenblatt JD, Ho RC, McIntyre RS. Association Between Mood Disorders and Risk of COVID-19 Infection, Hospitalization, and Death A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.1818 Published online July 28, 2021.
  47. Fullana MA, Littarelli SA. Covid-19, anxiety, and anxiety-related disorders. *European Neuropsychopharmacology* 51 (2021) 87-89.
  48. Milani SA, Raji MA, Chen L, Kuo YF. Trends in the Use of Benzodiazepines, Z-Hypnotics, and Serotonergic Drugs Among US Women and Men Before and During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Network Open.* 2021;4(10):e2131012. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.31012.
  49. Barcella CA, Polwiartek C, Mohr GH, Hodges G, Søndergaard K, Bang CN 5, Andersen MP, Føsbøl E, Køber L, Schou M, Torp-Pedersen C, Vedel Kessing L, Gislason G, Kragholm K. Severe mental illness is associated with increased mortality and severe course of COVID-19. *Acta Psychiatr Scand.* 2021 Jul;144(1):82-91. doi: 10.1111/acps.13309. Epub 2021 May 13. PMID: 33894064 PMCID: PMC8250986 DOI: 10.1111/acps.13309.
  50. Teixeira A, Krause TM, Shahani LG, Machado-Vieira R, Lane SD, Boerwinkle E, Soares JC. Analysis of COVID-19 Infection and Mortality Among Patients With Psychiatric Disorders, 2020. *JAMA Network Open.* 2021;4(11):e2134969. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.34969. November 23, 2021.
  51. Knowles KA, Olatunji BO. Anxiety and safety behavior usage during the COVID-19 pandemic: The prospective role of contamination fear. *J Anxiety Disord.* 2021 Jan;77:102323. doi: 10.1016/j.janxdis.2020.102323. Epub 2020 Oct 20. PMID: 33137593 PMCID: PMC7572316 DOI: 10.1016/j.janxdis.2020.102323.
  52. Tandt HL, Debruyckere I, Leyman L, Colman R, De Jaeghere EA, Van Parys H, Baeken C, Purdon C, Lemmens G. How are OCD Patients and Family Members Dealing with the Waxing and Waning Pattern of the COVID-19 Pandemic? Results of a Longitudinal Observational Study. *Psychiatr Quarterly.* 2021 Dec;92(4):1549-1563. doi: 10.1007/s11126-021-09932-9. Epub 2021 Jun 7.
  53. Baenas, I.; Etxandi, M.; Munguía, L.; Granero, R.; Mestre-Bach, G.; Sánchez, I.; Ortega, E.; Andreu, A.; Moize, V.L.; Fernández-Real, J.-M.; et al. Impact of COVID-19 Lockdown in Eating Disorders: A multicenter collaborative international study. *Nutrients* 2022,14,100.
  54. Kammara-García A, Vidal-Mayo J, Vera-Zertuche JM, Lazcano-Hernández M, Vera-López O, Segura-Badilla O, Aguilar-Alonso P, Navarro-Cruz AR. Impact

- of comorbidities in Mexican SARS-COV-2-Positive patients: A retrospective analysis in a national cohort. 2020. *Rev Invest Clin.* ;72(3):151-158. doi: 10.24875/RIC.20000207.
55. Vera-Zertuche JM et al (2021). Obesity is a strong risk factor for short-term mortality and adverse outcomes in Mexican patients with COVID-19: a national observational study. *Epidemiology and Infection* 149, e109, 1–11.
  56. Numbers K, Brodaty H. The effects of the COVID-19 pandemic on people with dementia *Nature* 2021. February 2021; volume 17.
  57. Broad, J.B.; Gott, M.; Kim, H.; Boyd, M.; Chen, H.; Connolly, M.J. Where do people die? An international comparison of the percentage of deaths occurring in hospital and residential aged care settings in 45 populations, using published and available statistics. *Int. J. Public Health* 2013, 58, 257–267.
  58. Marin-Gomez, F.X.; Mendioroz-Peña, J.; Mayer, M.-A.; Méndez-Boo, L.; Mora, N.; Hermosilla, E.; Coma, E.; Vilaseca, J.-M.; Leis, A.; Medina, M.; et al. Comparing the Clinical Characteristics and Mortality of Residential and Non-Residential Older People with COVID-19: Retrospective Observational Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 483.
  59. Pollard MS, Tucker JS, Green HD Jr. Changes in adult alcohol use and consequences during the COVID-19 pandemic in the US. *JAMA Netw Open.*2020;3(9):e2022942. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.22942.
  60. Rivera-Rivera L, Séris-Martínez M, Reynales-Shigematsu LM, Villalobos A, Jaen-Cortés CI, Natera-Rey G. Factores asociados con el consumo excesivo de alcohol: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2020 sobre Covid-19. *Salud Publica Mex.* 2021;63:789-798.
  61. Wang QQ, Kaelber DC, Xu R, Volkow ND. COVID-19 risk and outcomes in patients with substance use disorders: analyses from electronic health records in the United States. *Molecular Psychiatry*. 2020. 14 sept-20.
  62. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603-15.
  63. Magrone T, Jirillo E. Drugs of abuse induced-subversion of the peripheral immune response and central glial activity: focus on novel therapeutic approaches. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2019; 19:281-91.
  64. Wang L, Wang QQ, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Increased risk for COVID-19 breakthrough infection in fully vaccinated patients with substance use disorders in the United States between December 2020 and August 2021. *World Psychiatry.* 2022 Feb;21(1):124-132. doi: 10.1002/wps.20921. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34612005 PMCID: PMC8661963 DOI: 10.1002/wps.20921
  65. Inoue, K., Takeshita, H., Fujita, Y., Ohira, Y., 2020. Signs of an increase in suicides due to the effects of COVID-19. *Med. Sci. Law* 60, 328.
  66. Bray MJC, Daneshvari NO, Radhakrishnan I, Cubbage J, Eagle M, Southall P, Nestadt PS. Racial Differences in Statewide Suicide Mortality Trends in Maryland During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *JAMA Psychiatry.* 2020. December 16, 2020. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3938
  67. Courtet, P., Olie, E., 2021. Suicide in the COVID-19 pandemic: what we learnt and great expectations. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 50, 118–120.
  68. Pirkis J, John A, Shin S, DelPozo-Banos M, Arya V, Analuisa-Aguilar P, Appleby L, Arensman E, Bantjes J, Baran A, Bertolote JM, Borges G, et al., Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8: 579–88. Published Online. April 13, 2021.
  69. Ridoutt KK, Alavi M, Ridoutt SJ, Awware KS, Harris B, Vinson, Weisner CM, Sterling S, Iturralde E. Emergency Department Encounters Among Youth With Suicidal Thoughts or Behaviors During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(12):1319-1328. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2457 Published online September 1, 2021.
  70. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *The lancet Psychiatry.* Published online November 9, (2020).
  71. Pallanti S, Grassi E, Makris N, Gasi GP, Hollander E. NeuroCovid-19: A clinical neuroscience-based approach to reduce SARS-CoV-2 related mental health sequelae. *Journal of Psychiatric Research* 130 (2020) 215–217.
  72. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Schrawaf T S, Ahluwalia N, Bikdeli B, Dietz D, et al., Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine.* 2021.
  73. Marshall M. Growing evidence suggests that neurological symptoms arise through multiple mechanisms. *Nature.* 2021. Vol 595;22 July 2021: 484-485.
  74. Damiano RF, Di Santi T, Beach S, Pan PM, Lucchetti AL, Smith FA, et al. Mental health interventions following COVID-19 and other coronavirus infections: a systematic review of current recommendations and meta-analysis of randomized controlled trials. *Braz J Psychiatry.* 2021;43:665-678.
  75. Ramalho R, Adiuokuw F, Gashi Bytyci D, El Hayek S, Gonzalez-Diaz JM, Larnaout A, Grandinetti P, Nofal M, Pereira-Sanchez V, Pinto da Costa M, Ransing R, Teixeira ALS, Shalhafan M, Soler-Vidal J, Syarif Z and Orsolini L (2020) Telepsychiatry During the COVID-19 Pandemic: Development of a Protocol for Telemental Health Care. *Front. Psychiatry* 11:552450. doi: 10.3389/fpsy.2020.552450.
  76. Pereira-Sanchez V, Adiuokuw F, El Hayek S, Gashi Bytyci D, Gonzalez-Diaz JM, Kudva Kundadak G, et al. Early career psychiatrists' perspectives on the mental health impact and care of the COVID-19 pandemic across the world. *Lancet Psychiatry* (2020) 7(6):E29–30. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30153-X
  77. Weston S, Coleman CM, Haupt R, Logue J, Matthews K, Frieman MB. Broad anti-coronaviral activity of FDA approved drugs against SARS-CoV-2 in vitro and SARS-CoV in vivo. *bioRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.03.25.008482.
  78. Muric NN, Arsenijevic NN and Borovcanin MM (2020) Chlorpromazine as a Potential Antipsychotic Choice in COVID-19 Treatment. *Front. Psychiatry* 11:612347. doi: 10.3389/fpsy.2020.612347
  79. Machado-Vieira R, Quevedo J, Shahani L, Soares JC. Convergent evidence for the antiviral effects of several FDA-approved phenothiazine antipsychotics against SARS-CoV-2 and other coronaviruses. *Braz J Psychiatry.* 2021. ;00:000-000.

80. Postolache TT, Benros ME, Brenner LA. Targetable Biological Mechanisms Implicated in Emergent Psychiatric Conditions Associated With SARS-CoV-2 Infection. *JAMA Psychiatry*. 2021 Volume 78, Number 4: 353-354.
81. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, Stevens A, Schweiger J, Nicol GE, Miller JP, Yang L, Yingling M, Avidan, Reiersen. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19. A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. Published online November 12, 2020. doi:10.1001/jama.2020.22760.
- Kentish-Barnes N, Cohen-Solal Z, Morin L, Souppart V, Pochard F, Azoulay E. Lived Experiences of Family Members of Patients With Severe COVID-19 Who Died in Intensive Care Units in France. *JAMA Network Open*. 2021;4(6):e2113355. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.13355.
- Pirkis J, John A, Shin S, DelPozo-Banos M, Arya V, Analuisa-Aguilar P, Appleby L, Arensman E, Bantjes J, Baran A, Bertolote JM, Borges G, et al., Suicide trends in the early months of the COVID-19 pandemic: an interrupted time-series analysis of preliminary data from 21 countries. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8: 579–88. Published Online. April 13, 2021.
- Ramalho R, Adiukwu F, Gashi Bytyçi D, El Hayek S, Gonzalez-Diaz JM, Larnaout A, Grandinetti P, Nofal M, Pereira-Sanchez V, Pinto da Costa M, Ransing R, Teixeira ALS, Shalhafan M, Soler-Vidal J, Syarif Z and Orsolini L. (2020) Telepsychiatry During the COVID-19 Pandemic: Development of a Protocol for Telemental Health Care. *Front. Psychiatry* 11:552450. doi: 10.3389/fpsyt.2020.552450.
- Vahia IV, Jeste DV, Reynolds CF III. Older adults and the mental health effects of COVID-19. *JAMA*. 2020; 324(22):2253–2254. doi:10.1001/jama.2020.21753.
- Wang L, Wang QQ, Davis PB, Volkow ND, Xu R. Increased risk for COVID-19 breakthrough infection in fully vaccinated patients with substance use disorders in the United States between December 2020 and August 2021. *World Psychiatry*. 2022 Feb;21(1):124-132. doi: 10.1002/wps.20921. Epub 2021 Oct 5. PMID: 34612005 PMCID: PMC8661963 DOI: 10.1002/wps.20921

## LECTURAS RECOMENDADAS

- De La Fuente JR. El COVID y la Salud Mental. 01 junio 2020.
- Fond G, Nemani K, Etchecopar-Etchart D, Loundou A, Goff DC, Won Lee S, Lancon C, Auquier P, Baumstarck K, Llorca PM, Yon DK, Boyer L. Association Between Mental Health Disorders and Mortality Among Patients With COVID-19 in 7 Countries. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. doi:10.1001/jamapsychiatry.2021.2274 Published online July 27, 2021.
- Genis-Mendoza AD, Martínez-Magaña JJ, López-Narváez ML, González-Castro TB, Juárez-Rojop IE, Nicolini H, Tovilla-Zárate CA and Castillo-Avila RG. Mental Health Problems Due to Social Isolation During the COVID-19 Pandemic in a Mexican Population. *Front. Public Health* (2021) 9:703450. doi: 10.3389/fpubh.2021.703450



---

# Sección 3

---

## Aparatos cardiovascular y respiratorio

7. MIOCARDITIS POST-COVID-19: EVOLUCIÓN Y TRATAMIENTO
8. REHABILITACIÓN PULMONAR
9. SECUELAS PULMONARES
10. TOMOGRAFÍA COMPUTADA DE TÓRAX



## Miocarditis post-COVID-19: evolución y tratamiento

Marco Antonio Martínez Ríos, Francisco Javier Roldán Gómez,  
Luis Eng-Ceceña, Gabriela Meléndez Ramírez, Ricardo L. Barajas



### INTRODUCCIÓN Y FISIOPATOLOGÍA

La miocarditis en COVID tardío hace referencia a la presencia de signos y síntomas de inflamación miocárdica más allá de 4 semanas del inicio de la enfermedad. Estas manifestaciones inflamatorias pueden continuar indefinidamente o mejorar progresivamente hasta limitarse en el tiempo.

El diagnóstico de miocarditis viene determinado por la presencia de infiltrado inflamatorio en el músculo cardíaco que comienza con la llegada de células mononucleares de la línea de monocitos/macrófagos. La severidad de la enfermedad se encuentra influida por las diferencias en la respuesta inmune innata y la respuesta inmune celular. El mecanismo que perpetúa la inflamación miocárdica parece ser una regulación inapropiada de la inmunidad innata, que puede persistir independientemente de la severidad de la enfermedad inicial.

Los macrófagos desempeñan un papel importante en el proceso de inflamación y restauración. En muestras de tejido cardíaco en pacientes con COVID-19 se han observado un aumento de la fagocitosis y la presencia de antígenos celulares a linfocitos T. Los macrófagos alveolares son reclutados al sitio de infección con partículas virales y posteriormente pueden esparcir los antígenos del virus a otras áreas del cuerpo. El estudio cuantitativo de la respuesta inmune celular, que se presenta en muestras de pacientes con esta enfermedad, muestra un incremento significativo de células CD68+.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El enorme desequilibrio entre el costo y el beneficio en la utilización de nuestros recursos diagnósticos y terapéuticos ha sido uno de los principales problemas durante la pandemia por SARS-CoV-2. Los médicos debemos establecer estrategias diagnósticas y terapéuticas apropiadas, proporcionadas y escalables, siempre basadas sobre las manifestaciones clínicas y los parámetros de laboratorio.

Tanto los síntomas como las secuelas de la miocarditis secundaria a SARS-CoV-2

son indistinguibles de los que producirían cualquier otro agente etiológico. Hay una preponderancia del género masculino, entre la 4ª y 5ª década de la vida, y los síntomas más comunes son las molestias torácicas (opresión, dolor, rigidez, etc.), las palpitaciones, la disnea y el síncope, entre otros. La sintomatología por esta enfermedad puede prolongarse por meses, es inespecífica y no se ha encontrado relación entre su severidad y la del cuadro inicial. Otros síntomas son: fiebre, disnea, debilidad, síntomas gastrointestinales (dolor, diarrea, vómito) e infiltrados mucocutáneos.

La sospecha de miocarditis post-COVID basada exclusivamente en el cuadro clínico es difícil, lo que invita al exceso en el uso de auxiliares diagnósticos. Es importante señalar, por tanto, que su uso debe de ser racional y deben utilizarse solamente en aquellos casos en que su resultado vaya a influir en nuestras decisiones de tratamiento.

En estudios realizados durante las fases intermedias de la pandemia, la incidencia de hallazgos compatibles con miocarditis por resonancia magnética en pacientes con COVID prolongado y síntomas sugestivos llegó a ser del 58%. Sin embargo, estos mismos hallazgos también estaban presentes en el 22% de los pacientes que no tenían síntomas relacionados. Según vamos avanzando en nuestro grado de conocimiento y contando con evidencia a mayor escala, vemos que, incluso en pacientes con síntomas cardiovasculares persistentes, la prevalencia de miocarditis es relativamente baja. Esto se hace más evidente cuando, si además del edema miocárdico encontrado en la resonancia magnética, consideramos para su diagnóstico biomarcadores como las troponinas, alteraciones en el ECG, disfunción miocárdica sistólica o la presencia de eventos cardiovasculares relacionados, como arritmias severas, necesidad de trasplante o de hospitalización.

Las palpitaciones son un síntoma frecuente en pacientes con COVID prolongado. Es muy importante el distinguir entre las palpitaciones que son consecuencia de la disfunción del sistema nervioso autónomo (frecuente después de infecciones virales) y las que son por alteraciones eléctricas secundarias a inflamación miocárdica. Estas últimas producen incremento en el automatismo auricular o ventricular (actividad ectópica frecuente), arritmias sostenidas (como el *flutter* o la fibrilación auricular) y bloqueos de la conducción eléctrica. En estos casos, sí existe una relación clara y directa entre la severidad de la infección inicial por

SARS-CoV-2 y la presencia de arritmias en el COVID prolongado. Ante la sospecha clínica de que las arritmias requieran de alguna intervención terapéutica, está indicado el monitoreo eléctrico prolongado de los pacientes y un estudio anatómico-funcional del corazón. La aproximación diagnóstica inicial suele consistir en un monitoreo Holter de 24 h y un estudio ecocardiográfico transtorácico.

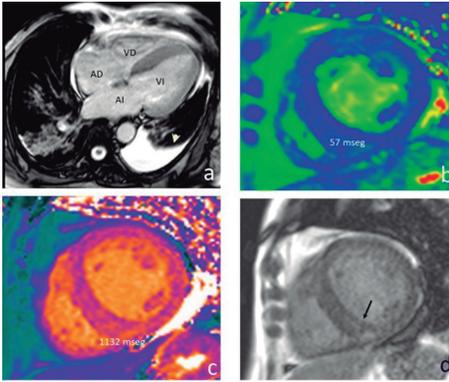
Es importante mencionar que el significado pronóstico y clínico de muchos de los hallazgos incidentales de miocarditis que encontramos en COVID prolongado, tanto en presencia de síntomas sugestivos como sin ellos, es incierto. También es una cuestión por resolver y que requiere de estudios prospectivos, el porcentaje de pacientes que desarrollarán datos de insuficiencia cardíaca con el tiempo. El reto principal para los médicos es utilizar apropiadamente todos y cada uno de los auxiliares diagnósticos a su disposición y, aún más importante, el riesgo-beneficio de cada una de sus decisiones terapéuticas.

## DIAGNÓSTICO

El ECG puede presentar cambios dinámicos. Los laboratorios muestran elevación de los niveles de proteína C reactiva, troponina, NT-proBNP, ferritina, conteo de neutrófilos y relación neutrófilo-linfocito. En pacientes no vacunados se detectan anticuerpos en ausencia de ARN, lo cual es consistente con recuperación reciente de infección por SARS-CoV-2, si bien no en todos los pacientes se detectan anticuerpos.

El ecocardiograma puede mostrar alteraciones de la movilidad y, en ocasiones, disfunción sistólica biventricular.

La resonancia magnética (RM) (**Figura 7-1**) es la herramienta de primera elección en el diagnóstico de miocarditis. Si se realiza durante la fase aguda, las secuencias de cine



**Figura 7-1.** Resonancia magnética de un masculino de 61 años de edad con antecedente de infección por COVID-19 las 4 semanas previas. Inicia con deterioro de clase funcional. En a) secuencia True-fisp corte axial que muestra dilatación de ventrículo izquierdo (VI) y biauricular. Ventriculo izquierdo con hipertrofia excéntrica y disfunción sistólica grave. FEVI 27%, disfunción sistólica de ventrículo derecho (VD). FEVD 32%. Derrame pleural izquierdo (cabeza de flecha). Zonas de ocupación alveolar difusas bilaterales. En b) y c) mapeo de T2 y T1 en eje corto tercio medio, en donde se observa incremento de los tiempo de inversión. En d) secuencia inversión-recuperación, la flecha señala la zona de reforzamiento intramiocárdico septal, lo anterior compatible con miocarditis aguda.

mostrarán grosor miocárdico normal o incrementado con hipocinesia generalizada, con valores de *strain* disminuidos. Las secuencias de T2w zonas hiperintensas y las de mapeo de T2 incremento de los tiempos de inversión, compatibles con edema. El mapeo de T1 nativo y del volumen extracelular, que se calcula posterior a la administración de gadolinio, estarán también incrementados. La secuencia inversión-recuperación muestra reforzamiento tardío difuso con patrón no isquémico. En el estudio en que se realizó RM en la fase de convalecencia a 6 de los 9 pacientes estudiados (entre 48 y 155 días) se encontró que la mayoría (5 de 6) tenían función sistólica normal. Se demostró reforzamiento tardío y elevación de los valores de T1 y T2 en 1, 4 y 1 pacientes, respectivamente.

## TRATAMIENTO

*Es difícil hacer decisiones basadas en la evidencia, sin evidencia.*

Jonathan Wosen

La disminución aguda de la función ventricular izquierda (VI) asociada a COVID-19 moderado a severo ocurre por una variedad de causas que incluyen miocarditis (por SARS-CoV-2, fenómenos inmunológicos o postvacunación), miocardiopatía de estrés, miocardiopatía por enfermedad crítica e infarto miocárdico agudo (IMA). La experiencia anecdótica, así como un número pequeño de estudios publicados, sugiere que, en muchos de estos casos, la disfunción VI es temporal y regresa a lo normal en días a semanas. Sin embargo, esta recuperación no ha sido bien documentada en la literatura y se desconoce el pronóstico a largo plazo de estos pacientes, recuperen o no la función VI. No existen estudios controlados aleatorios (RCTs) de tratamiento de miocarditis por COVID-19, sino solo informes de casos y series retrospectivas. Tampoco existen guías o consenso para su tratamiento específico. No está claro si responde en forma similar al tratamiento estándar en comparación con otros tipos de miocarditis. El manejo de la miocarditis secundaria a el COVID-19 ha sido en gran parte similar al de otras etiologías de miocarditis, con base en cuidados de sostén, y existen muchas estrategias terapéuticas en investigación. Aquí se revisa solo el tratamiento de pacientes post-miocarditis por COVID-19 o vacunación y no su manejo agudo (miocarditis aguda fulminante o no fulminante, o síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico y en adultos).

## Secuelas a largo plazo y síndrome post-COVID-19

En adición a una miríada de síntomas, en algunos pacientes recuperados de COVID-19 agudo se observan anomalías laboratoriales

y de imagen. Estudios iniciales con resonancia magnética cardíaca (RM-C) sugirieron anomalías frecuentes, pero en estudios más recientes no han sido detectados con una frecuencia significativamente mayor que en los controles sanos. El único estudio enfocado más allá del periodo de 1-3 meses después del diagnóstico no encontró diferencias significativas en ningún parámetro de la RM-C entre los sobrevivientes de COVID-19 y los controles. Más aún, no se ha encontrado correlación entre los hallazgos anormales en la RM cardíaca y anomalías tisulares o en biomarcadores. En los pacientes que tuvieron disfunción VI asociada a COVID-19 moderada-severa, inclusive por miocarditis, en la mayoría de los casos la disfunción VI es temporal y regresa a lo normal en días a semanas. El seguimiento de los pacientes asintomáticos con COVID-19 y anomalías de imagen han mostrado en su mayoría preservación de la función VI. De cualquier forma, es demasiado pronto para evaluar si los pacientes que sobrevivieron a miocarditis aguda fulminante o no fulminante por el COVID-19 tendrán secuelas a largo plazo. Sólo es posible especular con base en estudios de pacientes con miocarditis viral no-COVID-19 y miocarditis no viral.

Son necesarios estudios a largo plazo de los enfermos con y sin síntomas para monitorizar su estado funcional y observar la evolución de los que tienen anomalías en imagenología. En consecuencia, la probabilidad de una inminente epidemia de IC causada por miocarditis inducida por COVID-19 es quizá menos probable que lo que se temió hace alrededor de un año. Múltiples registros colectan activamente información de estos enfermos.

Los pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca en la fase aguda o como secuela a largo plazo deben recibir tratamiento, de acuerdo con las recomendaciones internacionales, con los cuatro grupos de drogas que han demostrado disminuir la mortalidad y los síntomas:

1. Inhibidor dual de neprilisina y del receptor de angiotensina (ARNI)/inhibidores de la enzima convertasa de la angiotensina (I-ECA)/antagonistas del receptor de angiotensina (ARA);
2. antagonistas del receptor mineralocorticoide;
3. bloqueadores beta;
4. inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipos 2 (I-SGLT2).

En caso de existir congestión circulatoria deben también recibir diuréticos de asa. Una vez estables es importante comenzar un programa de rehabilitación cardíaca.

Se ha sugerido que la vacunación reduce el riesgo del síndrome post-COVID-19, en primer lugar, al disminuir la probabilidad de infectarse con SARS-CoV-2. En el Reino Unido, entre los que ya tenían COVID-19 prolongado, se informó que la primera dosis de vacuna se asoció a una reducción del 13% en los síntomas autorreferidos de COVID-19 prolongado. La segunda dosis proporcionó una reducción adicional del 9% en relación con la primera. Para aquellos que tuvieron infección después de su aplicación, las vacunas pudieran solo reducir por mitad el riesgo de COVID-19 prolongado, o bien no tener ningún efecto.

### **Daño miocárdico/miocarditis en atletas**

En atletas, después de un resultado positivo para COVID-19, la prevalencia de signos de miocarditis en la RM-C con base en el criterio de Lake Louise modificado está en el rango del 1-3%. El escrutinio sólo basado en los síntomas es insensible, pero la sensibilidad se mejora mediante un algoritmo que combine la presencia de síntomas, electrocardiograma, ecocardiograma y troponina cardíaca. Empero, esta conducta no identifica a todos los pacientes que tendrán evidencia de miocarditis en la RM-C y este estudio de imagen identifica de 1 a 2 casos adicionales por cada 100 individuos escrutados. Se desconoce el significado clínico de las anomalías en la RM-C en atletas jóvenes que realizan deportes de competencia,

al igual que también se desconoce la prevalencia de dichas anomalías en cohortes más grandes y generales de atletas jóvenes. Tampoco está claro si las anomalías en la RM-C post-COVID-19 son un marcador de mayor riesgo de muerte súbita en los atletas, que apoyaría la restricción de la actividad, ya que históricamente la miocarditis en atletas ha sido diagnosticada con base en síntomas cardiovasculares y no por el escrutinio de individuos asintomáticos con RM-C.

En octubre 2020, el American College of Cardiology's Sports and Exercise Council informó sus recomendaciones para la evaluación de los atletas post-COVID-19 y asegurar su regreso seguro a la práctica del deporte. Su recomendación fue una conducta escalonada basada en la presencia de síntomas, seguido por electrocardiograma (ECG), biomarcadores de lesión miocárdica y ecocardiografía. Luego, las anomalías fueron caracterizadas con el uso selectivo de RM-C.

Las recomendaciones del Grupo de Trabajo Canadiense para el regreso a jugar después de COVID-19 son las siguientes:

- Para atletas y personas muy activas con sospecha o confirmación de infección por COVID-19 y aquellos que se han recuperado (sin sintomatología viral activa) sin síntomas cardíacos activos nuevos y sin reducción marcada en la capacidad de ejercicio: 1. Regreso gradual al ejercicio cuando menos 7 días después de la resolución completa de los síntomas; 2. No se requiere de ninguna prueba adicional de escrutinio.
- Para atletas y personas muy activas con sospecha o positivos a COVID-19 con síntomas cardíacos nuevos o reducción marcada en la capacidad física: 1. Historia y examen físico enfocados; 2. Considere ECG y tropoina; 3. Si hay hallazgos preocupantes en la historia clínica, exploración física y/o tropoina o ECG anormal, referencia cardiología e imagenología avanzada (ecocardiograma y/o RM-C).

## Miocarditis secundaria a vacunas

Aunque raros, se han observado casos de miocarditis y pericarditis con mayor frecuencia en varones adolescentes o adultos jóvenes, por lo general 1-5 días (media de 2) después de la aplicación de la segunda dosis de vacunas basadas en ácido ribonucleico mensajero (ARNm) para COVID-19 (Spikevax de Moderna y Comirnaty de Pfizer-BioNTech). Para junio de 2021, la información del sistema de vigilancia de eventos adversos por las vacunas de Estados Unidos (US VAERS) informó que en individuos de 12-29 años, una proporción estimada cruda de 40.6 casos por cada millón de segundas dosis entre los varones y 4.2 casos por cada millón en mujeres. La evidencia actual sugiere una probable asociación causal entre las vacunas ARNm y miocarditis quizá de origen inmune. La mayor parte de los casos son leves y con tiempo de recuperación cortos.

En comparación con las vacunas, el COVID-19 se asocia *per se* a un riesgo sustancial de miocarditis (y otras complicaciones cardíacas) que se ha estimado en 11.0 eventos por 100 mil personas (riesgo relativo [RR] 18.28; IC95% 3.95-25.12), mientras que la vacuna Comirnaty se asocia a 2.7 eventos por 100 mil personas (RR 3.24; IC95% 1.55-12.44).

La mayor parte de los casos de miocarditis y pericarditis en relación con las vacunas ARNm para COVID-19 han sido leves y con pronta recuperación. Su tratamiento es sólo de sostén y está en evolución el seguimiento a largo plazo de estos pacientes.

La vacuna Vaxzevria de AstraZeneca no se ha asociado a mayor riesgo de miocarditis y/o pericarditis, aunque se han informado casos con esta vacuna no son más frecuentes que lo esperado en ausencia de vacunación.

Puntos importantes que se deben considerar incluyen:

- Es recomendable continuar la aplicación de las vacunas ARNm para el COVID-19 en adolescentes y adultos jóvenes, e inclu-

so el Centro para el Control y Prevención de las Enfermedades (CDC) de Estados Unidos la recomienda para niños  $\geq 5$  años. Empero, el gobierno de Canadá recomienda que en aquellos entre los 12-29 años se prefiera la vacuna Comirnaty de 30 mcg sobre la Spikevax (y también para la tercera dosis de refuerzo), por la mayor asociación de esta última a miocarditis o pericarditis y que el intervalo entre la primera y segunda dosis se amplíe a 8 semanas.

- Debe instruirse a los vacunados a buscar atención médica inmediata en caso de dolor torácico, disnea o palpitaciones postvacunación. Deben eliminarse otras causas potenciales de miocarditis, inclusive COVID-19, y otras etiologías virales.
- Condiciones cardíacas preexistentes no son contraindicación para la aplicación de las vacunas.
- Las personas con historia de miocarditis o pericarditis en los últimos 3 meses, fiebre reumática aguda o cardiopatía reumática con evidencia de inflamación activa y aquellos con IC descompensada aguda pueden recibir las vacunas, pero es recomendable que consulten a un experto en vacunación o a su cardiólogo para determinar el mejor momento para la aplicación y si se requieren precauciones especiales.
- Pueden administrarse dosis adicionales de vacunas ARNm a las personas que han sido investigados para pericarditis, siempre y cuando tengan ECG, troponina y otros marcadores inflamatorios normales y que hayan estado asintomáticos por un mínimo de 6 semanas. Esto incluye a aquellos con diagnóstico

clínico de pericarditis a pesar de las investigaciones normales.

- Las personas que han tenido miocarditis confirmada por las vacunas Comirnaty o Spikevax deben diferir dosis adicionales de las vacunas ARNm y, si tienen  $\geq 18$  años pueden considerar, caso a caso, la vacuna Vaxzeveria, ya que estén recuperados de sus síntomas.

### Dudas que requieren de mayor investigación

Se han enfatizado las áreas que requieren de mayor investigación con las siguientes preguntas:

- ¿En cuánto tiempo se normaliza la troponina cardíaca en los pacientes con COVID-19 que tienen elevado su nivel?
- En los enfermos con COVID-19 y reducción *de novo* en la fracción de expulsión VI, ¿en cuántos se normaliza y en cuánto tiempo?
- ¿Existe asociación en la normalización de troponinas y FEVI cuando ambas fueron anormales durante la fase aguda de COVID-19?
- ¿Existe riesgo de desarrollar insuficiencia cardíaca, en los pacientes con COVID-19 agudo que acuden con FEVI reducida o tienen FEVI anormal en su fase inicial, pero con normalización subsecuente?
- ¿Existe mayor riesgo de desarrollar IC en los enfermos con patrón de reforzamiento tardío con gadolinio parecido al de la miocarditis o valores T1 o T2 anormales en la RM-C?
- ¿Tienen los sobrevivientes del COVID-19 mayor riesgo de disfunción diastólica a largo plazo?



### CONCLUSIONES

1. En los pacientes post-COVID-19 es posible observar disfunción cardíaca secundaria a miocarditis asociada, isquemia o como respuesta a la liberación de citocinas secundaria a hiperinflamación sistémica.

2. Se desconocen la etiología e historia natural de las anomalías cardíacas en el COVID-19 y en los sobrevivientes también se desconocen sus implicaciones a largo plazo.
3. La evaluación para el regreso a la actividad física de los atletas con miocarditis o sus secuelas post-COVID-19 requiere de una conducta escalonada en base a la presencia de síntomas, ECG, biomarcadores de lesión miocárdica, ecocardiografía y, en casos selectos, RM-C.
4. COVID-19 se asocia *per se* a un riesgo de miocarditis muy superior al secundario a las vacunas ARNm para SARS-CoV-2.
5. Es necesaria mayor investigación para el diagnóstico y tratamiento de la miocarditis asociada a el COVID-19 y del síndrome post-COVID-19 (COVID-19 prolongado).

### LECTURAS RECOMENDADAS

- Australian Government. ATAGI guidance developed with the Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ), the Royal Australian College of General Practitioners (RACGP), the Australian College of Remote and Rural Medicine (ACRRM), and the Australasian College of Emergency (ACEM). Guidance on myocarditis and pericarditis after mRNA COVID-19 vaccines. Updated 09 nov. 2021.
- Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, et al. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med.* 2021; 385:1078-1090. DOI: 10.1056/NEJMoa2110475
- Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices-United States, June 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2021;70:977-82.
- Joy J, Artico J, Kurdi H, et al on behalf of the COVID-sortium Investigators. Prospective Case-Control Study of Cardiovascular Abnormalities 6 Months Following Mild COVID-19 in Healthcare Workers. *J Am Coll Cardiol Img.* 2021;14:2155-2166. Doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.04.011.
- Liu J, Deswal A, Khalid U. COVID-19 myocarditis and long term heart failure sequelae. *Curr Opinion Cardiol.* 2021;36:234-40. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000832
- Martínez-Ríos MA, Roldán-Gómez FJ. Enfermedad Cardiovascular Asociada a la COVID-19 Documento de Postura de la Academia Nacional de Medicina de México. Permanyer 2022.
- McKinney J, Connelly KA, Dorian P, et al. COVID-19—Myocarditis and return to play: Reflections and recommendations from a Canadian Working Group. *Can J Cardiol.* 2021;37:1165-1174. Doi.org/10.1016/j.cjca.2020.11.007.
- Mina K. Chung , David A. Zidar, Michael R. Bristow , Scott J. Cameron et al. : COVID-19 and Cardiovascular Disease. *Circulation Research* 1214 April 16, 2021 *Circulation Research.* 2021;128:1214-1236. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997
- Phelan D, Kim JH, Elliot MD, et al. Screening of Potential Cardiac Involvement in Competitive Athletes Recovering From COVID-19. An Expert Consensus Statement. *JACC Cardiovasc Imag.* 2020;13:2635-52. doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.10.005
- Satterfield BA, Bhatt DL, Gersh BJ. Cardiac involvement in the long-term implications of COVID-19. *Nat Rev Cardiol.* 22 oct. 2021. Doi.org/10.1038/s41569-021-00631-3.
- SE Fox, G Li, A Akmatbekov, JL Harbert, FS Lameira, JQ Brown, et al. unexpected features of cardiac pathology in COVID-19 infection. *Circulation*, 142 (2020), pp. 1123-1125.
- Udelson JE, Rowin EJ, Maron BJ. Return to play for athletes after COVID-19 infection. The fog begins to clear. *JAMA Cardiol.* 2021;6:997-9.



## Rehabilitación pulmonar

Susana Galicia Amor, Esperanza de Lourdes Trejo Mellado,  
Juan Carlos García Hernández



### INTRODUCCIÓN

Del 5 al 10% de las personas que padecieron COVID-19 cursan con secuelas por varios meses posteriores al evento agudo, resultando en millones de personas en el mundo, la revisión en la literatura está a favor de que el Programa de Rehabilitación Pulmonar favorece la recuperación y aminorar el impacto en la calidad de vida; no obstante, debido a lo prolongado de la pandemia, no existen grupos control para dar mayor evidencia a los estudios y las intervenciones son muy variadas por cada grupo de trabajo. Además, como ya se ha descrito desde hace muchos años, el diseño del programa es individual, dirigiéndolo a las necesidades de cada paciente y con el uso de los recursos con los que cuenta cada sistema de salud.<sup>1</sup>

Los estudios recomiendan los Programas de Rehabilitación Pulmonar para aquellos que cursan con síntomas respiratorios persistentes, como fatiga, tos, disnea y depresión; esta situación durante los primeros meses pasó desapercibida por la comunidad científica y el personal de salud, aunado a la gran demanda de atención de pacientes en etapa aguda. El 9 de septiembre de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció los efectos de larga duración causados por una infección por SARS-CoV-2, obligando a los gobiernos a reconocerlo y dar acceso a los servicios de salud, incluyendo la rehabilitación. Asociaciones de pacientes y personas que padecieron COVID-19 prolongado pidieron que se reconociera dicho padecimiento, pero también el impacto médico, psicológico o social que provoca. La pandemia ha generado un gran desafío en la atención a la salud, enfocada al comienzo a los casos graves, para salvar la vida, pero el impacto en los sobrevivientes no se había considerado. Se ha propuesto trabajar en forma interdisciplinaria entre médicos especialistas (internista cardiólogo, rehabilitador, neumólogo, neurólogo, psiquiatra, pediatra, nutriólogo, reumatólogo, entre otros) y profesionales de la salud afines (psicólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, trabajador social) para brindar atención y seguimientos independiente de la situación epidemiológica y social.<sup>1,2</sup>

La OMS define secuelas post-COVID-19 a la presencia de síntomas en paciente con antecedente de probable infección o confirmada por SARS-CoV-2, usualmente a 3 meses después de la aparición de COVID-19, con síntomas que duren más de 2 meses, sin explicación por otro diagnóstico alternativo. Los síntomas más comunes incluyen fatiga, disnea, alteración cognitiva y otros síntomas que, generalmente, tienen impacto en la vida cotidiana del enfermo; pueden persistir desde la fase aguda, reaparecer o presentarse posterior a recuperación inicial.<sup>3</sup> Se calculó que aproximadamente se presentaría en 10% de los contagiados, pero serían más si se considera, como en otros padecimientos, persistencia de 4-6 semanas del contagio.<sup>1-5</sup>

Se menciona que los enfermos más susceptibles de presentar síntomas a largo plazo son aquellos con más de 5 síntomas en la primera semana, sexo femenino, persona mayor o elevado

índice de masa corporal. Con base en las revisiones sistemáticas y metaanálisis, 80% de los pacientes presentan fatiga asociada 58%, cefalea 44%, deterioro cognitivo 27%, pérdida del cabello 25% y disnea 24%.<sup>6,7</sup>

Las secuelas post-COVID-19, con base en su severidad, pueden clasificarse en:

- **Leves:** síntomas persistentes, que revierten y no ameritan tratamiento. Están presentes de 3 a 6 meses de la recuperación; se atribuyen a la hiperinflamación sistémica como fatiga, mialgias, artralgias, cefalea o aquellas relacionadas con la respiración, como disnea y tos, que pueden ser reflejo de múltiples mecanismos, desde daño orgánico específico hasta desajuste de condicionamiento, posterior a reposo prolongado en cama y disminución de actividad física.
- **Moderadas:** requieren intervención activa en cuanto a diagnóstico y tratamiento, siendo generalmente tratables y reversibles; a menudo neurológicas como tinnitus, demencia, depresión, ansiedad y trastorno obsesivo-compulsivo.
- **Severas:** son más raras y representan falla orgánica crónica, como eventos cardiovasculares, falla renal o fibrosis pulmonar; los efectos son a largo plazo y no son reversibles, potencialmente son progresivos y representan la consecuencia del daño orgánico durante la fase aguda.

Personas mayores y aquellos con síntomas severos durante la fase aguda tienen mayor riesgo de padecer secuelas moderadas y graves, las cuales ameritan investigaciones futuras y manejo transdisciplinario, prescrito individualmente según la afección y necesidad. El modelo de rehabilitación que se requiere dependerá de considerar el impacto sistémico en cada persona, el acceso a los servicios y los recursos con los que se cuenten.

Considerando que las complicaciones respiratorias y cardiovasculares son las principales determinantes de morbilidad y mortalidad en fase aguda, las secuelas pueden también clasificarse con base en el órgano dañado en:

- **Cardiorrespiratorias:** sistema respiratorio y cardiovascular.
- **Extra respiratorias:** sistema hematológico, renal, digestivo, neurológico, metabólico.<sup>1,7,8</sup>

## EVALUACIÓN FUNCIONAL EN REHABILITACIÓN PULMONAR PARA IDENTIFICAR POST-COVID-19

La rehabilitación pulmonar ha sido definida por la American Thoracic Society (ATS) y la European Respiratory Society (ERS) como “intervención integral basada en una minuciosa evaluación del paciente, seguida de terapias diseñadas a medida, que incluyen, pero no se limitan, al entrenamiento muscular, la educación y los cambios en los hábitos de la vida, con el fin de mejorar la condición física y psicológica de las personas con enfermedad respiratoria crónica y promover la adherencia a conductas para mejorar la salud a largo plazo”.<sup>9</sup> Al paso del

tiempo, el conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades respiratorias ha permitido identificar los efectos secundarios que llevan a la disminución en la funcionalidad e independencia de las personas afectadas.

La evidencia de los beneficios que otorga la rehabilitación pulmonar y la organización del programa para pacientes con enfermedad respiratoria crónica,<sup>10</sup> además de la descripción de los efectos sistémicos que causa SARS-CoV-2, la hizo colocar al frente del seguimiento de atención de pacientes que cursaron con esta infección y, sobre todo, en aquellos que desarrollaron COVID-19 moderado o grave posterior a periodo agudo, todo esto sustentado en los beneficios demostrados por los componentes del

programa para la reducción de síntomas respiratorios, la mejoría en la tolerancia al ejercicio, calidad de vida y en el intento de revertir las consecuencias clínicas.<sup>9,11</sup>

El *Long COVID* se caracteriza por la persistencia de síntomas a tres meses posteriores a la fase aguda de la infección.<sup>1</sup> La literatura mundial reporta una serie de síntomas presentes al paso de la etapa aguda, coinciden en fatiga y debilidad muscular (58%), cefalea (44%), trastorno de atención (27%), caída de cabello (25%) y disnea (24%), dolor torácico (5%), mialgia (2%), alteraciones en el estado de ánimo como ansiedad y/o depresión, por lo que es necesario utilizar una batería de pruebas estandarizadas y reproducibles a la población de estudio que permitan identificar la intensidad de dicha sintomatología.<sup>12,13</sup>

En nuestro país, hasta el 25 de enero de 2022 se reportaron 4 983 728 casos positivos estimados, de estos, 13.43% ameritan hospitalización y 3 808 028 fueron recuperados. Los activos estimados fueron 293 602,<sup>14</sup> un porcentaje de ellos pasarán a la cifra de recuperados y, por lo tanto, tener riesgo de desarrollar síndrome post-COVID-19;<sup>6</sup> dicha estadística nos habla de la intensidad de esta pandemia. La cantidad de personas afectadas que posiblemente ameritan rehabilitación exige a nuestras instituciones y al personal de salud involucrado en la atención de ellos, cuente con recurso humano especializado, pero, además de eso, que tenga el conocimiento y la infraestructura necesaria para dicha rehabilitación.

En el INER, desde el comienzo de la pandemia, se diseñaron estrategias de atención en el rubro de rehabilitación pulmonar. A la fecha, se realiza evaluación integral con la intención de identificar y clasificar la intensidad de síntomas persistentes para ofrecer tratamiento adecuado. Se utilizan las siguientes herramientas:

- a. Nivel de fatiga, escala de Borg modificada.
- b. Disnea en actividades cotidianas, MRC modificada (*Medical Research Council scale*)<sup>1,15</sup> y

escala de Borg modificada en evaluación de actividad física.

- c. Presencia de dolor, Escala Visual Análoga (EVA).
- d. Percepción de calidad de vida relacionada con la salud, (CVRS) cuestionario SF-36.<sup>1,14</sup>
- e. Percepción de discapacidad, cuestionario WHODAS 2.0 versión corta administrada por entrevista.
- f. Condición física, mide los rubros de equilibrio, levantarse-sentarse de una silla en 5 segundos y velocidad de marcha en 4 metros, SPPB (*Short Physical Performance Battery*).<sup>15</sup>
- g. Tolerancia a ejercicio de mayor intensidad, prueba de caminata de 6 minutos (PC6m) y en aquellos pacientes que tienen mayor condición física, prueba de caminata Shuttle.<sup>16</sup>
- h. Fuerza muscular, dinamometría de prensión de mano<sup>17</sup> y/o escala MRC para evaluación clínica de la fuerza muscular de grupos musculares representativos.<sup>1</sup>
- i. El deterioro cognitivo leve puede ser identificado con sensibilidad de 90% y especificidad de 100% a través de MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*).<sup>18</sup>
- j. La presencia de alteraciones emocionales, como ansiedad y/o depresión, el cuestionario HAD (*The Hospital Anxiety and Depression Scale*).<sup>19</sup>

Las anteriores pruebas seleccionadas para identificar la presencia de alteraciones funcionales son solicitadas y elaboradas durante la consulta médica de rehabilitación pulmonar. Una vez realizadas y evaluadas con los puntos de corte sugeridos por la literatura se correlaciona con pruebas de función pulmonar para poder diseñar la estrategia terapéutica adecuada, dando prioridad al rubro con mayor afección (**Figura 8-1**).

## PROGRAMA PULMONAR

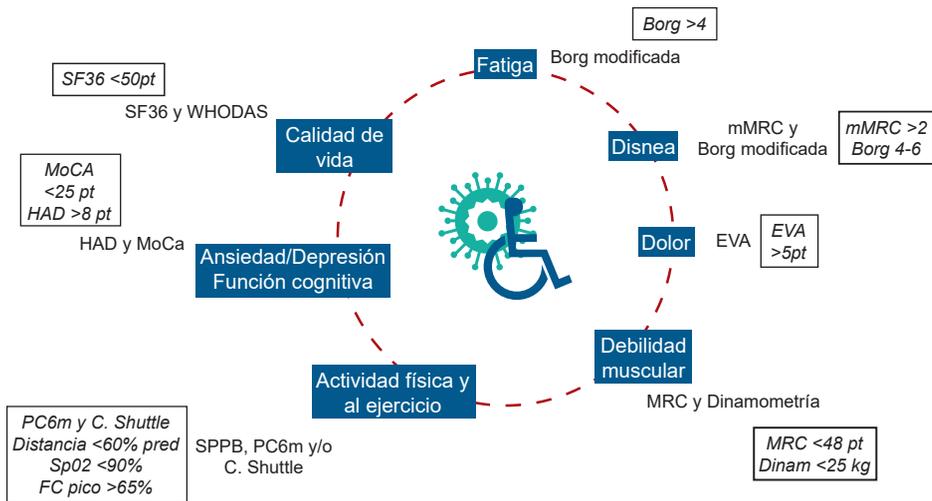
Hasta el momento, no existe tratamiento específico para el manejo de pacientes con síndrome

post-COVID-19. El mayor esfuerzo de la investigación se ha centrado acertadamente en la prevención y el tratamiento de la fase aguda de la enfermedad. Si bien la evolución será satisfactoria hasta la resolución en la mayor parte de los casos, requerirá de una continuidad en la atención a través de un abordaje multidisciplinario para identificar y brindar manejo adecuado a las complicaciones que llegaran a generarse por esta.<sup>20</sup> La rehabilitación pulmonar se establece como piedra angular dentro del modelo de abordaje interdisciplinario idóneo para responder a las crecientes necesidades de salud, donde ha demostrado ser eficaz, desde la fase más aguda de la enfermedad hasta la intervención posterior al alta, así como durante su seguimiento.

El programa de rehabilitación pulmonar (PRP) puede beneficiar a casi todos los pacientes con enfermedades crónicas respiratorias, independientemente del sexo, origen étnico o la edad. Las comorbilidades no son una contraindicación para la participación, siempre que se encuentren controladas y/o no interfieran con la operación segura del programa. La duración

del PRP en pacientes ambulatorios suele ser de 2 a 3 sesiones por semana, en aras de la eficacia del programa; contener al menos 24 sesiones y programas más largos pueden producir beneficios en la capacidad física. La mayor parte de los programas tiene duración de 8 a 12 semanas. Los componentes del PRP deben incluir el entrenamiento físico, fisioterapia pulmonar, educación, evaluación, asesoría psicológica y nutricional. A pesar de la sólida evidencia que respalda la eficacia del PRP, las bajas tasas de derivación continúan contribuyendo a una participación limitada. Las barreras más comunes de los pacientes que limitan su acceso al programa son la economía, distancia significativa del viaje, inseguridad del paciente o la familia y la falta de beneficio percibido. En apoyo a mejorar el apego se han implementado estrategias, como la telerrehabilitación.<sup>21</sup>

Teniendo en cuenta este contexto, se requiere que las personas candidatas al PRP, tras sufrir COVID-19, cumplen criterios de derivación específicos y objetivos para cada fase de recuperación. Los objetivos terapéuticos se establecerán según las necesidades individuales



**Figura 8-1.** Evaluación de limitaciones funcionales en Long COVID y puntos de corte para identificar necesidad de rehabilitación pulmonar.

de cada sujeto y en función de los resultados de la evaluación. Estos se centrarán en mejorar la debilidad muscular, la capacidad física y funcional, disminuir el dolor y la fatiga, controlar la disnea, función cardiorrespiratoria y así recuperar o mejorar la autonomía del paciente.<sup>22</sup>

## ENTRENAMIENTO FÍSICO

El entrenamiento físico es la piedra angular de un PRP eficaz, porque aumenta la capacidad de ejercicio y mejora las actividades de la vida diaria. Las pautas generales para la prescripción del ejercicio se basan en los lineamientos del Colegio Americano de Medicina del Deporte (ACSM),<sup>23</sup> la Sociedad Americana del Tórax (ATS)<sup>24</sup> y la Asociación Americana de Rehabilitación Cardiovascular y Pulmonar (AACVPR).<sup>25</sup>

El ejercicio dentro del programa de RP debe abarcar tanto el entrenamiento aeróbico como el ejercicio de resistencia y fortalecimiento de los músculos periféricos y respiratorios. La duración, la frecuencia, el modo y la intensidad del ejercicio deben incluirse en la prescripción de ejercicio individualizada del paciente (**Tabla 8-1**), según la gravedad de la enfermedad, el grado de acondicionamiento, la evaluación funcional y las pruebas de tolerancia a ejercicio realizadas de manera inicial.<sup>21,24</sup>

Es importante evaluar durante el ejercicio el monitoreo de la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación, disnea y fatiga mediante la escala de BORG. La saturación de oxígeno debe mantenerse a un nivel superior al 88%; si no es así, deberá administrarse oxígeno suplementario durante el ejercicio.<sup>24</sup>

El PRP mejora la disnea y la fatiga, mejorando la autonomía de las personas con trastornos pulmonares. La disfunción muscular, como consecuencia de la enfermedad pulmonar, puede mitigarse e incluso revertirse con un adecuado cumplimiento y mantenimiento del

entrenamiento aeróbico y de fuerza, mejorando el consumo máximo de oxígeno, el estrés oxidativo, la fuerza muscular, la capacidad funcional y la calidad de vida.<sup>20</sup>

## FISIOTERAPIA PULMONAR

Componente del PRP que agrupa técnicas para mejorar la sintomatología del paciente con enfermedad respiratoria crónica; incluye reeducación respiratoria, higiene bronquial o aclaramiento mucociliar y de conservación de energía.

Las técnicas de reeducación respiratoria son aquellas que permiten optimizar la respiración, mejorando la función de los músculos respiratorios, incrementar la movilidad de la caja torácica, permitir mejor tolerancia a las actividades de la vida diaria y desensibilizar la disnea, tomando como base la biomecánica diafragmática al mejorar la relación ventilación-perfusión. Si es combinada la técnica con labios fruncidos facilita la recuperación e hiperinsuflación tras el esfuerzo.<sup>26</sup>

Las técnicas de higiene bronquial tienen como objetivo principal la permeabilización de la vía aérea en pacientes hipersecretorios o con dificultad para expectorar;<sup>26</sup> los pacientes en esta etapa crónica, tras padecer COVID-19, usualmente no cuentan con mal manejo de secreciones, por lo que estas técnicas resultan innecesarias en esta fase del manejo para la mayoría. No obstante, con patología respiratoria previa o con infecciones recurrentes pueden ser necesarias.

Las técnicas de conservación de energía optimizan el gasto energético durante la realización de las actividades de la vida diaria (AVD), disminuyendo, en consecuencia, la percepción de disnea, aumentando el rendimiento funcional y la calidad de vida. Se deben priorizar las actividades que son importantes, animando a los pacientes a planificar las actividades en detalle y ajustar la distribución

**Tabla 8-1.** Prescripción del ejercicio en el programa de rehabilitación pulmonar

	Ejercicio aeróbico	Ejercicio de fuerza	Estiramientos
<b>Modalidad</b>	Caminata, banda sin fin, cicloergómetro. Continuo o interválico	Pesas, bandas de resistencia	
<b>Frecuencia</b>	3-5 sesiones a la semana	2-3 días a la semana	2-3 veces por semana
<b>Intensidad</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Cicloergómetro: 60% carga máxima de trabajo en PECP</li> <li>● Ergómetro de brazos: 75% del VO<sub>2</sub>max por PECP</li> <li>● Caminata: 80% Velocidad PC6M</li> <li>● Banda sin Fin:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 60-80% carga máx. de trabajo en PECP</li> <li>2. 80% Velocidad de PC6M</li> <li>3. 75% Velocidad de CIS</li> </ol> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Leve: 40-50% 1RM</li> <li>● Moderada 60-70% 1RM</li> </ul>	
<b>Duración</b>	20-60 minutos por sesión	1-4 sets de 8-12 repeticiones	10-30 s estiramiento estático
<b>Progresión</b>	Individualizada al estado de salud del paciente Progresión Gradual		

PECP, prueba de ejercicio cardio pulmonar; VO<sub>2</sub>max, consumo máximo de oxígeno; PC6M, prueba de caminata de 6 minutos; CIS, caminata incremental de Shuttle; 1RM, 1 repetición máxima.

semanal de actividades de acuerdo con el gasto de energía. Combinando las técnicas de respiración, con el fin de obtener una mayor sensación de dominio sobre la respiración al realizar actividades exigentes.<sup>27</sup>

## EDUCACIÓN PARA EL PACIENTE

El componente de educación tiene como objetivo favorecer la adherencia al tratamiento, mejorar hábitos para el cuidado de la salud y el autocuidado. Debe incluir conocimientos de anatomía y fisiología pulmonar, fisiopatología de la enfermedad pulmonar, manejo de la vía aérea, técnicas de ahorro de energía, habilidades de autogestión, beneficios del ejercicio y pautas de seguridad, oxigenoterapia, manejo de síntomas, técnicas de relajación, dejar de fumar, viajes, ocio, sexualidad y nutrición.<sup>24</sup>

### Orientación psicológica

Si no se detecta y aborda la presencia de patología psicosocial significativa, el progreso en

la rehabilitación puede ser deficiente. Los resultados de la evaluación psicosocial son más útiles si conducen a tratamiento específico e individualizado. Los pacientes identificados con problemas psicosociales son remitidos para evaluación adicional a los profesionales apropiados (psicólogo, psiquiatra).<sup>25</sup>

### Orientación nutricional

El estado nutricional es un determinante importante. Las condiciones clínicas, como la desnutrición, la sarcopenia, la obesidad y la caquexia, a menudo son comunes en pacientes con enfermedades respiratorias y deben diagnosticarse adecuadamente para ser tratadas. La apariencia clínica de desnutrición, caquexia, sarcopenia y fragilidad (física) puede superponerse, ya que estas condiciones implican pérdida de músculo y fuerza y pueden coexistir en estados de sobrepeso y obesidad.<sup>27</sup>

Las intervenciones de rehabilitación pulmonar deben ser personalizadas, particularmente para pacientes con comorbilidades,

edad avanzada, obesidad, pluripatología y complicaciones de uno o varios órganos. El equipo de rehabilitación debe centrarse en los problemas específicos del paciente para desarrollar un programa individualizado que ayude a cumplir con los objetivos establecidos para el manejo de los que cursan con *Long COVID*.

**REFERENCIAS**

1. Fabre John R, Ramjug, Sheila AH, editor. COVID-19 [Internet]. European Respiratory Society; 2021. 274.
2. Rodríguez E, Gómez F (Sociedad E de MG y de F. Guía Clínica para atención de COVID persistente [Internet]. 2021.
3. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus.
4. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Denneny EK, Hare SS, et al. Long-COVID: A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021;76(4):396–8.
5. Funke-Chambour M, Bridevaux PO, Clarenbach CF, Soccia PM, Nicod LP, von Garnier C. Swiss Recommendations for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID. *Respiration*. 2021;100(8):826–41.
6. S R, K K, Alwan N, Steves C, Greenhalgh T, MacDermott N, et al. In the wake of the pandemic: Preparing for Long COVID. *Health Systems and Policy Analysis* [Internet]. 2021.
7. Garg M, Maralakunte M, Garg S, Dhooria S, Sehgal I, Bhalla AS, et al. The conundrum of 'long-covid-19': A narrative review. *International Journal of General Medicine*. 2021;14:2491–506.
8. Yan Z, Yang M, Lai CL. Long covid-19 syndrome: A comprehensive review of its effect on various organ systems and recommendation on rehabilitation plans. *Bio-medicines*. 2021;9(8).
9. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American thoracic society/ European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;188(8).
10. Ries AL, Bauldoff GS, Carlin BW, Casaburi R, Emery CF, Mahler DA, et al. Pulmonary rehabilitation: Joint ACCP/AACVPR Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* [Internet]. 2007;131(5 SUPPL.):4S-42S.
11. Rosa M, Rous G, Díaz S, Rodríguez G, Morante F, San M, et al. Rehabilitación respiratoria. 2015;50(0300):332–44.
12. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid - Mechanisms, risk factors, and management. *The BMJ*. 2021;374:1–18.

13. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M v, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine* [Internet]. 2021;27(4):601–15.
14. González IA. *Medicina General Y De Familia Edición Digital*. 2020;9(3):121–5.
15. Cabrero-García J, Muñoz-Mendoza CL, Cabañero-Martínez MJ, González-Llopis L, Ramos-Pichardo JD, Reig-Ferrer A. Valores de referencia de la Short Physical Performance Battery para pacientes de 70 y más años en atención primaria de salud. *Atencion Primaria*. 2012;44(9):540–8.
16. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European respiratory society/ American thoracic society technical standard: Field walking tests in chronic respiratory disease. *European Respiratory Journal*. 2014;44(6):1428–46.
17. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *The Lancet*. 2019;393(10191):2636–46.
18. Coen RF, McCarroll K, Casey M, McNulty H, Laird E, Molloy AM, et al. The Frontal Assessment Battery: Normative Performance in a Large Sample of Older Community-Dwelling Hospital Outpatient or General Practitioner Attenders. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2016;29(6):338–43.
19. Nikayin S, Rabiee A, Hashem MD, Huang M, Bienvenu OJ, Turnbull AE, et al. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *General hospital psychiatry*. 2016;43:23–9.
20. Jimeno-Almazán A, Palarés JG, Buendía-Romero Á, Martínez-Cava A, Franco-López F, Sánchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-covid-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2021;18(10).
21. Bourbeau J, Gagnon S, Ross B. Pulmonary Rehabilitation. *Clinics in Chest Medicine* [Internet]. 2020;41(3):513–28.
22. Arbillaga-Etxarri A, Lista-Paz A, Alcaraz-Serrano V, Escudero-Romero R, Herrero-Cortina B, Balañá Corberó A, et al. Respiratory physiotherapy in post-COVID-19: a decision-making algorithm for clinical practice. *Open Respiratory Archives*. 2022;4(1).
23. Swain DP. ACSM's Resource Manual for Guidelines for Exercise Testing and Prescription. American College of Sports Medicine. 2013. 469.
24. Spruit MA, Singh SJ, Garvey C, Zu Wallack R, Nici L, Rochester C, et al. An official American thoracic society/ European respiratory society statement: Key concepts and advances in pulmonary rehabilitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;188(8).
25. American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation Guidelines for Pulmonary Rehabilitation Programs. 4th ed. Vol. 5, American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. Champaign, IL: Human Kinetics; 2011. 362.
26. Rosa M, Rous G, Díaz S, Rodríguez G, Morante F, San M, et al. Rehabilitación respiratoria. 2014;50(0300):332–44.
27. Holland Anne E, Dal Corso Simone SMA, editor. Pulmonary Rehabilitation [Internet]. European Respiratory Society; 2021. 360.



## Secuelas pulmonares

Jorge Salas Hernández, Armando Castorena Maldonado,  
Renata Báez Saldaña, José Rogelio Pérez Padilla



### INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 que ha originado la pandemia actual por COVID-19, ha mostrado ser causante de síntomas persistentes, los cuales están presentes en hasta 30% de los pacientes a 9 meses de haber cursado con la enfermedad aguda.<sup>1</sup> Alrededor del 68% de los pacientes tiene al menos una secuela a los 6 meses y casi la mitad de los afectados persistirán con secuelas a un año del contagio;<sup>2</sup> las más comunes son fatiga, disnea, queja cognitiva, trastornos ansioso-depresivos y la debilidad muscular.<sup>3</sup> Este conjunto de secuelas persistentes se ha denominado COVID postagudo cuando se extiende más de 3 semanas y COVID crónico cuando es por más de 12 semanas.<sup>4</sup> Estas secuelas impactan de forma negativa en la calidad de vida<sup>5</sup> y en la posibilidad de regresar a las actividades laborales.

En la pandemia actual se ha observado que, además de las complicaciones agudas de la enfermedad ocasionada por el virus SARS-CoV-2, también hay secuelas a largo plazo y que el número de pacientes con estas secuelas irá en incremento con el tiempo, lo que ha llevado a la necesidad de crear clínicas especializadas en la atención a estos pacientes.<sup>6</sup>

Las afecciones subagudas en pacientes que sufrieron síndrome de insuficiencia respiratoria aguda severo por SARS-CoV-2 incluyen diversos sistemas, como el pulmonar, cardiovascular, renal, neurológico, gastrointestinal y psiquiátrico.<sup>7</sup> En una cohorte internacional que incluyó a más de 3 700 pacientes, a los cuales se les interrogaba la presencia de diversos síntomas, se encontró que el tiempo promedio de recuperación para alrededor de 91% de los pacientes era de 35 semanas y los participantes experimentaban un promedio de 55 síntomas, afectando al menos nueve órganos y sistemas.<sup>8</sup> Además de los síntomas, las alteraciones en estudios de imagen y en las pruebas de función pulmonar pueden persistir por varios meses.<sup>9</sup>

Las secuelas pulmonares y musculoesqueléticas culminan en disnea y fatiga, que suelen ser los síntomas más frecuentes al seguimiento<sup>8</sup> y, en las pruebas de esfuerzo cardiopulmonar, se reflejan como una capacidad funcional disminuida.<sup>10</sup>

Las secuelas antes mencionadas implican un incremento en los costos de cuidado y pérdida de la productividad de los afectados y sus cuidadores primarios,<sup>11</sup> factores que en conjunto impactan de forma negativa en la calidad de vida de los pacientes y sus familiares. En un estudio que incluyó a 735 pacientes sobrevivientes de COVID-19, se reportó que más del 80% presentaban dolor o molestias, mientras que 79% tenían problema para realizar sus actividades de la vida diaria e incluso para su autocuidado; una gran proporción de familiares reportaron estar preocupados, frustrados, tristes y con incapacidad para llevar a cabo las actividades familiares normalmente.<sup>12</sup> Los pacientes con más síntomas físicos, mujeres y adultos mayores, son los que suelen tener mayor riesgo de deterioro en la calidad de vida posterior al egreso de hospitalización por COVID-19, por lo que deberá prestarse especial atención a estos grupos.<sup>13</sup>

Estas necesidades físicas, psicológicas y económicas de los pacientes y familiares afectados han llevado a la necesidad de la creación de clínicas de atención post COVID-19,<sup>13,14,15</sup> en las que se escuchen y traten las diversas complicaciones médicas, se ofrezca rehabilitación que permita la reincorporación del paciente a sus actividades habituales, así como atención psicológica.<sup>16</sup> En la búsqueda de este objetivo, en otras naciones se han creado guías para la identificación de pacientes con secuelas de COVID-19 y vías de referencia para cuidados especializados multidisciplinarios.<sup>17</sup>

Los programas de atención multidisciplinarios para pacientes con secuelas de COVID-19 buscan ofrecer atención integral, en donde la organización de los servicios de salud sea tal que permita a los pacientes tener los cuidados que requiera, para poder lograr resultados deseados y proveer valor monetario para el paciente y la institución.<sup>18</sup> Estos modelos de atención integral han mostrado disminuir de forma significativa los costos y mejorar los desenlaces en los pacientes involucrados,<sup>19</sup> como mejorar la adherencia al tratamiento, logrando un mejor control, disminuir la necesidad de readmisión hospitalaria y mejorar la salud mental.<sup>20</sup>

## AFECCIONES PULMONARES

El gran interés que gira sobre el papel específico del daño orgánico producido por el COVID-19 nos ha conducido a tratar de identificar patrones de daño no vistos con anterioridad; sin embargo, es necesario traer a la memoria lo que ya es conocido por la discapacidad asociada a la sobrevida de la atención en cuidados intensivos y con el paso de los siguientes meses y años si debemos entender de modo específico las secuelas por la pandemia que sigue aquejando a nuestra población.

Nuestro conocimiento previo sobre el estado de convalecencia después de una estancia hospitalaria prolongada suele conocerse con el nombre de síndrome postcuidados intensivos, que se han resumido en un impacto en las funciones cognitiva, psiquiátrica y física.<sup>21</sup> Las manifestaciones clínicas de estos pacientes podrían variar por el origen que los llevó a recibir los cuidados críticos, ya sea por causa neurológica, respiratoria, quirúrgica o trauma, y que son influenciados por diversos factores de riesgo, como las infecciones asociadas a la ventilación mecánica, delirio, sepsis, intubación prolongada, falla orgánica múltiple, calidad en los cuidados

de enfermería, el grupo etario, comorbilidades previas, estado socioeconómico, redes de apoyo familiar, acceso a unidades de rehabilitación, entre otros. Con esta variedad de condiciones se mide de muchas maneras la discapacidad convaléciente. En aquellos pacientes seguidos en el lapso de un año por síndrome de insuficiencia respiratoria aguda que condicionó la estancia en unidades de cuidados intensivos se encuentran con una reducción significativa en la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO), anomalías en la función pulmonar, ya sea con patrón restrictivo u obstructivo;<sup>22</sup> estas condiciones se asocian con la desaturación de oxígeno en la caminata de seis minutos y reducción en la capacidad de ejercicio cardiopulmonar.<sup>23</sup> Si miramos los estudios que hasta ahora existen en sobrevivientes de neumonía moderada a grave por el SARS-CoV-2, muestran semejanzas a los mencionados, así, Torres-Castro y colaboradores<sup>24</sup> vierten en un metaanálisis reducción en la DLCO (30% de los pacientes), cambios espirométricos que representan tanto patrones restrictivos (15% de los pacientes) como obstructivos (7% de los pacientes); en el estudio de la historia natural del daño pulmonar se encuentra una mejora en

la capacidad pulmonar del mes a los siguientes meses de haber recibido el alta hospitalaria. En este sentido, un estudio reciente realizado en el Departamento de Fisiología Respiratoria del Instituto de Enfermedades Respiratorias (INER) se encontró que el daño en la función pulmonar de pacientes recuperados de neumonía grave que estuvieron intubados o no, pero que estuvieron en cuidados críticos, mostraron pequeñas mejoras en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>) y en la capacidad vital forzada (FVC) y mejoras moderadas en la DLCO; sin embargo, en la prueba de caminata de seis minutos la distancia no mejoró sustancialmente. Además, casi la mitad de los pacientes tuvieron desaturaciones de oxígeno y retraso en la recuperación de la frecuencia cardíaca,<sup>25</sup> sugiriendo con esto una posible lentitud en la readaptación física.

Las observaciones tempranas del daño en la capacidad pulmonar han mostrado un correlato tomográfico, como lo publicaron Safont Belen y colaboradores del estudio COVID-FIBROTIC,<sup>26</sup> donde 38% de la población tuvieron secuelas radiológicas, siendo la más común el vidrio despolido, bandas parenquimatosas, bronquiectasias y el patrón reticular, los cuales se asociaron con biomarcadores séricos que apuntan hacia una posible fibrosis pulmonar.

Podemos concluir que los pacientes con COVID-19 presentan secuelas multiorgánicas que tienen impacto negativo en la funcionalidad y calidad de vida, tanto del paciente como de sus familiares. Con precaución, podemos inferir que el daño pulmonar de largo plazo estará presente en un porcentaje significativo de pacientes afectados por neumonía de moderada a grave; por lo que es importante darles seguimiento integral y prolongado a nuestros enfermos, con lo cual podremos conocer las particularidades de esta nueva enfermedad y así poder ofrecerles una mejor rehabilitación.

El INER ha sido, desde el inicio de la pandemia en México, el centro de referencia para

atención de pacientes con COVID-19 moderado y grave, habiendo egresado hasta el momento alrededor de 2 500 sujetos después de su atención.

Al ir incrementando el número de pacientes con secuelas, emerge la necesidad de crear una clínica para la recuperación integral de los pacientes afectados, la cual se encuentra en funcionamiento en el INER desde mayo de 2020. Esta abarca múltiples especialidades, incluyendo neumología, otorrinolaringología, cardiología, rehabilitación pulmonar, fisiología pulmonar, imagenología, geriatría, psiquiatría, nutrición, medicina del sueño y psicología. En la **figura 9-1** se muestra el programa de seguimiento que comienza con la priorización en la prealta basada en la fragilidad del paciente, con el fin de programar una revisión clínica en el departamento de rehabilitación, nutrición, telemedicina, educación en salud por enfermería y que incluye la búsqueda de factores de riesgo para tener un deterioro y un reingreso hospitalario. Entre los 30 y 90 días subsecuentes, el paciente acude a un circuito de valoraciones especializadas y se realizan estudios auxiliares del diagnóstico, que han permitido el ajuste del tratamiento con la intención de obtener el alta definitiva. El seguimiento de aquellos pacientes con afecciones crónicas se realiza por tiempo prolongado hasta el restablecimiento de la salud, no solo de los pacientes sino también de los familiares.

## REFERENCIAS

1. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection.
2. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *The Lancet* [Internet]. 2021 Aug 28 [cited 2021 Sep 5];398(10302):747–58.
3. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19 A Systematic Review + Supplemental content Downloaded by Instituto Nacional de Enfermedades. *JAMA Network Open* [Internet]. 2021;4(5):2111417.
4. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* [Internet]. 2020 Aug 11 [cited 2021 Sep 5];370.
5. Qu G, Zhen Q, Wang W, Fan S, Wu Q, Zhang C, et al. Health-related quality of life of COVID-19 patients

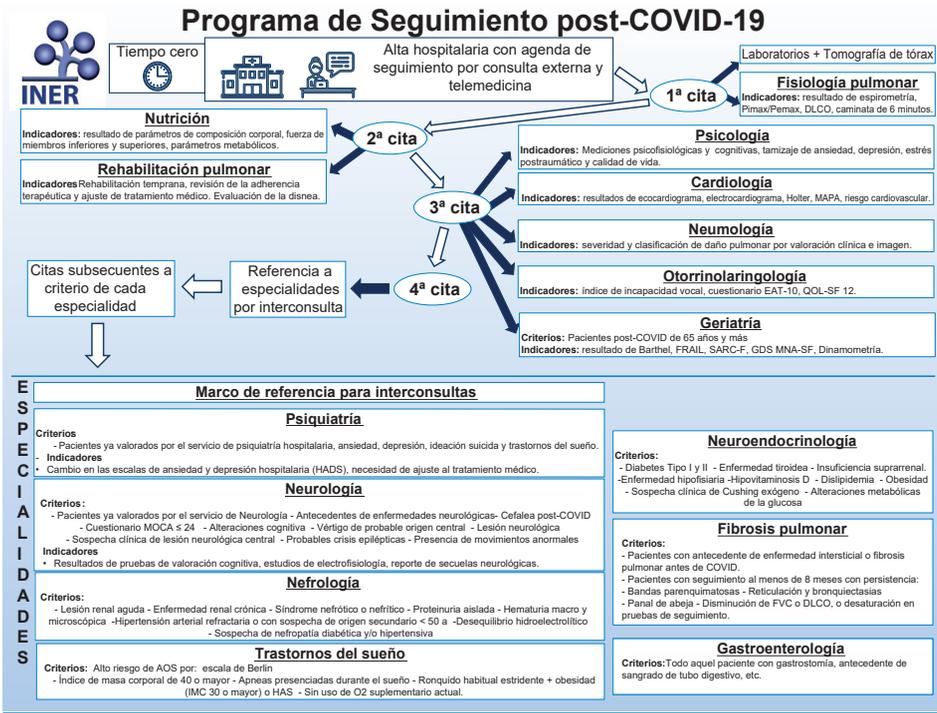


Figura 9-1. Programa de seguimiento post-COVID-19 implementado desde mayo de 2020.

after discharge: A multicenter follow-up study. *Journal of Clinical Nursing* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Sep 5];30(11-12):1742-50.

- NHS England » NHS to offer 'long covid' sufferers help at specialist centres [Internet]. [cited 2021 Sep 7].
- Jiang DH, Roy DJ, Gu BJ, Hassett LC, McCoy RG. Post-tacute Sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection A State-of-the-Art Review. 2021.
- Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2021 Aug [cited 2021 Sep 27];38:101019.
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2021 Jan 16 [cited 2021 Sep 27];397(10270):220-32.
- Senen AB, Borrego-Rodríguez J, Cabo-Porras C de, Gigante-Miravalles E, Arias MÁ, Rodríguez-Padilla L. Ergoespirometría en pacientes con disnea persistente tras la COVID-19. *Rec Cardioclinics* [Internet]. 2021 Jul [cited 2021 Sep 27].
- John D, Narassima MS, Menon J, Rajesh JG, Banerjee A. Estimation of the economic burden of COVID-19 using disability-adjusted life years (DALYs) and productivity losses in Kerala, India: a model-based analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Sep 27];11(8):e049619.
- Shah R, Ali FM, Nixon SJ, Ingram JR, Salek SM, Finlay AY. Measuring the impact of COVID-19 on the quality of life of the survivors, partners and family members: a

cross-sectional international online survey. *BMJ Open* [Internet]. 2021 [cited 2021 Sep 27];11:47680.

- Qu G, Zhen Q, Wang W, et al. Health-related quality of life of COVID-19 patients after discharge: A multicenter follow-up study. *Journal of clinical nursing* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2021 Sep 28];30(11-12):1742-50.
- Walter K. An Inside Look at a Post-COVID-19 Clinic. *JAMA* [Internet]. 2021 May 25 [cited 2021 Sep 27];325(20):2036-7.
- Santhosh L, Block B, Soo Yeon K, et al. Rapid Design and Implementation of Post-COVID-19 Clinics. *Chest* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Sep 27];160(2):671-7.
- Norton A, Olliaro P, Sigfrid L, et al. Long COVID: tackling a multifaceted condition requires a multidisciplinary approach. *The Lancet Infectious diseases* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2021 Sep 27];21(5):601-2.
- Classification: Official Publications approval reference: C1248 National guidance for post-COVID syndrome assessment clinics. 2020;
- Transforming integrated health service delivery in the WHO European Region. 2016 May 11 [cited 2021 Sep 28].
- Rocks S, Berntson D, Gil-Salmerón A, Kadu M, Ehrenberg N, Stein V, et al. Cost and effects of integrated care: a systematic literature review and meta-analysis. *The European Journal of Health Economics* 2020 21:8 [Internet]. 2020 Jul 6 [cited 2021 Sep 28];21(8):1211-21.
- Reiss-Brennan B, Brunisholz K, Dredge C, et al. Association of Integrated Team-Based Care With Health

- Care Quality, Utilization, and Cost. JAMA [Internet]. 2016 Aug 23 [cited 2021 Sep 28];316(8):826–34.
21. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. Needham DM, Davidson J, Cohen H, Hopkins RO, Weinert C, Wunsch H, Zawistowski C, Bemis-Dougherty A, Berney SC, Bienvenu OJ, Brady SL, Brodsky MB, Denehy L, Elliott D, Flatley C, Harabin AL, Jones C, Louis D, Meltzer W, Muldoon SR, Palmer JB, Perme C, Robinson M, Schmidt DM, Scruth E, Spill GR, Storey CP, Render M, Votto J, Harvey MA. *Crit Care Med.* 2012 Feb;40(2):502–9
  22. Orme J Jr, Romney JS, Hopkins RO, Pope D, Chan KJ, Thomsen G, Crapo RO, Weaver LK. Pulmonary function and health-related quality of life in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Mar 1;167(5):690–4.
  23. Hui D. S., Joynt G. M., Wong K. T., et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax.* 2005;60(5):401–409.
  24. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solís-Navarro L, Burgos F, Puppo H, Vilaró J. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021 Jul-Aug;27(4):328–337.
  25. Madrid-Mejía W, Gochicoa-Rangel L, Padilla JRP, Salles-Rojas A, González-Molina A, Salas-Escamilla I, Durán-Cuellar A, Silva-Cerón M, Guzmán-Valderrábano C, Lozano-Martínez L. Improvement in Walking Distance Lags Raise in Lung Function in Post-COVID Patients. *Arch Bronconeumol.* 2021 May 14. doi: 10.1016/j.arbres.2021.04.027.
  26. Belen Safont, Julia Tarraso, Enrique Rodríguez-Borja, Estrella Fernández-Fabrellas, José N. Sancho-Chust, Virginia Molina, Cecilia Lopez-Ramirez, Amaia Lopez-Martinez, Luis Cabanes, Ada Luz Andreu, Susana Herrera, Carolina Lahosa, Jose Antonio Ros, Juan Luis Rodríguez-Hermosa, Joan B. Soriano, Ines Moret-Tatay, Juan Antonio Carbonell-Asins, Alba Mulet, Jaime Signes-Costa. Lung Function, Radiological Findings and Biomarkers of Fibrogenesis in a Cohort of COVID-19 Patients Six Months After Hospital Discharge. *Arch Bronconeumol.* 2021 Sep 3 doi: 10.1016/j.arbres.2021.08.014



## Tomografía computada de tórax

Gustavo Barraza Aguirre, Eric Kimura Hayama



### INTRODUCCIÓN

Desde el descubrimiento del coronavirus en la década de los sesenta, se han documentado tres brotes de síndrome respiratorio agudo severo (SARS). El brote más reciente comenzó en diciembre del 2019 con un grupo de pacientes en Wuhan, China, manifestando una neumonía de etiología inicialmente desconocida. Poco tiempo después, se descubrió que esta enfermedad denominada SARS-CoV-2 era causada por un nuevo coronavirus llamado COVID-19, el cual estaba estrechamente relacionado con los previamente encontrados en murciélagos. El virus se extendió rápidamente por todo el mundo y se asoció a la progresión de lesiones pulmonares a insuficiencia respiratoria manifiesta en un subgrupo de los infectados. Al 20 de enero del 2022 se han reportado 340 543 962 casos confirmados y 5 570 163 muertes a nivel mundial y más 4.5 millones de casos confirmados y de 300 mil muertes oficiales en México. La afección pulmonar es más frecuente en la fase aguda de la infección y, desde el principio de la pandemia, se reconoció que un subconjunto de estos pacientes que se recuperaban de la infección presentaba síntomas respiratorios persistentes y anomalías en las imágenes del tórax durante el seguimiento. Este capítulo revisará las anomalías en la imagen del tórax en pacientes que se han recuperado de la infección por SARS-CoV-2.

### TOMOGRAFÍA COMPUTADA EN FASE AGUDA

A manera de introducción, se describe de manera breve el papel de la tomografía computada (TC) en la fase aguda de la infección por COVID-19, con el fin de facilitar el entendimiento de los hallazgos tardíos de la enfermedad por este método de imagen.

Desde el inicio de la pandemia, la TC se posicionó como un método de diagnóstico complementario relevante en la evaluación de este grupo de pacientes. De acuerdo con el Consenso Multinacional de la Sociedad Fleischner, los métodos de imagen en escenarios

apropiados podrían incluso emplearse como sustitutos a la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) como método diagnóstico esencial.<sup>1</sup> Este hecho ocurrió de manera frecuente en varios países en donde la implementación de esta técnica de laboratorio demoró varias semanas (incluso meses) de iniciada la pandemia, incluidos la práctica totalidad de los países de la región de Latinoamérica. Se establecieron además algunos sistemas de calificación con el objetivo de facilitar y homologar la comunicación diagnóstica entre radiólogos y clínicos sobre la probabilidad de infección por COVID-19 basada en los hallazgos tomográficos, ambos con adecuado y similar desempeño

(Tabla 10-1).<sup>2</sup> Asimismo, en la tabla 10-2 se enumeran algunos términos comúnmente empleados en la semiología tomográfica del tórax y sus definiciones de acuerdo con el glosario Fleischner.

Los pulmones son el órgano de mayor preocupación en los pacientes con COVID-19 agudo y, en esta fase de la enfermedad, en más del 50% de los pacientes se identificarán anomalías tomográficas, principalmente en aquellos con una infección aguda más grave. Las anomalías más comunes por TC son las opacidades o infiltrados pulmonares en vidrio despulido con o sin engrosamiento septal asociado (patrón en “empedrado”) y las zonas de consolidación de predominio periférico y subpleural, que alcanzan un pico en el día 10 de iniciada la enfermedad (Figura 10-1). Los signos del halo y del halo inverso se presentan

hasta en el 25% de los casos (Tabla 10-1).<sup>3</sup> Estos hallazgos pueden hoy día ser además cuantificados y evaluados a través de herramientas de inteligencia artificial; sin embargo, aún son necesarios mayor número de estudios de validación (Figura 10-2).<sup>4</sup> Por otra parte, el derrame pleural y las adenomegalias son características atípicas de la enfermedad.

Desde los inicios de la pandemia, Pan y colaboradores describieron cuatro fases de la enfermedad desde el punto de vista tomográfico, tomando como base los signos radiológicos dominantes antes referidos: fase 1 (0-4 días) o de vidrio despulido, fase 2 (5-8 días) de patrón en “empedrado”, fase 3 (9-13 días) de consolidación, y fase 4 (>14 días) de resolución y/o de cambios fibróticos (Figura 10-1).<sup>5</sup>

El grado de afectación pulmonar en la fase aguda de la infección se asocia con el grado de

**Tabla 10-1.** Sistemas de clasificación empleados en la evaluación tomográfica de pacientes con sospecha de neumonía por COVID-19

CO-RADS y probabilidad de enfermedad*	Clasificación por imagen RSNA Expert Consensus, ACR, STR**	Hallazgos tomográficos	Interpretación
CO-RADS 1: ninguna	Negativo a neumonía	Estudio normal	Normal o anomalías no infecciosas
CO-RADS 2: baja	Apariencia atípica	Cavitación, calcificación, árbol en gemación, atrapamiento aéreo, masa o engrosamiento pleural	Hallazgos consistentes con otras infecciones no asociadas a COVID-19
CO-RADS 3: indeterminada	Apariencia indeterminada	Opacidad aislada (vidrio despulido o consolidación) Adenomegalia	Hallazgos de COVID-19 no concluyentes
CO-RADS 4: alta	Apariencia indeterminada	Opacidades en vidrio despulido de localización peribroncovascular apical	Anomalías sospechosas de COVID-19
CO-RADS 5: muy alta	Típica	Múltiples opacidades en vidrio despulido de distribución periférica y basal Consolidaciones múltiples Engrosamiento vascular Patrón en empedrado (crazy paving) Signo del halo inverso	Hallazgos típicos de COVID-19
CO-RADS 6: RT-PCR positiva	NA		-

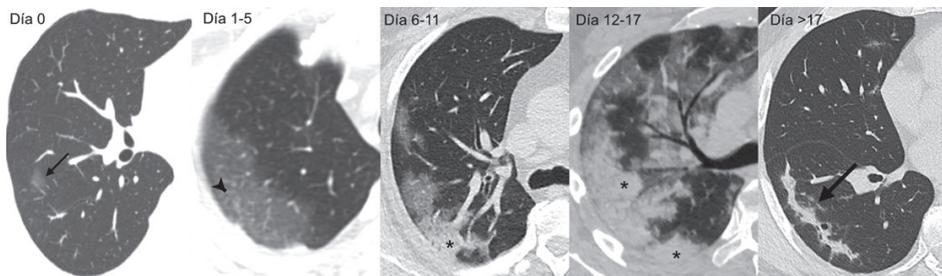
\*COVID-19 Working Group of the Dutch Radiological Society. Publicado online en Radiology Assistant el 25 de marzo.

\*\*Simpson S et al. Radiological Society of North America Expert Consensus Statement on Reporting Chest CT Findings Related to COVID-19. Endorsed by the Society of Thoracic Radiology, the American College of Radiology, and RSNA. Radiology 25 marzo 2020.

**Tabla 10-2.** Glosario Fleischner de terminología para imagen torácica

Término	Definición
<b>Atrapamiento aéreo</b>	Áreas de parénquima pulmonar con menor atenuación y falta de reducción de volumen en TC espiratorias.
<b>Distorsión arquitectural</b>	Desplazamiento anormal de bronquios, vasos, cisuras o septos por enfermedad pulmonar difusa o localizada, particularmente fibrosis intersticial.
<b>Bronquiectasia / bronquiloectasia</b>	Dilatación bronquial difusa o localizada irreversible, resultado de infección crónica, obstrucción de vía aérea proximal o anomalías bronquiales congénitas.
<b>Consolidación</b>	Exudado o algún otro producto que reemplaza el aire alveolar, convirtiendo al pulmón en sólido.
<b>Patrón en empedrado</b>	Engrosamiento septal interlobulillar en un fondo de vidrio deslustrado, asemeja al empedrado irregular de calles.
<b>Opacidad en vidrio deslustrado</b>	Incremento difuso de la densidad con visualización preservada de vasculatura y bronquios.
<b>Signo del halo</b>	Opacidad en vidrio deslustrado circundando un nódulo o masa.
<b>Signo del halo inverso</b>	Área focal de vidrio deslustrado rodeada por un anillo de consolidación.
<b>Panal de abeja</b>	Tejido pulmonar fibrótico que contiene espacios quísticos numerosos con paredes fibróticas gruesas, representa el estadio tardío de enfermedades pulmonares con pérdida de la arquitectura acinar.
<b>Líneas curvilíneas subpleurales</b>	Opacidades lineales de 1-3 mm de grosor paralelas a la pleura a <1 cm de ella. Corresponde a atelectasia de parénquima pulmonar normal o fibrosis cuando acompañado de otros signos.

\*Hansell D *et al.* Fleischner Society: Glossary of Terms for Thoracic Imaging. *Radiology* 2008;246(3):697-722. <https://pubs.rsna.org/doi/abs/10.1148/radiol.2462070712?journalCode=radiology>



**Figura 10-1.** Signos radiológicos y fases tomográficas.

A) vidrio deslustrado (flecha); B) patrón en “empedrado”, en donde el infiltrado de vidrio deslustrado es de mayor tamaño y al que se asocia engrosamiento septal (cabeza de flecha); C) y D) consolidación. En esta fase incrementa la densidad del infiltrado (\*) hasta alcanzar mayor tamaño. Nótese cómo en todas las fases los signos radiológicos pueden ser sumatorios, es decir, que coincidan varios al mismo tiempo; E) finalmente, las bandas fibrocicatriciales resultan (flecha grande). Observe cómo la morfología de la banda curvilínea subpleural sigue la curvatura de la superficie pleural dejando un pequeño espacio de parénquima pulmonar que lo separa de la pleura.

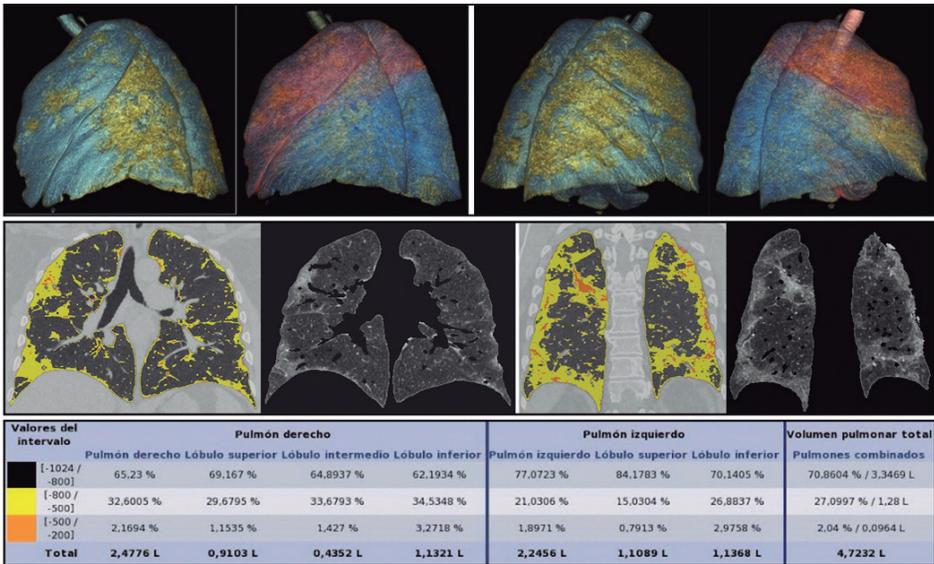


Figura 10-2. Densitometría pulmonar para cuantificación tomográfica de la neumonía por COVID-19.

Las imágenes en la fila superior muestran una reconstrucción volumétrica en oblicua posterior derecha e izquierda con y sin segmentación lobar. Las áreas amarillas representan las áreas de neumonitis secundarias al proceso infeccioso por COVID-19. La fila central muestra reformateos coronales con cuantificación codificada por colores de las áreas anormales y la correspondiente segmentación en escala de grises de los pulmones (el programa elimina de manera automática la caja torácica, las estructuras hiliares vasculares y mediastinales). Las opacidades en vidrio esmerilado se muestran en amarillo y las consolidaciones en naranja según los rangos de unidades Hounsfield (-800 a -500 HU y -500 a -200 HU respectivamente). Nótese que la gravedad de la enfermedad es mayor en las porciones posteriores de ambos pulmones, con una distribución típica en la periferia del parénquima. La tabla de la fila inferior representa la cuantificación del parénquima pulmonar anormal dividido en pulmones y lóbulos. En este caso, la cantidad total de vidrio despolido anormal y las áreas de consolidación representan el 27 y 2% respectivamente (1.28 L y 0.02 L), mientras que el parénquima normal corresponde a cerca del 71% de los pulmones (3.34 L). La cuantificación de áreas anormales puede ser útil durante el seguimiento y puede tener un papel como herramienta de pronóstico.

inflamación sistémica subyacente y presagia un peor pronóstico. Con esto en mente, se establecieron además sistemas de estimación de gravedad tomográfica basados en la extensión de los infiltrados pulmonares, siendo el más utilizado el publicado por Yang y colaboradores, el cual considera un puntaje máximo de 40 y en donde se realiza una evaluación semicuantitativa del grado de involucro pulmonar obtenido al dividir el parénquima pulmonar en 20 segmentos y asignar 0, 1 o 2 puntos a cada uno de estos, dependiendo si la afección se encuentra ausente (0 puntos) o presente (1 punto) y, en este último caso, si el porcentaje de afectación es mayor del 50% de su superficie (2 puntos). Un

índice de 19.5 o mayor tiene 83.3% de sensibilidad y 94% de especificidad para detectar enfermedad severa, mientras que un índice menor a 19.5 tiene un valor predictivo negativo de 96.3% para enfermedad severa.<sup>6</sup>

### TOMOGRAFÍA COMPUTADA EN LA FASE DE RECUPERACIÓN

La recuperación tanto clínica como radiográfica de la infección por SARS-CoV-2 es variable. Aunque la gran mayoría de los pacientes se recupera por completo, otros experimentan secuelas de varios meses de duración posterior a

la infección aguda con síntomas que van desde leves hasta debilitantes. En un estudio de trabajadores de la salud con COVID-19 leve,<sup>7</sup> el 26% tuvo síntomas de moderados a graves durante 2 meses y el 15% tuvo síntomas de moderados a graves durante 8 meses. Los síntomas más comunes informados fueron pérdida del gusto o del olfato, fatiga y dificultad para respirar. Los factores de riesgo identificados para los síntomas persistentes incluyen el aumento de la edad y del índice de masa corporal, sexo femenino y un mayor número de síntomas durante la enfermedad aguda.<sup>8</sup> Esta constelación de síntomas, inicialmente denominada COVID largo (*Long-COVID*), ahora se le denomina PASC (*Post-Acute Sequelae of COVID*, secuelas postagudas de COVID-19).

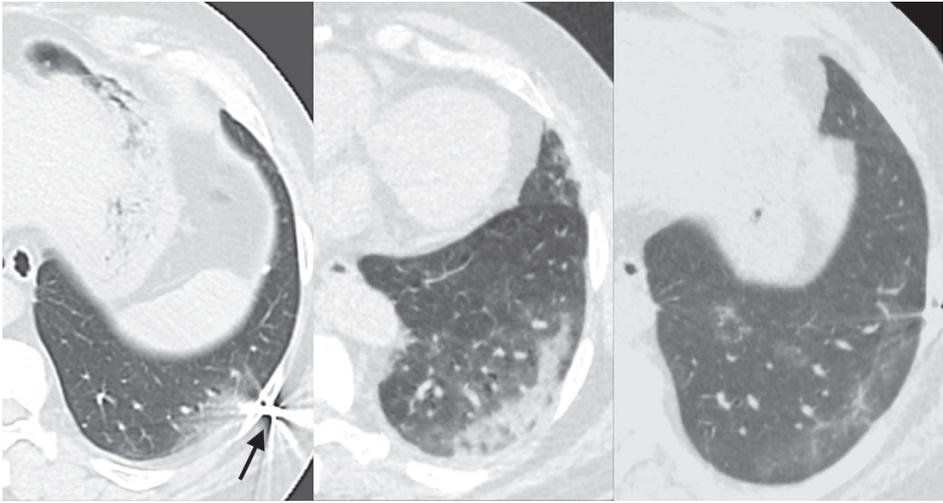
La etiología de este cuadro de COVID “persistente” se desconoce y pudiera ser el resultado conjunto de secuelas de daño pulmonar o de síndrome de dificultad respiratoria aguda del adulto, efectos de la ventilación mecánica en caso de existir este antecedente y/o de daño directo del virus, así como de reactivación de algún proceso intersticial preexistente en el paciente. De hecho, uno de los diagnósticos diferenciales principales en la TC por infección por COVID es la neumonía intersticial con patrón no específico, tanto en la fase celular como fibrótica de la enfermedad. Los daños vinculados a la ventilación mecánica dependen de la duración del apoyo ventilatorio, con frecuencia de varias semanas de duración en el caso de pacientes con COVID, así como del barotrauma.

La TC durante esta fase de la enfermedad está indicada en aquellos casos con síntomas persistentes o progresivos y debe realizarse con un protocolo de alta resolución, es decir, con cortes contiguos o solapados menores de 1.5 mm tanto en inspiración como en espiración y reconstruidos con un filtro de Kernel dedicado de pulmón. La presencia de nuevos espacios de enfisema, quistes o patrón de atenuación en mosaico evidente desde la inspiración pero acentuado

durante la espiración traduce la presencia de obstrucción de la vía aérea pequeña. El atrapamiento aéreo fue previamente descrito como secuela de SARS y de otras infecciones virales, por esta razón la fase espiratoria es mandatoria.

Los hallazgos tomográficos de la fase de resolución (fase 4 de acuerdo con Pan y colaboradores) son frecuentes en el PASC e incluyen a las secuelas radiográficas a largo plazo de la enfermedad por COVID-19; su implicación clínica aún se desconoce. Según reportes de epidemias virales pasadas (SARS-CoV en 2003, influenza H1N1 en 2009 y MERS-CoV en 2012), una vez acontecida la fase aguda y durante la fase de convalecencia, los pacientes con infecciones pulmonares virales pueden sufrir una disfunción pulmonar irreversible y mostrar alteraciones residuales por imagen o anomalías funcionales. De acuerdo con un metaanálisis reciente de 60 estudios,<sup>9</sup> en el cual se analizaron las imágenes de seguimiento de pacientes con antecedente de hospitalización con SARS-CoV-2, MERS o neumonía por influenza, se encontraron cambios inflamatorios (vidrio despulido o consolidación) en el 56% de las exploraciones y “fibrosis” hasta en el 40% de los casos.

Los signos tomográficos del PASC incluyen a las opacidades residuales de vidrio esmerilado típicamente de menor densidad que en las fases iniciales y cuyos bordes son mal definidos —signo denominado como de azúcar derretida (*melted sugar*)—, como si el vidrio despulido se fuera desvaneciendo (**Tabla 10-1** y **Figura 10-3**); lo mismo ocurre con el patrón de empedrado y con las zonas de consolidación residuales que muestran un aspecto lineal y/o reticular y modifican a bandas fibróticas parenquimatosas.<sup>10</sup> Estas últimas típicamente tienen un aspecto curvado paralelas a la superficie pleural (**Figura 10-1, E**). En relación con este último hallazgo es importante que la descripción radiológica sea precisa, en donde el término “fibrosis” se reserve únicamente para aquellos con evidencia clara



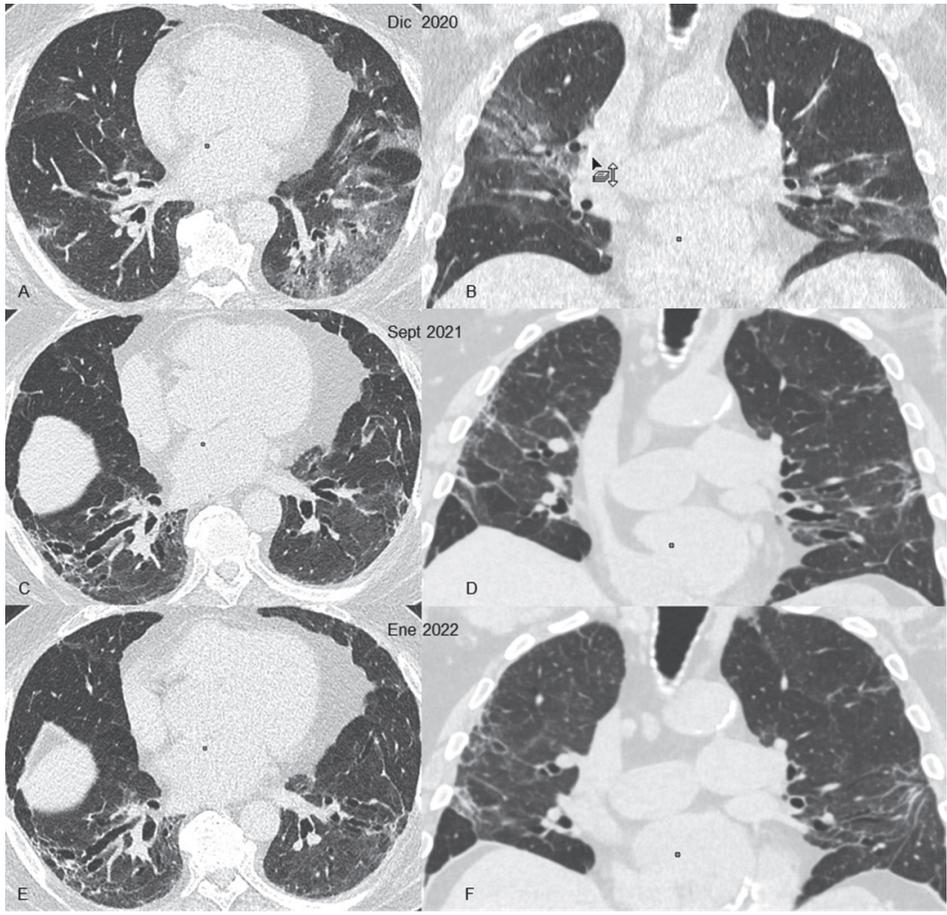
**Figura 10-3.** Evolución de las fases tomográficas y signo del “azúcar derretida”.

Imágenes de tomografía computada del lóbulo inferior izquierdo de un paciente de 57 años con infección por COVID-19. Imágenes secuenciales en los días 3, 7 y 21 de iniciados los síntomas, en donde se advierte un infiltrado con patrón en empedrado: A) posteriormente aumenta su densidad hasta consolidar; B) finalmente disminuye su densidad, siendo un infiltrado tenuemente visible y de bordes mal definidos (*melted sugar*); C) este último hallazgo puede persistir durante meses. Nótese el artefacto de endurecimiento de rayo por la presencia de una esquirla de bala en la parrilla costal izquierda (flecha).

de fibrosis, es decir, que las bandas cicatriciales se encuentren además asociadas con la presencia de bronquiectasias o bronquiolectasias por tracción, patrón de panalización de abejas y/o distorsión de la arquitectura pulmonar con reticulación debida a engrosamiento de los septos interlobulillares (**Figura 10-4**).

La evolución clásica de los signos tomográficos a lo largo del curso de la enfermedad sigue las 4 etapas descritas en el apartado de hallazgos agudos, proveniente de la cohorte de casos del crucero Diamond Princess al inicio de la pandemia.<sup>5</sup> Dicha secuencia de fases es relativamente constante y predecible y conlleva no solo un cambio en el signo radiológico dominante de cada etapa, sino también en el grado o severidad de involucro pulmonar, con un pico máximo del número de segmentos afectados en la fase 3 y posterior resolución. Sin embargo, a diferencia de las primeras 3 etapas, la duración y el patrón morfológico de la fase 4 es

en extremo variable tanto en los hallazgos tomográficos residuales como en su duración (**Figuras 10-5** y **10-6**). Esta variabilidad depende principalmente de la población en estudio y de la gravedad de la infección, lo cual tiene relación directa con otros antecedentes como son la necesidad de hospitalización, de apoyo ventilatorio y de procesos infecciosos sobreañegados. Durante la fase inicial de convalecencia, en un par de estudios de seguimiento a 2 y 4 semanas de iniciados los síntomas, las alteraciones tomográficas fueron evidentes en una tercera parte a la mitad de los casos.<sup>11-12</sup> En el caso de pacientes con antecedente de apoyo ventilatorio, en un estudio tomográfico a 3 meses en 48 supervivientes de COVID-19 grave que requirieron ventilación mecánica, sólo el 4% de la población mostró una TC normal.<sup>13</sup> El vidrio despolvo persistente se observó en el 89% de los casos y los signos de fibrosis se observaron en el 67%. Las anomalías residuales



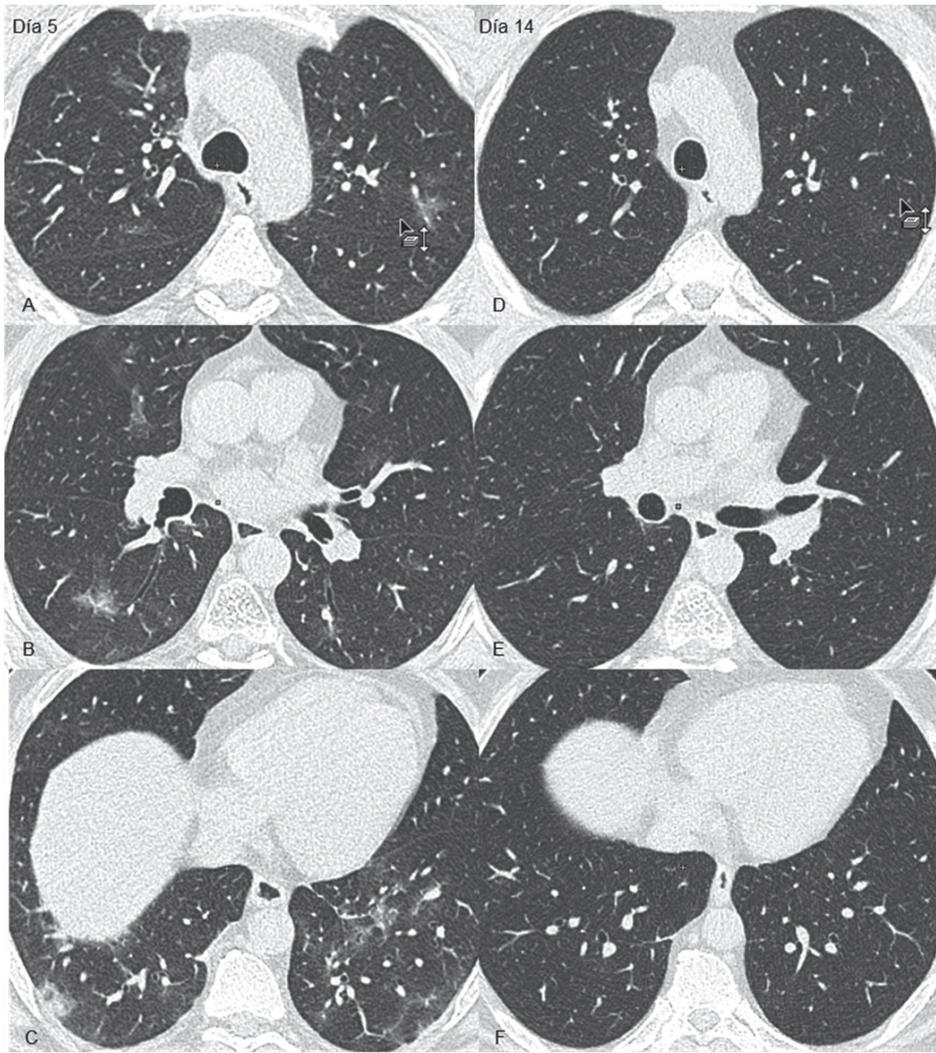
**Figura 10-4.** Fibrosis postinfecciosa posterior a neumonía por COVID-19.

Imágenes axiales y reconstrucciones coronales de tomografía computada de paciente de 79 años con infección por COVID-19. En la fila inicial (A y B) se visualizan las opacidades con patrón en empedrado (vidrio deslustrado y engrosamiento intersticial) en fase aguda, 11 días posterior al inicio de síntomas en diciembre de 2020. En la fila media (C y D) e inferior (E y F) se visualizan las secuelas fibróticas con alteración de la arquitectura pulmonar, bandas curvilineas subpleurales y bronquiectasias por tracción que persisten en las evaluaciones subsiguientes de septiembre 2021 y enero 2022.

se localizaron predominantemente en áreas que mostraban previamente vidrio despulido y reticulación en las exploraciones basales. Mientras que las áreas que tenían consolidación al inicio del estudio generalmente desaparecieron durante el seguimiento y la distribución de la fibrosis en esta cohorte fue difusa. Las puntuaciones de gravedad tomográfica fueron

elevadas y los pacientes tenían anomalías en las pruebas de función pulmonar (reducciones en los volúmenes pulmonares y DLCO).

La mayoría de los pacientes con anomalías radiográficas sustanciales tendrán síntomas acompañantes, es decir, disnea con o sin tos u otras anomalías en la fisiología pulmonar. Sin embargo, se reconoce que un subconjunto de



**Figura 10-5.** Resolución completa de las alteraciones alveolo-intersticiales posterior a neumonía por COVID-19.

Imágenes axiales de tomografía computada a través de tercios superior, medio y basal del tórax de paciente de 52 años con infección por COVID-19. La columna de la derecha (imágenes A, B y C) demuestra opacidades alveolares consistentes en vidrio deslustrado y engrosamiento intersticial en parches a los 5 días de iniciados los síntomas. El control tomográfico realizado a los 14 días del inicio de los síntomas (imágenes D, E y F) demuestra una resolución completa de las anomalías alveolo-intersticiales.

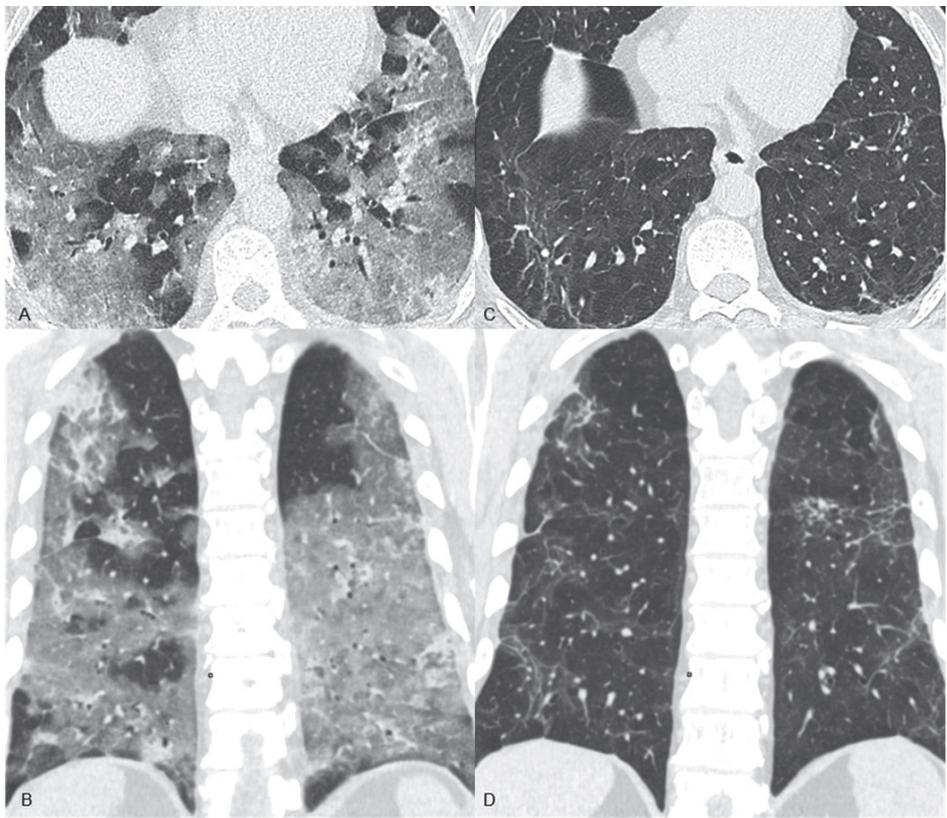
ellos tendrá síntomas persistentes sugestivos de afectación pulmonar sin anomalías demostrables en las imágenes, es decir, resolución tomográfica completa; y, por el contrario, también pueden presentarse anomalías sustanciales

en las imágenes sin síntomas atribuibles. En un estudio de seguimiento tomográfico a los 3 meses del proceso infeccioso en 52 pacientes con COVID-19 y TC inicial anormal (75% hospitalizados), 22 (42%) mostraron anomalías

residuales.<sup>14</sup> Aquellos con enfermedad residual tenían más probabilidades de ser sintomáticos con disnea, dolor torácico o tos; sin embargo, 10 de 30 con resolución tomográfica completa también fueron sintomáticos. En otro estudio que incluyó a 71 pacientes, los hallazgos anormales presentes en estudios de seguimiento a los 3 meses se observaron hasta en el 56% de los casos, siendo los signos más significativos el vidrio despulido residual (48%) y las bandas cicatriciales (37%) y sólo en el 12% de los casos signos francos de fibrosis fueron aparentes.<sup>15</sup>

El atrapamiento aéreo o alteraciones de la perfusión se han reportado hasta en el 46% de los casos y nuevos espacios quísticos o enfisematosos hasta en el 25% (**Figura 10-6**).<sup>13,16</sup>

Los estudios de seguimiento a más largo plazo se encuentran limitados en número. En un estudio de seguimiento a 6 meses de 114 supervivientes de neumonía grave por COVID-19, el 35% aún tenía evidencia tomográfica de cambios de tipo fibrótico (bronquiectasias por tracción, bandas parenquimatosas y/o panal de abejas) y una parte de estos mostró



**Figura 10-6.** Alteraciones intersticiales persistentes posterior a neumonía grave por COVID-19.

Imágenes axiales y reconstrucciones coronales de tomografía computada de paciente de 71 años con infección por COVID-19. En la columna derecha (A y B) se visualizan las opacidades con patrón en empedrado (vidrio deslustrado y engrosamiento intersticial) en fase aguda, 8 días posterior al inicio de síntomas en septiembre de 2021. En la columna izquierda (C y D) se visualiza el patrón de atenuación en mosaico con atrapamiento aéreo, alteración de la arquitectura pulmonar y bandas curvilíneas subpleurales en diciembre 2021, 3 meses posterior a la infección.

reducciones en DLCO.<sup>17</sup> El vidrio despulido estuvo presente en el 21%, pero su extensión y la consolidación disminuyeron de manera clara, mientras que la prevalencia de anomalías reticulares aumentó. Los predictores de cambios de tipo fibrótico a los 6 meses incluyeron SDRa, anomalía extensa de la TC basal, ventilación mecánica no invasiva, estancia hospitalaria prolongada y edad mayor de 50 años. Un breve informe sobre las exploraciones tomográficas a los 6 meses en 12 pacientes mostró que las alteraciones de apariencia fibrótica se producen en las áreas con cambios originales durante la fase aguda de la infección.<sup>18</sup> De manera reciente, se publicó un estudio de seguimiento a 12 meses en donde se incluyó a pacientes que hubiesen tenido alguna anomalía en la tomografía de seguimiento a los 3 meses del episodio agudo. En este reporte, la mayoría (82%) tuvieron normalización (16%) o mejoría (66%) de los hallazgos tomográficos y estabilidad (18%) en el restante de los casos.<sup>15</sup> En esta misma cohorte de 32 pacientes, un número similar (19% de los casos) persistió sintomático; sin embargo, ninguno de los casos con una TC normal refirió síntomas.

Finalmente, debe enfatizarse que la interpretación de los estudios publicados de TC después de COVID-19 se complica por la gran variabilidad en establecer las definiciones de los hallazgos tomográficos y la falta de correlación histológica. Aunque a menudo se asume que el vidrio despulido en PASC representa una anomalía inflamatoria, hay poca o ninguna evidencia histológica o de otro tipo que respalde esta suposición y es posible que este hallazgo represente fibrosis inmadura que pueda resolverse o progresar con el tiempo.<sup>19</sup> Por el contrario, el término fibrosis se usa a menudo para abarcar hallazgos post-COVID, como son bandas parenquimatosas y subpleurales que quizá representan únicamente áreas de atelectasia focal o cicatrización en lugar de fibrosis difusa. La anomalía reticular y el engrosamiento

de los septos interlobulillares en ausencia de otros signos de fibrosis pueden sólo ser reflejo de engrosamiento intersticial inflamatorio y que pueden resolverse en un seguimiento posterior. La definición de fibrosis en los estudios de PASC citados con antelación pueden por ende haber sobreestimado su prevalencia.

Insistimos que el término fibrosis debe reservarse sólo para aquellos casos que muestren signos específicos: bronquiectasias por tracción o bronquiolectasias, panal de abeja o distorsión arquitectónica. La historia natural de estas anomalías fibróticas aún está por definirse. En nuestra experiencia, así como en la opinión de algunos otros expertos del área,<sup>3</sup> al menos algunas de estas anomalías reticulares mejoran lentamente con el tiempo, sin embargo, también parece existir un subgrupo de pacientes que sí desarrollarán fibrosis pulmonar progresiva (Figura 10-4).

A modo de conclusión, los hallazgos tomográficos post-COVID son frecuentes, sin embargo, se desconoce su verdadero impacto a largo plazo sobre su relación con los síntomas respiratorios, la función pulmonar y la calidad de vida lo cual requerirá de mayor investigación.

## REFERENCIAS

1. Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, Sverzellati N, Kanne JP, Raouf S, Schluger NW, Volpi A, Yim JJ, Martin IBK, Anderson DJ, Kong C, Altes T, Bush A, Desai SR, Goldin O, Goo JM, Humbert M, Inoue Y, Kauczor HU, Luo F, Mazzone PJ, Prokop M, Remy-Jardin M, Richeldi L, Schaefer-Prokop CM, Tomiyama N, Wells AU, Leung AN. The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 Pandemic: A multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2020;296(1):172-180.
2. Kwee RM, Adams HJA, Kwee TC. Diagnostic performance of CO-RADS and the RSNA classification system in evaluating COVID-19 at chest CT: A meta-analysis. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2021;3(1):e200510.
3. Solomon JJ, Heyman B, Ko JP, Condos R, Lynch DA. CT of Post-acute lung complications of COVID-19. *Radiology* 2021;301(2):E383-E395.
4. Nagpal P, Guo J, Shin KM, Lim J-K, Kim KB, Comellas AP, et al. Quantitative CT imaging and advanced visualization methods: potential application in novel coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *BJR Open* 2021;2:20200043.

5. Pan F, Ye T, Sun P, Gui S, Liang B, Li L, Zheng D, Wang J, Hesketh RL, Yang L, Zheng C. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiology* 2020;295(3):715-721.
6. Yang R, Li X, Liu H, Zhen Y, Zhang X, Xiong Q, Luo Y, Gao C, Zeng W. Chest CT Severity Score: An imaging tool for assessing severe COVID-19. *Radiol Cardiothorac Imaging* 2020;2(2):e200047.
7. Havervall S, Rosell A, Phillipson M, Mangsbo SM, Nilsson P, Hober S, Thälin C. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA* 2021;325(19):2015-2016.
8. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, Pujol JC, Klaser K, Antonelli M, Canas LS, Molteni E, Modat M, Jorge Cardoso M, May A, Ganesh S, Davies R, Nguyen LH, Drew DA, Astley CM, Joshi AD, Merino J, Tsereteli N, Fall T, Gomez MF, Duncan EL, Menni C, Williams FMK, Franks PW, Chan AT, Wolf J, Ourselin S, Spector T, Steves CJ. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021;27(4):626-631.
9. Fabbri L, Moss S, Khan F, Chi W, Xia J, Robinson K, Smyth A, Jenkins G, Stewart I. Post-viral parenchymal lung disease following COVID-19 and viral pneumonitis hospitalisation: A systematic review and meta-analysis. *medRxiv* 2021.03.15.21253593.
10. Shaw B, Daskareh M, Gholamrezanezhad A. The lingering manifestations of COVID-19 during and after convalescence: update on long-term pulmonary consequences of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Radiol Med*. 2021;126(1):40-46.
11. Hu Q, Guan H, Sun Z, Huang L, Chen C, Ai T, Pan Y, Xia L. Early CT features and temporal lung changes in COVID-19 pneumonia in Wuhan, China. *Eur J Radiol* 2020;128:109017.
12. Liu C, Ye L, Xia R, Zheng X, Yuan C, Wang Z, Lin R, Shi D, Gao Y, Yao J, Sun Q, Wang X, Jin M. Chest computed tomography and clinical follow-up of discharged patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China. *Ann Am Thorac Soc* 2020;17(10):1231-1237.
13. van Gassel RJJ, Bels JLM, Raafs A, van Bussel BCT, van de Poll MCG, Simons SO, van der Meer LWL, Gietema HA, Posthuma R, van Santen S. High Prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med* 2021;203(3):371-374.
14. Tabatabaei SMH, Rajebi H, Moghaddas F, Ghasemiadl M, Talari H. Chest CT in COVID-19 pneumonia: What are the findings in mid-term follow-up? *Emerg Radiol* 2020;27(6):711-719.
15. Vijayakumar B, Tonkin J, Devaraj A, Philip KEJ, Orton CM, Desai SR, Shah PL. CT Lung Abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. *Radiology*. 2021 Oct 5:211746. doi: 10.1148/radiol.2021211746. PMID: 34609195; PMCID: PMC8515207. En prensa.
16. Huang R, Zhu J, Zhou J, Shang Y, Lin X, Gong S, Gu L, Dai H, Li Y. Inspiratory and expiratory chest high-resolution CT: Small-airway disease evaluation in patients with COVID-19. *Curr Med Imaging*. 2021;17(11):1299-1307.
17. Han X, Fan Y, Alwalid O, Li N, Jia X, Yuan M, Li Y, Cao Y, Gu J, Wu H, Shi H. Six-month follow-up chest CT findings after severe COVID-19 pneumonia. *Radiology* 2021;299(1):E177-E186.
18. Gulati A, Lakhani P. Interstitial lung abnormalities and pulmonary fibrosis in COVID-19 patients: a short-term follow-up case series. *Clin Imaging* 2021;77:180-186.
19. Wells AU, Devaraj A, Desai SR. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: A catalog of uncertainties. *Radiology* 2021;299(1):E216-E218.



---

# Sección 4

---

## Aparato digestivo

11. MANIFESTACIONES GASTROINTESTINALES
12. PANCREATITIS EN EL PACIENTE
13. EL HÍGADO



## Manifestaciones gastrointestinales

Juan Miguel Abdo Francis, José Antonio Velarde Ruiz Velasco,  
Jorge Miguel Abdo Rodríguez



### INTRODUCCIÓN

En diciembre 2019 un nuevo coronavirus, denominado síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) fue aislado como agente causal de un brote de neumonía típica idiopática en hospitales de Wuhan, Hubei, China. La infección, ahora conocida como enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), se ha diseminado rápidamente. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), en los primeros 3 meses ya se habían documentado 2 314 621 casos confirmados y 157 847 defunciones a nivel mundial.<sup>1</sup> La mayoría de los pacientes presentan fiebre y signos y síntomas respiratorios, como tos seca y disnea.<sup>2</sup> Sin embargo, se ha reportado que algunos pueden presentar síntomas gastrointestinales, como diarrea, vómito y dolor abdominal. Hasta 30% de los pacientes con síndrome respiratorio agudo grave (SARS) y síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) presentaban síntomas gastrointestinales como vómito y diarrea,<sup>3</sup> dada la similitud del genoma entre estos virus y SARS-CoV-2, es esperado que los pacientes con COVID-19 presenten síntomas gastrointestinales.<sup>4</sup>

La diarrea fue un síntoma común en el brote de SARS en 2003; hasta 20% de los casos presentaban diarrea como manifestación clínica inicial. En pacientes con COVID-19, en infección por la cepa original, la diarrea fue el síntoma inicial y en algunos casos pudo ocurrir incluso antes del desarrollo de fiebre o síntomas respiratorios.<sup>5</sup> Se ha reportado que hasta la mitad de los pacientes con COVID-19 confirmado presentan síntomas gastrointestinales, los cuales podrían pasar desapercibidos, dado que la gran mayoría de los pacientes presenta síntomas respiratorios como sintomatología principal.<sup>6</sup> Además de los síntomas gastrointestinales, los pacientes con COVID-19 pueden presentar daño hepático agudo con elevación de las enzimas hepáticas; los estudios más recientes reportan una frecuencia de alteración de la bioquímica hepática desde 14.8 hasta 53% de los casos.<sup>5</sup>

### PRESENTACIÓN CLÍNICA Y MANIFESTACIONES EXTRAPULMONARES

Las características clínicas de COVID-19 de la cepa de origen son similares a las de SARS y MERS, con manifestaciones típicas de neumonía

y síntomas de infección respiratoria aguda, como fiebre, tos seca y disnea. La mayoría de los pacientes con infección presentan síntomas leves y tienen buen pronóstico, sin embargo, la presencia de comorbilidades y edad avanzada representan factores de riesgo para el desarrollo

de complicaciones.<sup>7</sup> El comportamiento clínico ha variado de acuerdo con las variantes con distinto espectro de gravedad, siendo las más relevantes la delta, con casos graves, y ómicron, con casos más leves.

En un estudio de cohorte, se reportaron las características clínicas de 1 099 pacientes con SARS-CoV-2 confirmado por PCR en hisopado nasofaríngeo. El síntoma más frecuente fue fiebre, reportada hasta en 43.8% de los pacientes al ingreso y 88.7% durante la hospitalización; el segundo síntoma más reportado fue tos (67.8%). Algunos de los síntomas extrapulmonares descritos fueron: fatiga (38.1%), náuseas y vómito (5%), mialgias y artralgias (14.9%) y cefalea (13.6%).<sup>8</sup> Otros estudios reportan hallazgos similares, describiendo la presencia de fiebre hasta en 88.7 al 98.6% de los pacientes, tos seca en 59.4 al 67.8% y mialgias y fatiga hasta en 38.1%.<sup>8,9</sup> Se ha reportado que hasta 50.5% de los pacientes presentan síntomas gastrointestinales, como anorexia (78.6%), diarrea (34%), vómito (3.9%) y dolor abdominal (1.9%).<sup>6</sup> Algunas de las complicaciones asociadas al virus, además del síndrome de dificultad respiratoria aguda que se presenta en casi la mitad de los pacientes (41.8%), son: daño cardíaco, que incluye síndrome coronario agudo, falla cardíaca, miocarditis, hipotensión o choque y sepsis; también se ha reportado el desarrollo de arritmias malignas, incluidas la taquicardia ventricular y la fibrilación ventricular.<sup>1</sup> En un estudio que incluyó a 52 pacientes con COVID grave y daño orgánico múltiple, 67% presentaron SDRA, 29% daño renal agudo, 29% daño hepático y 23% daño cardíaco.<sup>10</sup>

## INTERACCIÓN FISIOPATOLÓGICA A NIVEL GASTROINTESTINAL

El mecanismo fisiopatológico que desencadena las manifestaciones gastrointestinales y hepáticas de COVID-19 no está bien establecido;

SARS-CoV-2 comparte 82% de similitud con la secuencia del genoma de SARS-CoV-1 y 50% con MERS-CoV. Tanto el primero como SARS-CoV-2 se unen al receptor de la ECA2 para entrar a la célula huésped, donde el virus se replica y subsecuentemente infecta a otras células, principalmente en el tracto respiratorio superior.<sup>11</sup> El receptor de la ECA2 se expresa en las células alveolares epiteliales tipo II del pulmón, las células endoteliales arteriales y venosas y células musculares lisas de estómago, intestino delgado, colon, piel, timo, bazo, riñón, hígado, cerebro, entre otros. La expresión de ECA2 en la superficie de las células epiteliales alveolares y enterocitos del intestino delgado fue identificada como la ruta de infección en SARS, lo cual podría justificar las manifestaciones gastrointestinales de COVID-19, dada la similitud entre SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2.<sup>12</sup> Este último utiliza la ECA2, un importante regulador de la inflamación intestinal, como receptor viral para entrar a la célula huésped. Además de utilizar a la ECA2, la entrada exitosa del SARS-CoV-2 depende de la serina proteasa celular 2 (TMPRSS2) que adhiere la proteína S del coronavirus a la membrana celular de la célula huésped; TMPRSS2 se expresa además en íleon y colon, sugiriendo que el virus puede invadir todo el tracto gastrointestinal.<sup>13</sup>

## MANIFESTACIONES CLÍNICAS GASTROINTESTINALES

A pesar de que la mayoría de los pacientes presentan fiebre aunada a síntomas y signos respiratorios, como tos y disnea, las manifestaciones gastrointestinales como diarrea, anorexia, náusea, vómito y dolor abdominal son frecuentes.<sup>6</sup> Los estudios iniciales reportaban una frecuencia de diarrea del 1 al 3.8% de los pacientes; sin embargo, los reportes más recientes indican frecuencias que sobrepasan el 60%.<sup>13</sup> En

un estudio descriptivo multicéntrico, realizado en China en febrero de 2020 y que incluyó 204 pacientes con diagnóstico de COVID-19, 34% de estos con enfermedad grave, se reportó que más de la mitad (50.5%) presentó uno o más síntomas digestivos al momento del ingreso y de estos, 6% presentaban únicamente clínica gastrointestinal sin síntomas respiratorios.<sup>6</sup>

En cuanto a la frecuencia de síntomas gastrointestinales en la población occidental, un estudio de cohorte multicéntrico realizado en Estados Unidos reportó que de los 318 pacientes incluidos, 61.3% presentó al menos un síntoma gastrointestinal, siendo anorexia el más frecuentemente reportado (34.8%), seguido de diarrea (33.7%) y náusea (26.4%). Los pacientes con síntomas gastrointestinales tuvieron mayor frecuencia de fatiga, mialgias y dolor de garganta.<sup>14</sup> La diarrea es uno de los síntomas gastrointestinales más frecuentes; los estudios clínicos reportan una incidencia que va desde el 2 al 50% de los casos, en algunos pacientes puede incluso preceder a los síntomas respiratorios. La tasa de diarrea en general es del 10% en los pacientes con COVID-19. Se ha demostrado que la frecuencia de diarrea es mayor en casos graves en comparación con los leves (5.8% *vs.* 3.5%).<sup>15</sup>

En relación con la afectación pancreática, se ha demostrado que hasta 17% de los pacientes con COVID-19 presentan elevación de amilasa y lipasa, con una media de amilasa de  $115 \pm 25$  U/L y lipasa de  $71 \pm 34$  U/L; sin embargo, en ninguno de los casos fue posible establecer el diagnóstico de pancreatitis aguda de acuerdo con la clasificación de Atlanta. La elevación de las enzimas pancreáticas fue atribuida al aumento de la permeabilidad intestinal y la reabsorción de macromoléculas como la amilasa y la lipasa, así como a la alteración en la excreción renal en pacientes con diarrea y niveles altos de creatinina.<sup>16</sup>

El pronóstico de los pacientes con síntomas gastrointestinales está poco estudiado, sin em-

bargo, algunos estudios sugieren que la presencia de diarrea se asocia con un curso grave de la enfermedad. En un análisis retrospectivo de 232 casos de COVID-19, se demostró que aquellos con diarrea son más propensos a tener comorbilidades que aquellos sin diarrea. En general, los pacientes con diarrea tuvieron síntomas más graves que aquellos sin diarrea (razón de momios de 4.95 (95% IC 2.14-11.7,  $p = 0.0002$ ). De manera similar a otros estudios, se reportó que la gravedad de los síntomas respiratorios es mayor en pacientes con diarrea, con una mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva (OR 6.52) (95% IC 1.44-35.86,  $p = 0.018$ ) y mayor necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos (3.19 (1.25-8.16),  $p = 0.015$ ). Por el contrario, un estudio de cohorte que incluyó a 318 pacientes, de los cuales 61.3% tenían síntomas gastrointestinales, no encontró diferencias significativas en cuanto a las alteraciones en los exámenes de laboratorio, curso clínico y desenlaces de la hospitalización en pacientes con y sin síntomas gastrointestinales.<sup>14</sup>

Uno de los primeros reportes mexicanos publicados por el grupo de Remes-Troche y colaboradores, de una cohorte de 112 pacientes, veintitrés (20.5%) pacientes reportaron al menos un síntoma gastrointestinal al inicio de la infección por SARS-CoV-2; las manifestaciones más frecuentes fueron diarrea (17.8%), dolor abdominal (9.8%) y vómitos (7.1%). La mediana de duración de la diarrea fue de 3 días (rango: 1 a 4 días) y la mediana del número de evacuaciones por día fue de 4 (rango: 2 a 6). El dolor abdominal se describió como dolor cólico difuso en 5 pacientes y como dolor epigástrico en 4. Los síntomas gastrointestinales fueron la única manifestación de COVID-19 en el 6.25% ( $n = 7$ ) de los pacientes. Los que presentaron síntomas gastrointestinales también informaron tasas significativamente más altas de fatiga (82.6% frente a 40.4%;  $p = 0.0003$ ), dolor torácico (30.4% frente a 4.4%;  $p = 0.0013$ ) y pérdida del olfato o del gusto

(17.4% frente a 2.2%,  $p = 0.018$ ). Estos datos iniciales en nuestro país eran similares los reportados a nivel internacional.<sup>17</sup>

## SÍNDROME POST-COVID EN EL SISTEMA DIGESTIVO

La pandemia ha provocado una segunda pandemia que aún se encuentra en estudio: el síndrome post-COVID. Este es una condición clínica en la cual los pacientes siguen presentando síntomas por semanas, o inclusive meses, a pesar de no tener cargas virales potencialmente infecciosas. Hoy en día sabemos que el síndrome post-COVID abarca todo el espectro de la enfermedad, desde casos severos que requirieron maniobras avanzadas y cuidados críticos, hasta pacientes con síntomas leves que, inclusive, pudieron no ser confirmados con pruebas diagnósticas (antígenos o PCR).<sup>18,19</sup> La definición actual de síndrome post-COVID incluye a los pacientes que después de 2-6 semanas de una prueba PCR positiva siguen presentando síntomas.<sup>20</sup>

Una cohorte de seguimiento a 6 meses de pacientes con prueba positiva de COVID-19<sup>21</sup> reportó que hasta 76% seguía presentando al menos un síntoma, incluyendo fatiga o debilidad muscular (63%), alteraciones del sueño (26%) y hasta 50% presentó daño pulmonar observable por tomografía. El receptor ECA2 se ha identificado como la probable principal causa del daño a largo plazo del tracto gastrointestinal. Weng y cols.<sup>22</sup> examinaron a 117 pacientes de enero a marzo de 2020, con el objetivo de encontrar síntomas gastrointestinales que no se encontraran al momento del alta. De estos, 51 presentaban alguna molestia 90 días después de alta, destacando la pérdida del apetito como la afectación más común (24%), así como náuseas (18%), reflujo (18%), diarrea (15%), distensión abdominal (14%), dolor abdominal (7%) y heces con sangre (2%). Es

importante destacar que no encontraron correlación entre la severidad de la enfermedad activa y la persistencia de síntomas gastrointestinales; sin embargo, sí hallaron correlación entre la hipoxemia prolongada y una probable asociación con lesiones multiorgánicas, en especial en hipoxemias asintomáticas. En pacientes que requirieron manejo avanzado de la vía aérea, el uso de inhibidores de la bomba de protones como profilaxis se asoció a una respuesta de rebote en la producción de ácido y reflujo gastroesofágico posterior al alta.

Otro estudio realizado en EUA en septiembre de 2021 realizó seguimientos por telemedicina a 285 pacientes que cursaron con infección activa por COVID-19. Se excluyó a pacientes con síndrome de intestino irritable preexistente; 113 pacientes encuestados reportaron dolor abdominal con alteración intestinal en el momento de la encuesta, un porcentaje mucho mayor a los estudios previos como el de Weng. A su vez, los pacientes reportaron cambios relacionados con la defecación, en la frecuencia de las deposiciones o en la forma de las heces. De este estudio resalta también que, de entre todos los encuestados, 123 informaron haber tomado un nuevo medicamento para un nuevo síntoma gastrointestinal después del diagnóstico de COVID-19.<sup>23</sup> Como podemos observar, el conocimiento sobre las secuelas, en especial en el sistema digestivo, ha ido progresando de manera significativa desde finales de 2021. Hoy en día, sabemos que los síntomas gastrointestinales fueron comunes después de la infección activa. Los síntomas gastrointestinales pueden persistir o desarrollarse después de COVID-19 y el impacto GI a largo plazo merece un estudio adicional. Los servicios de salud deberán implementar herramientas para considerar a este grupo de pacientes, evitando la sobresaturación de los centros médicos entre pacientes con infección aguda y crónicas con secuelas.

## ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

La respuesta inmune innata es la responsable de reconocer el coronavirus y liberar una variedad de mediadores de inflamación y citocinas, provocando el aumento local de neutrófilos en el área infectada. Las células dendríticas y los macrófagos cumplen la función de ser células presentadoras de antígenos, llevando los componentes virales a las células T para activar la inmunidad adaptativa, lo que lleva a la activación de las células T y la secreción de abundantes citocinas proinflamatorias. Los linfocitos T activados estimulan a los linfocitos B para que produzcan anticuerpos específicos del virus. Además, las células T activadas pueden liberar interferones (IFN) y activar las células NK (*Natural Killers*) para conferir un efecto antiviral.<sup>24</sup> En la enfermedad inflamatoria intestinal la barrera intestinal se encuentra dañada, lo que provoca un aumento de la permeabilidad y la adhesión de los microorganismos intestinales, la activación del sistema inmunitario de la mucosa y la producción de citocinas proinflamatorias. Posteriormente, las células T se diferencian en células Th1, que promueven la liberación de citoquinas proinflamatorias, como IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ , mientras que la inhibición de las células Th2 reduce la producción de citoquinas antiinflamatorias, incluidas IL-4 e IL-5, lo que hace más susceptible a la infección por SARS-CoV-2.

Las coinfecciones por otros virus se pueden presentar en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), en especial por virus, como el virus de Epstein-Barr (EBV) y el citomegalovirus (CMV).<sup>24</sup> El riesgo de infección o reactivación del EBV aumenta en pacientes con EII después de recibir terapia inmunosupresora durante un periodo prolongado. Sin embargo, la evidencia existente nos orienta hacia que los que padecen EII no tienen un mayor riesgo de desarrollar COVID-19. En pacientes

en remisión, los 5-aminosalicilatos no aumentan el riesgo de infección y deben continuar sin necesidad de suspenderlos o reducir la dosis, así como los medicamentos inmunomoduladores, entre ellas las tiopurinas y el metotrexato deben seguir sin modificar la dosis.<sup>25</sup>

## IMPACTO EN LA MICROBIOTA INTESTINAL

La relación entre el microbioma y las diferentes enfermedades, tanto agudas como crónicas, es uno de los temas de mayor investigación y adelantos científicos de la última década. La microbiota tiene el papel fundamental de educar, incentivar el desarrollo y potenciar el funcionamiento del sistema inmune. La evidencia epidemiológica actual establece que el impacto de la microbiota, tanto local como sistémico, es fuertemente influenciado por el llamado eje intestino-pulmón, una relación bidireccional entre las poblaciones de microorganismos del epitelio pulmonar y el gastrointestinal y que se puede ver modificado por el uso de antibióticos, enfermedades autoinmunes e infecciones de moderadas a severas. A su vez, un factor determinante de la importancia del eje pulmón-intestino es la producción de ácidos grasos de cadena corta, mediadores clave para el tono de la respuesta inmune y con alta influencia en la formación de células precursoras hematopoyéticas.<sup>26</sup>

Las alteraciones del microbioma intestinal, como disminución de la diversidad bacteriana, reducción del número de microorganismos protectores y translocación bacteriana, provocan un deterioro de la integridad epitelial intestinal, disminución de la secreción de moco, alteración de la síntesis y secreción de antimicrobianos e infección microbiana exógena. En la infección aguda por COVID-19, la exposición prolongada a los componentes virales sugiere una pérdida en la riqueza y diversidad del microbioma,

así como una subsecuente eliminación tardía del COVID-19. Siguiendo con lo anterior, se estima que las interacciones bidireccionales entre la mucosa respiratoria y la microbiota intestinal están involucradas en las respuestas inmunitarias sanas o patológicas al SARS-CoV-2. La disbiosis intestinal se asocia con una mayor mortalidad en otras infecciones respiratorias, debido a una inflamación exacerbada y a una disminución de los mecanismos reguladores o antiinflamatorios en los pulmones y en el intestino, lo que apunta a esta importante relación entre ambos compartimentos mucosos. Por lo tanto, dado que las membranas mucosas de los tractos respiratorio y gastrointestinal se ven afectadas, además de la disbiosis y la inflamación, es plausible suponer que las terapias complementarias basadas en la modulación del microbioma intestinal y el restablecimiento de las condiciones de eubiosis podrían ser un importante enfoque terapéutico para la limitación del daño por SARS-CoV-2. Diversos estudios sugieren la administración de probióticos como factor protector para evitar el desarrollo de secuelas gastrointestinales y coadyuvar en la regulación del sistema inmune durante las diferentes fases de la enfermedad.<sup>27,28,29</sup>

## REFERENCIAS

1. Siordia JA Jr . Epidemiology and clinical features of COVID-19: A review of current literature. *J Clin Virol*. 2020;Apr 10(127):104357).
2. Lupia T, Scabini S, Mornese Pinna S et al. 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) outbreak: A new challenge. *J Glob Antimicrob Resist* [Internet]. 2020;21:22–27.
3. Li LY, Wu W, Chen S, et al. Digestive system involvement of novel coronavirus infection: prevention and control infection from a gastroenterology perspective. [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *J Dig Dis*. 2020;10.1111/1751-2980.12862.
4. Jin Y, Yang H, Ji W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12(4):E372.
5. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the Digestive System. [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *J Gastroenterol Hepatol*. 2020;10.1111/jgh.15047.
6. Pan L, Mu M, Yang P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study. [published online ahead of print, 2020 Apr 14]. *Am J Gastroenterol*. 2020;115:10.14309/ajg.0000000000000620.
7. Li J, Fan J-G. Characteristics and Mechanism of Liver Injury in 2019 Coronavirus Disease. *J Clin Transl Hepatol*. 2020;8(1):13–17.
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. [published online ahead of print, 2020 Feb 28]. *N Engl J Med*. 2020;NEJMoa2002032.
9. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *JAMA*. 2020;e201585.
10. Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. [published online ahead of print, 2020 Feb 24] [published correction appears in *Lancet Respir Med*. 2020 Apr;8(4):e26]. *Lancet Respir Med*. 2020; doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5
11. Zhang C, Shi L, Wang FS. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2020;5(5):428–430.
12. Hamming I, Timens W, Bultuis ML, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–637.
13. Ng SC, Tilg H. COVID-19 and the gastrointestinal tract: more than meets the eye. [published online ahead of print, 2020 Apr 9]. *Gut*. 2020;gutjnl-2020-321195.
14. Redd WD, Zhou JC, Hathorn KE, et al. Prevalence and Characteristics of Gastrointestinal Symptoms in Patients with SARS-CoV-2 Infection in the United States: A Multicenter Cohort Study. [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Gastroenterology*. 2020;S0016-5085(20)30564-3.
15. D'Amico F, Baumgart DC, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Diarrhea during COVID-19 infection: pathogenesis, epidemiology, prevention and management. [published online ahead of print, 2020 Apr 8]. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;S1542-3565(20)30481-X.
16. De-Madaria E, Siau K, Cárdenas-Jaén K. Increased amylase and lipase in patients with COVID-19 pneumonia: don't blame the pancreas just yet! [published online ahead of print, 2020 Apr 21]. *Gastroenterology*. 2020;S0016-5085(20)30561
17. Remes-Troche JM, Ramos-de-la-Medina A, Manriquez-Reyes M, Martínez-Pérez-Maldonado L, Lara EL, Solís-González MA. Initial Gastrointestinal Manifestations in Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection in 112 Patients From Veracruz in Southeastern Mexico. *Gastroenterology*. 2020 Sep;159(3):1179-1181.
18. Yusuf, Fauzi et al. "Global prevalence of prolonged gastrointestinal symptoms in COVID-19 survivors and potential pathogenesis: A systematic review and meta-analysis." *F1000Research* vol. 10 301. 19 Apr. 2021, doi:10.12688/f1000research.52216.1
19. 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 Aug 11;324(6):603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129; PMCID: PMC7349096.

20. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., Files D.C., Gibbs K.W., Erickson H.L., Steingrub J.S., Smithline H.A., IVY Network Investigators. CDC COVID-19 Response Team. IVY Network Investigators Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020;69:993-998.
21. Huang C Huang L Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397: 220-232
22. Weng, J., Li, Y., Li, J., Shen, L., Zhu, L., Liang, Y., ... Lan, P. (2021). Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 6(5), 344-346. doi:10.1016/s2468-1253(21)00076-5
23. Blackett, John W et al. "Prevalence and risk factors for gastrointestinal symptoms after recovery from COVID-19." *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, e14251. 1 Sep. 2021, doi:10.1111/nmo.1425
24. Yang, Chunxiu, and Shu-Yuan Xiao. "COVID-19 and inflammatory bowel disease: A pathophysiological assessment." *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie* vol. 135 (2021): 111233. doi:10.1016/j.biopha.2021.111233
25. de León-Rendón JL, Hurtado-Salazar C, Yamamoto-Furusho JK. Aspects of inflammatory bowel disease during the COVID-19 pandemic and general considerations. *Rev Gastroenterol Mex (Engl Ed)*. 2020 Jul-Sep;85(3):295-302. English, Spanish. doi: 10.1016/j.rgm.2020.05.001. Epub 2020 May 23. PMID: 32536480; PMCID: PMC7245301.
26. Dang AT, Marsland BJ. Microbes, metabolites, and the gut-lung axis. *Mucosal Immunol.* 2019 Jul;12(4):843-850. doi: 10.1038/s41385-019-0160-6. Epub 2019 Apr 11. PMID: 30976087.
27. De Oliveira GLV, Oliveira CNS, Pinzan CF, de Salis LVV, Cardoso CRB. Microbiota Modulation of the Gut-Lung Axis in COVID-19. *Front Immunol.* 2021 Feb 24;12:635471. doi: 10.3389/fimmu.2021.635471. PMID: 33717181; PMCID: PMC7945592.
28. Rajput S, Paliwal D, Naithani M, Kothari A, Meena K, Rana S. COVID-19 and Gut Microbiota: A Potential Connection. *Indian J Clin Biochem.* 2021 Jan 21;36(3):1-12. doi: 10.1007/s12291-020-00948-9. Epub ahead of print. PMID: 33495676; PMCID: PMC7818076
29. Yeoh YK, Zuo T, Lui GC, Zhang F, Liu Q, Li AY, Chung AC, Cheung CP, Tso EY, Fung KS, Chan V, Ling L, Jonynt G, Hui DS, Chow KM, Ng SSS, Li TC, Ng RW, Yip TC, Wong GL, Chan FK, Wong CK, Chan PK, Ng SC. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021 Apr;70(4):698-706. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323020. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33431578; PMCID: PMC7804842.



## Pancreatitis en el paciente

Eduardo Ferat Osorio, Elda Victoria Rodríguez Negrete



### INTRODUCCIÓN

La pandemia por coronavirus 2019 (COVID-19) ha afectado a más de 54 millones de personas y ha causado más de 1.3 millones de muertes en todo el mundo en 2020.

La infección por SARS-CoV-2 que genera COVID-19 y que el mundo ha vivido hasta nuestros días, ha mostrado tener mucho más impacto que lo esperado, no solo en el ámbito biológico, sino también en el económico y social. Existen cuatro cepas de coronavirus que causan enfermedades en humanos (HKU1, NL63, 229E y OC43). Los coronavirus son virus de ARN que se dividen en cuatro géneros; se sabe que los alfa-coronavirus y los beta-coronavirus infectan a los humanos.

Este capítulo abordará en tres segmentos las generalidades de la enfermedad por COVID-19 y la inflamación pancreática, y la segunda parte el COVID-19 largo y la afección pancreática. Es pertinente decir que no existe necesariamente pancreatitis aguda en este nuevo estadio de la enfermedad, por lo que se omite hablar de proceso agudo pancreático, al no ser la regla.

### COVID-19 E INFLAMACIÓN PANCREÁTICA

Además de detectarse en el tracto respiratorio, el SARS-CoV-2 puede detectarse en la orina, la saliva y en el tracto gastrointestinal. La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) está altamente expresada y una de sus funciones es la de controlar la inflamación intestinal y la diarrea, pero también se ha reconocido que puede ser corresponsable de la afectación gastrointestinal y hepática.

Las manifestaciones gastrointestinales van de 11 a 60%, mayoritariamente leves y autolimitadas, caracterizadas principalmente por anorexia (40 a 50%), diarrea (3 a 50%), náusea (1 a 30%), vómito (3 a 15%) y dolor abdominal (2 a 6%). La prevalencia estimada de síntomas digestivos es del 15% y 19% que han desarrollado lesión hepática. Aproximadamente 10% de los pacientes positivos a COVID-19 pueden presentarse sólo con síntomas gastrointestinales.

Estudios de autopsias en pacientes previamente infectados identificaron áreas de pancreatitis focal y necrosis pancreática y/o peripancreática, así como calcificaciones, pero sólo 2/3 de estos pacientes mostraron síntomas sugestivos de pancreatitis aguda. La infección requiere la entrada del virus en la célula huésped y lo lleva a cabo por medio de ACE 2, que ha sido identificada como receptor celular; y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2) facilita la entrada viral en la superficie de la membrana plasmática; la coexpresión de ambos, ACE2 y TMPRSS2, es fundamental para el éxito de la infección. Como en las vías respiratorias, en el tracto gastrointestinal SARS-CoV-2 entra a las células a través del receptor ACE2 y la variante ómicron presenta alternativas como la formación de endosomas.

La ACE2 se expresa en el páncreas, principalmente en islotes y capilares del tejido exocrino y algunas células ductales, mientras

que TMPRSS2 está expresada principalmente en las células ductales. Sin embargo, ACE2 y TMPRSS2 rara vez se coexpresan en los conductos pancreáticos. Las células beta del páncreas no coexpresan ACE2 y TMPRSS2, por lo que varios autores han cuestionado los efectos citotóxicos directos de SARS-CoV-2 sobre las células beta. Aún se desconoce si SARS-CoV-2 afecta directamente o indirectamente la función de las células beta. Se ha reportado que la infección de células ductales pancreáticas a través del duodeno es una posibilidad, ya que la expresión de ACE2 en estas células facilita el camino hacia las células acinares e islotes. Los cambios en el metabolismo de la glucosa asociados a COVID-19 y la diabetes parecen ser multifactoriales, como resultado de la inflamación sistémica y los cambios metabólicos en otros órganos, incluidos el hígado, los músculos y el tejido adiposo, y no son exclusivamente el resultado del daño pancreático.

El daño pancreático puede dar lugar a una fuga intersticial de lipasa pancreática y, en consecuencia, a la lipólisis del tejido graso que aumenta los niveles de ácidos grasos insaturados, que a su vez causan lesión mitocondrial, producción y liberación excesivas de mediadores proinflamatorios. También el estado trombotogénico de COVID-19 puede contribuir a la hipoperfusión e isquemia del páncreas, otra etiología establecida de pancreatitis aguda.

La relación que guarda la infección por SARS-CoV-2 con la pancreatitis aguda no se encuentra clara hasta ahora. La incidencia de pancreatitis aguda en una revisión de una cohorte de 11 883 pacientes fue de 0.27%, de los que la etiología idiopática representó 69%. Este dato contrasta con los resultados del estudio COVIDPAN, en el que se compararon pacientes con pancreatitis aguda COVID-19 positivos y pacientes con pancreatitis aguda COVID-19 negativo; los hallazgos fueron que la pancreatitis idiopática fue más frecuente en el grupo de pacientes positivos. Existen condiciones confusas

en el proceso diagnóstico de la pancreatitis en los casos de pacientes, por lo que la interpretación de los resultados deberá hacerse con precaución. Finalmente, no se tiene claridad de la incidencia de pancreatitis aguda durante la pandemia.

Las alteraciones pancreáticas asociadas a infecciones virales por coronavirus se conocen desde la pandemia previa por SARS en 2002. La similitud de 70% de la secuencia entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 y el hecho de que compartan receptor, facilita el entendimiento de las complicaciones pancreáticas asociadas a SARS y ahora a COVID-19.

Los pacientes muestran niveles incrementados de angiotensina II y menos actividad de ACE2, situación que, desde el punto de vista intestinal, favorece la exacerbación de la hiperglicemia y el incremento de la presión arterial en pacientes con diabetes. La ACE2 es una metalocarboxipeptidasa unida a la membrana celular que produce Ang-1-9 y Ang-1-7. Constituye parte del sistema renina-angiotensina (SRA) con efectos protectores y contrarreguladores de las acciones de la enzima ACE. Se sabe que el SRA está involucrado en la secreción de insulina, flujo vascular y supervivencia celular dentro de la fisiología pancreática. En modelos experimentales, el tratamiento con Ang-1-7 en la línea celular INS-1, restaura la capacidad secretora de insulina y reduce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), luego de la exposición con peróxido de hidrógeno. Ang-1-7 también es capaz de atenuar el daño pancreático por apoptosis, incrementa la vascularidad pancreática y previene la disfunción pancreática; de ahí que ACE2, en contraposición con lo que se ha reportado y se comenta al inicio de este párrafo, es importante en la función pancreática, así como en la homeostasis de la glucosa. En este sentido, los resultados aparentemente contradictorios pueden provenir de múltiples variables en el procesamiento de las

muestras y el tipo de anticuerpos utilizados para su análisis, entre otras razones.

En general, los diabéticos tienen mayor proclividad a las infecciones porque exhiben menor capacidad de aclaramiento viral por reducción de la quimiotaxis de neutrófilos y células con funciones fagocíticas. La presencia de SARS-CoV-2 tras la unión a ACE2 reduce la expresión de este receptor e incrementa los niveles de Ang-II, lo que favorece un estado profibrótico y proinflamatorio, además de existir compromiso del estado circulatorio. De tal forma que algunos estudios han sugerido la posibilidad de que, una vez en el organismo, SARS-CoV-2 puede unirse con la fracción soluble de ACE2 y favorecer la reducción de su expresión. En este caso, en los pacientes diabéticos se podría exacerbar la capacidad deletérea del SRA a través de la Ang-II, produciendo daño pulmonar, de médula ósea y gastrointestinal. Las evidencias *in vitro* y en modelos animales muestran que la alteración en la expresión de ACE2 favorecen el daño pulmonar, cardíaco y renal, lo que en clínica podría explicar las afecciones que en COVID-19 se encuentran en forma aguda y quizá en el largo COVID-19 o post-COVID-19.

La presencia de ACE2 en páncreas, específicamente en los islotes, pudiera favorecer el daño pancreático como consecuencia de una infección por virus del tipo de SARS-CoV, manifestado, entre otras cosas, hiperglicemia; estos niveles elevados en plasma son predictores independientes para la morbilidad y la mortalidad en pacientes con SARS. En el caso de COVID-19, de acuerdo con la base de datos GTE<sub>x</sub>, se han detectado transcritos de RNA de ACE2 en mayor cantidad en páncreas que en pulmón. Además, a través del análisis de secuenciación de ARN de células únicas, se observó en células pancreáticas que la distribución de la expresión de ACE2 fue tanto en glándulas exocrinas como en los islotes, concretamente en células  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\delta$ . Estos hallazgos recientes podrían explicar

la posibilidad de daño pancreático en los casos de COVID-19. En teoría, el daño de células  $\beta$  puede ser consecuencia de la muerte celular o de la autorreactividad de los linfocitos T generados por el virus.

Por lo anterior, la asociación entre COVID-19 y diabetes parte de la posibilidad de la infección de SARS-CoV-2 a las células de los islotes pancreáticos, particularmente a las células  $\beta$ . La entrada del virus a las células  $\beta$  no solo es a través de ACE2, también es a través de TMPRSS2 (*Transmembrane serine protease 2*), NRP1 (*Neuropilin 1*) y TFRC (*Transferrin receptor*). Las células  $\beta$  contienen los componentes necesarios para la entrada del virus y el incremento en la expresión de NRP1 y TFRC explican el tropismo del virus por las células  $\beta$ . Esta infección puede inducir disfunción pancreática que lleve a la hiperglicemia y al desarrollo de diabetes. La disfunción pancreática se refiere en este caso a la apoptosis de células  $\beta$  (a través de las cinasas PAK, GSK3beta y JNK1) y a la disminución del contenido de insulina y de la capacidad de secreción de esta, estimulada por glucosa evaluado a través de un estudio funcional en células  $\beta$  de células infectadas por SARS-CoV-2.

Las observaciones epidemiológicas y clínicas han mostrado que la gente con diabetes y que adquiere COVID-19 presentan mayor riesgo de desarrollar una forma severa de la enfermedad que puede llevar a la muerte. Un porcentaje de pacientes muestran hiperglicemia durante la enfermedad, incluso en seguimiento a largo plazo se ha observado persistencia de la hiperglicemia en pacientes que se han seguido hasta seis meses después de la infección aguda. Un hecho interesante que podría estar asociado a este fenómeno es un secretoma alterado en suero de sujetos que padecieron COVID-19 y que se recuperaron, esto es, un estado post-COVID, a expensas de mediadores inflamatorios del tipo de citocinas pro y antiinflamatorias. Se han observado valores de

mediadores inflamatorios fueron similares a los presentados durante la infección aguda. Otras condiciones asociadas a la morbimortalidad son la hipertensión, las enfermedades cardiovasculares y la obesidad con IMC >40 kg/m<sup>2</sup>. Tomando en cuenta que estas entidades nosológicas se presentan en personas con diabetes, es complejo saber qué tanto es la diabetes un factor de mal pronóstico en personas con COVID-19. Se sabe que entre 12 y 16% de las personas con infecciones graves tienen diabetes, sin embargo, la incidencia de COVID-19 no es mayor en los diabéticos.

Entre 8 y 17% de pacientes presentan incremento en los niveles séricos de amilasa y lipasa, sin embargo, esta elevación no hace el diagnóstico de pancreatitis aguda. Es más habitual que exista elevación de enzimas pancreáticas por daño pancreático asociado a las alteraciones del flujo vascular, como el que se presenta en los casos de hipotensión, sepsis, daño isquémico hepático y la falla renal, pero no necesariamente como manifestación de pancreatitis. La pancreatitis aguda en los casos de COVID-19 generalmente es de forma leve y el pronóstico tiene que ver más con la presencia de la neumonía generada por SARS-CoV-2. En su forma severa podrían estar asociados a daño directo del virus a las células acinares, sin embargo, también por daño indirecto a través de la respuesta inflamatoria que la infección viral genera por la liberación de mediadores inflamatorios y el daño multiorgánico que puede afectar el tejido pancreático y al daño generado de forma local por vasculitis y la microangiopatía trombótica que la infección produce. Hasta el momento, la asociación directa de pancreatitis por SARS-CoV-2 no está del todo clara ya que faltan estudios por clarificar esto.

La fisiopatología del daño pancreático en el caso de la infección por SARS-CoV-2 no se conoce del todo; parece que tiene que ver con isquemia pancreática, una condición que puede ser facilitada por un fenómeno de endotelitis

difusa que el virus produce. Uno de los primeros reportes de autopsias (10 casos) demostró que los hallazgos más consistentes fueron: daño alveolar difuso, trombosis, hemofagocitosis y depleción de células inmunes. La pancreatitis se observó en dos sujetos, uno con hallazgos de necrosis y hemorragia, paciente de 22 años de edad y asociado a mucormicosis; en el otro sujeto de 97 años se encontraron cambios microscópicos en el páncreas pero sin daño macroscópico en el órgano. La conclusión es que no se podría determinar si la pancreatitis estaba relacionada con la infección por SARS-CoV-2 o bien a otras causas.

## COVID-19 Y AFECCIÓN PANCRÉÁTICA

La investigación clínica de pacientes con COVID-19 se ha dirigido preponderantemente hacia la infección aguda, tanto en pacientes ambulatorios como en los ingresados a hospitales; sin embargo, existe un grupo que padeció la infección y que se calcula ronda 10% de las personas que padecieron COVID-19 y que tienen síntomas persistentes más allá de las cuatro semanas luego de la infección aguda (conocida como fase postaguda), lo que hoy se conoce como *Long-COVID* o síndrome post-COVID, COVID largo, entre otros nombres. En este se pueden distinguir aquellos que tienen persistencia de sintomatología entre las 4 y 12 semanas (COVID persistente, OSC, *ongoing symptomatic COVID-19*) y el síndrome post-COVID, más allá de las 12 semanas. La definición definitiva de esta “nueva entidad” está lejos de concretarse. En este grupo se encuentran también personas que tienen bajo riesgo (jóvenes sin comorbilidades).

El porcentaje de individuos con COVID persistente tiene un rango entre 14 a 87% con una media de 59%; para el síndrome post-COVID, el rango va de 18 a 89% con prevalencia de 62%. Los síntomas más frecuentemente

encontrados son fatiga (98%), disnea (88%), mialgias (87%), cefalea (83%) y 99% de los individuos presentan más de cuatro síntomas. Otros síntomas también se reportan en el COVID persistente: trastornos del sueño (rango de 10 a 69%), tos, artralgias, dolor torácico, fiebre, cefalea, pérdida de peso, entre otros. En el síndrome post-COVID los síntomas son fatiga persistente, disnea, mialgia, trastornos del sueño, pérdida de cabello, etc. Dentro de los síntomas gastrointestinales por COVID persistente se encuentran la pérdida de peso (13%), diarrea (8%), anorexia (5%) y náusea (2%). Mención aparte, por su frecuencia, están los síntomas cognitivos, cambios en el humor y ansiedad, que también se han visto con relativa frecuencia.

En un estudio que incluyó a 201 individuos evaluados por la presencia de síntomas (síndrome post-COVID) y a través de resonancia magnética, se encontró que la alteración orgánica más frecuente fue la cardíaca, en 28% (miocarditis 19% y disfunción sistólica 9%); pulmonar en 11% (reducción de la capacidad vital), renal en 4%, hepática en 28% (inflamación, grasa ectópica y hepatomegalia), y la pancreática con alteración en 53% de los casos (15% inflamación y 38% grasa ectópica). En los casos de afección pancreática, los síntomas que más frecuente se encontraron fueron diarrea, fiebre, cefalea y disnea; a pesar de ello, no se encontraron alteraciones en las enzimas pancreáticas. Ahora bien, se menciona que existen asociaciones y no causalidades, ya que no había posibilidad de descartar hallazgos incidentales como se pueden presentar en sujetos asintomáticos; sin embargo, el estudio se realizó con sujetos sanos pareados por edad.

Como se comentó, la afección pancreática por virus SARS-CoV-2 se asocia con la generación de endotelitis, microtrombosis y fibrosis pancreática, que favorece el desarrollo de hiperglicemia y a largo plazo puede generar disfunción pancreática exócrina crónica y la aparición

de diabetes, que podría considerarse como una secuela de COVID-19. Se ha reportado la existencia de resistencia persistente a la insulina en pacientes que se recuperan de dicha infección; lo que sugiere un estado de hiperestimulación de células  $\beta$  con función deficiente que puede favorecer el agotamiento de este tipo celular. Estos hallazgos hablan de un descontrol glucometabólico en pacientes “recuperados” de la infección por SARS-CoV-2.

Hasta el momento, las evidencias para establecer la causalidad definitiva entre la infección y pancreatitis, así como COVID-19 e insuficiencia pancreática, no son concluyentes, por lo que existe la necesidad de continuar con el estudio de los mecanismos moleculares, análisis genéticos y seguimiento a largo plazo para determinar la susceptibilidad del páncreas ante la infección. Asimismo, tampoco existe claridad entre la incidencia de ambos tipos de diabetes (tipo 1 y T2D) con el proceso infeccioso.

## LECTURAS RECOMENDADAS

1. de-Madaria E, Capurso G. COVID-19 and acute pancreatitis: examining the causality. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2021;18(1):3-4.
2. Kariyawasam JC, Jayarajah U, Riza R, Abeyururiya V, Senviratne SL. Gastrointestinal manifestations in COVID-19. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2021;115(12):1362-88.
3. Nayar M, Varghese C, Kanwar A, Siriwardena AK, Haque AR, Awan A, et al. SARS-CoV-2 infection is associated with an increased risk of idiopathic acute pancreatitis but not pancreatic exocrine insufficiency or diabetes: long-term results of the COVIDPAN study. *Gut.* 2021.
4. El-Huneidi W, Hamad M, Taneera J. Expression of SARS-CoV-2 receptor “ACE2” in human pancreatic beta cells: to be or not to be! *Islets.* 2021;13(5-6):106-14.
5. Obukhov AG, Stevens BR, Prasad R, Li Calzi S, Boulton ME, Raizada MK, et al. SARS-CoV-2 Infections and ACE2: Clinical Outcomes Linked With Increased Morbidity and Mortality in Individuals With Diabetes. *Diabetes.* 2020;69(9):1875-86.
6. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol.* 2010;47(3):193-9.
7. Liu F, Long X, Zhang B, Zhang W, Chen X, Zhang Z. ACE2 Expression in Pancreas May Cause Pancreatic Damage After SARS-CoV-2 Infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(9):2128-30 e2.
8. Wu CT, Lidsky PV, Xiao Y, Lee IT, Cheng R, Nakayama T, et al. SARS-CoV-2 infects human pancreatic

- beta cells and elicits beta cell impairment. *Cell Metab.* 2021;33(8):1565-76 e5.
9. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, Loretti C, Rossi A, Pastore I, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab.* 2021;3(6):774-85.
  10. Bruno G, Fabrizio C, Santoro CR, Buccoliero GB. Pancreatic injury in the course of coronavirus disease 2019: A not-so-rare occurrence. *J Med Virol.* 2021;93(1):74-5.
  11. Bacaksiz F, Ebik B, Ekin N, Kilic J. Pancreatic damage in COVID-19: Why? How? *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14692.
  12. Jablonska B, Olakowski M, Mrowiec S. Association between acute pancreatitis and COVID-19 infection: What do we know? *World J Gastrointest Surg.* 2021;13(6):548-62.
  13. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *Lancet Microbe.* 2020;1(6):e245-e53.
  14. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuno R. A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome. *J Clin Med.* 2021;10(24).
  15. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open.* 2021;11(3):e048391.

## El hígado

David Kershenobich, Enrique Wolpert Barraza



### INTRODUCCIÓN

El COVID-19, enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, ahora se reconoce como una enfermedad multiorgánica con un amplio espectro de manifestaciones. De manera similar a los síndromes virales postagudos descritos en sobrevivientes de otras epidemias virulentas de coronavirus, hay crecientes informes de efectos persistentes y prolongados después de COVID-19 agudo.<sup>1</sup>

Se define COVID-19 postagudo como la presencia de síntomas persistentes y/o complicaciones tardías o a largo plazo de la infección más allá de las 4 semanas posteriores al inicio de los síntomas. Según la literatura, se divide en dos categorías: COVID-19 subagudo o sintomático en curso, que incluye síntomas y anomalías presentes de 4 a 12 semanas después del COVID-19 agudo; y síndrome crónico o post-COVID-19, que incluye síntomas y anomalías que persisten o se presentan más allá de las 12 semanas del inicio del COVID-19 agudo y no atribuibles a diagnósticos alternativos.<sup>2</sup>

Este síndrome afecta a los sobrevivientes de COVID-19 en todos los niveles de gravedad de la enfermedad, incluso a adultos más jóvenes, niños y quienes no requirieron de hospitalización. Los síntomas más comunes reportados en muchos estudios son fatiga y disnea que duran meses después de COVID-19 agudo. El tipo prolongado puede ser impulsada por daño tisular a largo plazo (por ejemplo, pulmón, cerebro, corazón e hígado y vías biliares) e inflamación patológica (por ejemplo, por persistencia viral, desregulación inmune y autoinmunidad).

El SARS-CoV-2 pertenece a la familia de beta coronavirus, que ingresa a las células a través del receptor ACE2. De hecho, se han identificado células ACE2 positivas en hepatocitos, conductos biliares y células endoteliales que convierten el hígado en un objetivo potencial para la infección por SARS-CoV-2 además de que estas células tienen un papel importante en los mecanismos de defensa inmune. Se ha demostrado que el COVID-19 provoca una respuesta inmune de dos fases; en la fase inicial (asintomática, preincubación). La respuesta inmune adaptativa juega un papel crítico en su intento de matar las células epiteliales infectadas y, por lo tanto, a prevenir la replicación viral. La segunda fase apunta a un fracaso de la inmunidad adaptativa para eliminar el virus; en consecuencia, el SARS-CoV-2 se propaga. La patología de la enfermedad COVID-19 está relacionada con la respuesta hiperinflamatoria del cuerpo, caracterizada por niveles patológicos de citoquinas. El término "síndrome de tormenta de citoquinas" es quizá una de las características críticas de la gravedad de la enfermedad COVID-19.

Si bien en la mayoría de los casos las alteraciones hepáticas se resuelven, se ha demostrado que en ocasiones la asociación entre las enfermedades hepáticas previas y COVID-19 pueden contribuir a peores resultados clínicos y deben tomarse en cuenta durante la atención de esta infección. Incluso se ha descrito que la elevación de aminotransferasas, plaquetopenia e hipoalbuminemia, activación de la coagulación y fibrinólisis se asocian a una mayor mortalidad.

Los mecanismos fisiopatológicos predominantes del COVID-19 aguda incluyen los siguientes: toxicidad viral directa; daño endotelial y lesión microvascular; desregulación del sistema inmunológico y estimulación de un estado hiperinflamatorio; hipercoagulabilidad con trombosis *in situ* y macrotrombosis resultantes; y la mala adaptación de la vía de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).<sup>3,4</sup>

Los mecanismos potenciales que contribuyen a la fisiopatología del COVID-19 postagudo incluyen: cambios fisiopatológicos específicos del virus; aberraciones inmunológicas y daño inflamatorio en respuesta a la infección aguda; y secuelas esperadas de la enfermedad postcrítica.

## SECUELAS HEPÁTICAS

Las anomalías de las pruebas de función hepática son una manifestación frecuente de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), pero generalmente son transitorias y se resuelven con la resolución de la enfermedad. Se ha reportado una afectación del hígado en aproximadamente 60% de los casos y el riesgo de disfunción hepática parece aumentar en la edad avanzada. Las anomalías hepáticas se reportan entre 14.8 a 53% al ingreso y del 58 al 78% durante la hospitalización, manifestándose como patrón hepatocelular (solo el 3% con patrón ductular o mixto).

Casi una tercera parte de los pacientes tenían una función hepática anormal persistente desde el ingreso hasta el último seguimiento.<sup>5</sup> Por lo anterior, es necesario realizar un seguimiento regular de las pruebas de función hepática en todos los pacientes con COVID-19. Las pruebas serológicas para la hepatitis B y C y la investigación de otras causas de enfermedad hepática se deben de tener en cuenta según la epidemiología local. La evolución de los pacientes con alteración en la función hepática es en su mayoría satisfactoria. Las alteraciones de las enzimas hepáticas son generalmente transitorias.

La progresión de COVID-19 se asocia con sexo masculino, edad >60 años, IMC más alto, comorbilidad subyacente e hígado graso no

alcohólico (NAFLD). El riesgo de presentación grave de COVID-19 aumenta por la coexistencia de obesidad y NAFLD, lo que apunta a un papel específico y adicional para los mecanismos patogénicos involucrados en el inicio y la progresión de NAFLD. Este padecimiento también se ha relacionado previamente con un mayor riesgo de infecciones bacterianas recurrentes y con un aumento de la mortalidad por todas las causas a los 30 días en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Los pacientes con NAFLD muestran un riesgo diferente, ya que están expuestos a un riesgo metabólico significativo.<sup>5,6</sup>

## FISIOPATOLOGÍA

Las personas más vulnerables a la infección por COVID-19 padecen con frecuencia de enfermedades preexistentes que incluyen hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedad pulmonar crónica (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfisema), cáncer e inflamación. Varias de estas condiciones, solas o en combinación, predisponen o están asociadas con cambios metabólicos del hígado, a saber, NAFLD. Aunque existe la esperanza de terapias más específicas en la infección por COVID-19, incluidas las vacunas, un enfoque racional contra futuros brotes debe incluir medidas preventivas, como cambios en el estilo de vida para disminuir la

carga de los trastornos metabólicos crónicos, la adiposidad y el estado proinflamatorio asociado, preservando al mismo tiempo una respuesta inmune. Esta conclusión está respaldada por las relaciones emergentes entre los resultados de COVID-19 y las anomalías metabólicas frecuentes que coexisten con NAFLD.

La diabetes *mellitus*, por ejemplo, se ha descrito como un riesgo adicional para la progresión de COVID-19, probablemente también debido a la presencia de una condición de “grasa excesiva” inflamación crónica de baja calidad, resistencia a la insulina, obesidad y una disregulación de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).<sup>6,7</sup> Cabe destacar que la ACE2 también se expresa en el páncreas endocrino. Por lo tanto, COVID-19 podría facilitar un estado de resistencia a la insulina y alteración de la secreción de insulina.

Independientemente de la diabetes, la presencia de una condición de “grasa excesiva” se ha desarrollado como una pandemia en todo el mundo y resulta en sobrepeso, obesidad e incluso sujetos de peso normal con exceso de grasa que involucra al hígado también en términos de esteatosis. Varias anomalías pueden agruparse junto con el exceso de grasa, es decir, el sobrepeso, la obesidad, la inflamación “metabólica” crónica y la resistencia a la insulina, lo que eventualmente configura el síndrome metabólico. El exceso de grasa corporal puede afectar la inmunidad, como lo confirma la mayor incidencia de enfermedades autoinmunes e inmunes en estos pacientes. Otras enfermedades, como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema, el cáncer, pueden asociarse también con la condición de grasa excesiva.<sup>7</sup>

## MECANISMOS DE DAÑO HEPÁTICO

Entre los mecanismos que pueden favorecer la presencia de daño post-COVID-19 destacan los siguientes:<sup>6,7</sup>

a) *Daño viral citopático directo*. El SARS-CoV-2 en la luz intestinal podría translocarse al hígado a través del flujo portal e inducir un daño directo debido a la activación de la replicación viral en células hepáticas a través de receptores ACE2. Este efecto no está necesariamente relacionado con el aumento de la absorción hepática de SARS-CoV-2, ya que NAFLD asociado a disfunción metabólica por hígado graso (MAFLD) no necesariamente se acompaña de cambios en la expresión de los genes hepáticos implicados en la infección. Por lo tanto, es posible un papel para las poblaciones de inmunidad innata hepática en el aumento de la probabilidad de infecciones sintomáticas por COVID-19

b) *Hipoxia hepatocelular*. En enfermedades hepáticas crónicas en pacientes con COVID-19 podría conducir a una mayor expresión de los receptores ACE2 y factores de transcripción inducibles por hipoxia. Tales cambios podrían agravar aún más las enfermedades metabólicas, como la NAFLD, agravando su progresión.

La lesión hepática mediada por ACE2 podría ser principalmente secundaria a la localización de estos receptores en las células endoteliales y la progresión de NAFLD podría incluir la producción exagerada de derivados de especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico, vías inflamatorias que conducen a la disfunción celular, particularmente células de Kupffer, a través de la supresión de la  $\beta$ -oxidación de ácidos grasos y la inducción de lipogénesis en el hígado a través de receptores activados por proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR  $\alpha$ ). Esta hipótesis está parcialmente respaldada por la histología hepática de pacientes fallecidos debido a COVID-19 grave, en la que informan esteatosis microvesicular moderada y actividad lobulillar y portal leve, posiblemente debido a un efecto directo de la infección por SARS-CoV-2 o a una lesión hepática inducida por fármacos (DILI).

c) *Inmunidad innata sistémica y hepática desregulada.* Los receptores ACE2 en enterocitos pueden predisponer a la translocación viral al hígado con potenciales para la circulación viral a través del sistema reticular. La actividad celular inmune innata en el hígado se activaría con inflamación y cambios debido a la producción de citoquinas.

El SARS-CoV-2 tiene el potencial de alterar el microbioma intestinal, incluido el enriquecimiento de organismos infecciosos oportunistas y el agotamiento de comensales. La capacidad de la microbiota intestinal para alterar el curso de las infecciones respiratorias (eje intestino-pulmón) se ha reconocido previamente en la gripe y otras infecciones. En COVID-19, el *Faecalibacterium prausnitzii*, un anaerobio productor de butirato típicamente asociado con la buena salud, se ha correlacionado inversamente con la gravedad de la enfermedad.<sup>8</sup>

Los pacientes con infección grave por COVID-19 muestran una elevación de los biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la ferritina sérica, la replicación viral de LDH en células hepáticas a través de los receptores ACE2, el dímero D, la interleucina (IL-6, IL-2). La IL-6, en particular, aparece como un factor clave en el inicio y la progresión de la “tormenta de citoquinas” descrita en pacientes con COVID-19 y se han reportado niveles aumentados de IL-6 en sujetos con NAFLD. La IL-6 juega un papel importante en la “tormenta de citoquinas” de los pacientes. Este aumento de IL-6 podría representar un marcador o mediador de aterosclerosis relacionada y comorbilidades que a menudo se encuentran en pacientes. La citoquina quimiotáctica de monocitos (MCP-1) a menudo aumenta en pacientes y actúa como un estímulo adicional para la esteatohepatitis. Una respuesta inmune defectuosa (principalmente de linfocitos T y macrófagos) con adiposidad subyacente, comprometerá el sistema inmunológico para aumentar el riesgo de infecciones y enfermedades respiratorias crónicas.

d) *Lesión hepática inducida por fármacos (DILI).* Las guías clínicas iniciales recomendaron agentes antivirales para COVID-19 y algunos de ellos, incluidos lopinavir/ritonavir, remdesivir, cloroquina, tocilizumab, medicina tradicional china, son potencialmente hepatotóxicos en algunos pacientes (algunos ya se ha demostrado posteriormente que son ineficaces). La presencia de anomalías metabólicas subyacentes y NAFLD podría facilitar DILI. Se debe prestar atención a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes, especialmente teniendo en cuenta el uso fuera de etiqueta (*off label*) de medicamentos en regímenes profilácticos y terapéuticos aplicados a gran escala. Se sugiere que la lesión hepática grave en pacientes debe informarse en comités de farmacovigilancia y los médicos deben prestar atención a cualquier elevación anormal considerable de las pruebas hepáticas, ya que puede demostrar hepatotoxicidad desconocida del fármaco.

e) *Metabolismo lipídico.* El SARS-CoV-2 es un virus envuelto que está rodeado por una bicapa lipídica. Los lípidos son componentes celulares fundamentales que desempeñan diversas funciones biológicas que van desde ser un bloque de construcción estructural hasta una molécula de señalización, así como un almacén central de energía. El papel que desempeñan los lípidos en la infección viral implica la fusión de la membrana viral con la célula huésped, la replicación viral y la endocitosis y exocitosis virales. Dado que los lípidos desempeñan una función crucial en el ciclo de vida viral, ha surgido la pregunta de si los medicamentos dirigidos al metabolismo de los lípidos, como las estatinas, se pueden utilizar contra el SARS-CoV-2 y otros virus.

La producción de lípidos y sus metabolitos puede propiciar especies de lípidos que regulan negativamente el estado subyacente de la inflamación metabólica crónica. La investigación básica y clínica sugiere que la compleja red de factores que actúan dentro del hígado

puede impulsar la activación inmune innata. Esta vía desencadena y amplifica directamente la inflamación hepática y afecta el desarrollo de fibrosis hepática en NAFLD/NASH e incluso el riesgo de progresión de la EHGNA a esteatohepatitis a largo plazo.

f) *Reactivación de la enfermedad hepática preexistente.* Los pacientes con enfermedad hepática crónica preexistente pueden ser más susceptibles al daño hepático por SARS-CoV-2. Los medicamentos biológicos como tocilizumab y baricitinib también pueden causar reactivación del VHB y, por lo tanto, conducir al deterioro de la función hepática. Por otro lado, todavía se desconoce si la infección exagera la colestasis en aquellos con enfermedades hepáticas colestásicas subyacentes. Tales vías podrían agravar la NAFLD.

Los pacientes con enfermedad hepática crónica han demostrado que la cirrosis es un predictor independiente de la gravedad de COVID-19 con un aumento de la hospitalización y la mortalidad. El aumento en la puntuación de Child Turcotte Pugh y el modelo para la puntuación de enfermedad hepática en etapa terminal (MELD) aumentan la mortalidad en estos pacientes. Pocos informes de casos han mostrado que el SARS-CoV-2 sea un evento agudo en la descompensación de la enfermedad hepática crónica subyacente. La inmunosupresión debe reducirse profilácticamente en pacientes con enfermedad hepática autoinmune y postrasplante sin COVID-19. La Asociación Europea para el estudio del Hígado (EASL) reconoce el impacto sustancial de la pandemia en el cuidado de los pacientes con hepatitis virales crónicas.

g) *Colangitis esclerosante secundaria.* Se han descrito casos de características clínicas e histológicas similares a la colangitis esclerosante secundaria del paciente crítico en pacientes post-COVID-19 con lesión grave por colangiocitos y microangiopatía intrahepática sugestiva de lesión hepática directa, que afecta los compartimentos microvasculares de acuerdo con las observaciones de la autopsia de pacientes que sucumbieron a COVID-19 durante su enfermedad inicial, con una posible lesión superpuesta a los colangiocitos después de su exposición al SARS-CoV-2. Esto último se ve subrayado por las elevaciones sostenidas y extremas de los niveles séricos de fosfatasa alcalina.<sup>9</sup>

h) *Fibrosis hepática.* Se ha descrito la presencia de fibrosis hepática en pacientes que requieren ventilación mecánica y daño renal agudo, independiente de la existencia de enfermedad hepática previa. Aproximadamente 5% de pacientes con enfermedad post-COVID tienen estudios del laboratorio no invasivo y/o imagen sugestivos de fibrosis hepática.<sup>10</sup>

El pronóstico de MALFD podría estar determinado más por la gravedad de la fibrosis hepática que por la presencia de esteatosis o esteatohepatitis, que también se observa en el contexto de COVID-19. Esto podría explicarse por un perfil de inflamación sistémica basal más pronunciado en pacientes con fibrosis hepática, que influye en diferentes órganos y sistemas y la interacción entre ellos, lo que lleva a una mayor inflamación y activación de la respuesta inmune y, por ende, fibrosis hepática.



## CONCLUSIONES

Las características de la pandemia y la alta tasa de letalidad de la infección por SARS-CoV-2 han suscitado preocupación sobre los mecanismos de lesión en pacientes de riesgo. El daño hepático y a las vías biliares puede ocurrir tanto durante el episodio agudo como en complicaciones tardías;

no son raras las alteraciones en las pruebas de función hepática, la presencia de necrosis hepatocelular, infiltración celular, mitosis inflamación, esteatosis microvesicular, congestión y trombosis vasculares descritas en biopsias hepáticas de pacientes que han fallecido. Las lesiones pueden ser de naturaleza multifactorial y heterogénea. La evaluación de la función hepática requiere un extenso estudio y vigilancia continua. En el contexto de COVID-19, los médicos tendrán que determinar si la lesión hepática está relacionada con una enfermedad hepática subyacente, medicamentos utilizados para el tratamiento, efecto directo del virus o un curso complicado de la enfermedad.

El hígado es el órgano principal para la desintoxicación y el metabolismo y mantener una función óptima es imperativo para involucrar todas las modalidades terapéuticas y el manejo de interacciones entre ellas, sobre todo en el empleo de nuevos medicamentos antivirales disponibles en el tratamiento de COVID-19 a través de interacciones del CYP3A4, que pueden dar lugar a niveles elevados de calcineurina e inhibidores de mTOR.

Debido a sus funciones inmunológicas, el hígado es un órgano susceptible de participar directamente en la respuesta viral contra el SARS-CoV-2 y esto puede predisponerlo a lesiones. En el caso particular de pacientes trasplantados de hígado, su manejo representa un reto adicional por la necesidad de continuar el uso de agentes inmunosupresores y prevenir un desenlace más severo.

La evidencia indica que los sujetos más vulnerables a COVID-19 sufren de enfermedades preexistentes. La pandemia aguda a menudo se desarrolla en pacientes con anomalías metabólicas importantes, incluida la enfermedad del hígado graso, que es parte de una pandemia crónica junto con la acumulación de grasa corporal. Durante las anomalías metabólicas, la expansión de la grasa metabólicamente activa (“condición de grasa excesiva”) es paralela a los cambios inflamatorios crónicos, el desarrollo de resistencia a la insulina y, posiblemente, una fibrosis subyacente. En este contexto, la interacción deletérea de las complejas vías inflamatorias crónicamente presentes en la NAFLD puede aumentarse agudamente en el contexto de COVID-19, magnificando la lesión hepática y deteriorando el resultado en poblaciones metabólicamente comprometidas. Por lo tanto, la NAFLD debe considerarse como indicador de pronóstico y, por otro lado, podría ser necesaria una estrecha vigilancia a largo plazo de los pacientes con NAFLD que experimentaron COVID-19.

## REFERENCIAS

1. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737-754.
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. PMID: 33555768.
3. Lizardo-Thiebaud MJ, Cervantes-Alvarez E, Limon-de la Rosa N, Tejada-Dominguez F, Palacios-Jimenez M, Méndez-Guerrero O, Delaye-Martinez M, Rodriguez-Alvarez F, Romero-Morales B, Liu WH, Huang CA, Kershenobich D, Navarro-Alvarez N. Direct or Collateral Liver Damage in SARS-CoV-2-Infected Patients. *Semin Liver Dis*. 2020;40(3):321-330.
4. Perico, L., Benigni, A., Casiraghi, F., Ng, L., Renia, L., & Remuzzi, G. (Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nature reviews. Nephrology*, 2021;17(1), 46–64
5. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 2021; 33(3), 309–311.
6. Portincasa, P., Krawczyk, M., Smyk, W., Lammert, F., & Di Ciaula, A. COVID-19 and non-alcoholic fatty liver disease: Two intersecting pandemics. *European journal of clinical investigation*, 2020; 50(10), e13338.
7. Nardo, A. D., Schneeweiss-Gleixner, M., Bakail, M., Dixon, E. D., Lax, S. F., & Trauner, M. Pathophysiological mechanisms of liver injury in COVID-19. *Liver international* 2021; 41(1): 20–32.
8. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N, Bickdeli B, Dietz D, Der-Nigoghossian C, Liyanage-Don N, Rosner GF, Bernstein EJ, Mohan S, Beckley AA, Seres DS, Choueiri TK, Uriel N, Ausiello JC, Accili D, Freedberg DE, Baldwin M, Schwartz A, Brodie D, Garcia CK, Elkind MSV, Connors JM, Bilezikian JP, Landry DW, Wan EY. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-615.

9. Roth NC, Kim A, Vitkovski T, Xia J, Ramirez G, Bernstein D, Crawford JM. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Novel Entity. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116(5):1077-1082.
10. Kolesova, O., Vanaga, I., Laivacuma, S., Derovs, A., Kolesovs, A., Radzina, M., Platkajis, A., Eglite, J., Hagina, E., Arutjunana, S., Putrins, D. S., Storozenko, J., Rozentale, B., & Viksna, L. (2021). Intriguing findings of liver fibrosis following COVID-19. *BMC gastroenterology*, 2021, 2121(1), 370.

### LECTURAS RECOMENDADAS

- Bart L. Haagmans, Albert D.M.E. Osterhaus, in *Vaccines for Biodefense and Emerging and Neglected Diseases*, 2009. Academic Press ISBN 978-0-12-369408-9. Elsevier 2019
- COVID-19 rapid guideline: gastrointestinal and liver conditions treated with drugs affecting the immune response. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2021 Apr 9. (NICE Guideline, No. 172.
- European Association for the Study of the Liver (EASL) 2021. Reinventing primary health care in the post-COVID-19 era . 71<sup>st</sup> Session of the WHO Regional Committee
- *Hormones, Regulators and Viruses 1st Edition* - August 20, 2021 Editor: Gerald Litwack *uman Coronaviruses: General Features* ISBN: 9780323907316
- *Human Coronaviruses: General Features* Xin Li and Hayes KH Luk, The University of Hong Kong, Hong Kong, China Susanna KP Lau and Patrick CY Woo, The University of Hong Kong, Hong Kong, China; Zhejiang University, Hangzhou, China© 2019 Elsevier Inc ISBN: 9780323907316
- *Pathogenic Human Coronaviruses* Dewald Schoeman, Bianca Gordon, and Burtram C Fielding, Elsevier 2021
- US Department of Health and Human Services 2020. *Viral Hepatitis National Strategic Plan for the United States: A Roadmap to Elimination (2021-2025)* Washington, DC.



---

# Sección 5

---

## Sistema endocrino

14. ALTERACIONES EN LA FUNCIÓN SUPRARRENAL, GONADAL E HIPOFISARIA
15. TRASTORNOS TIROIDEOS

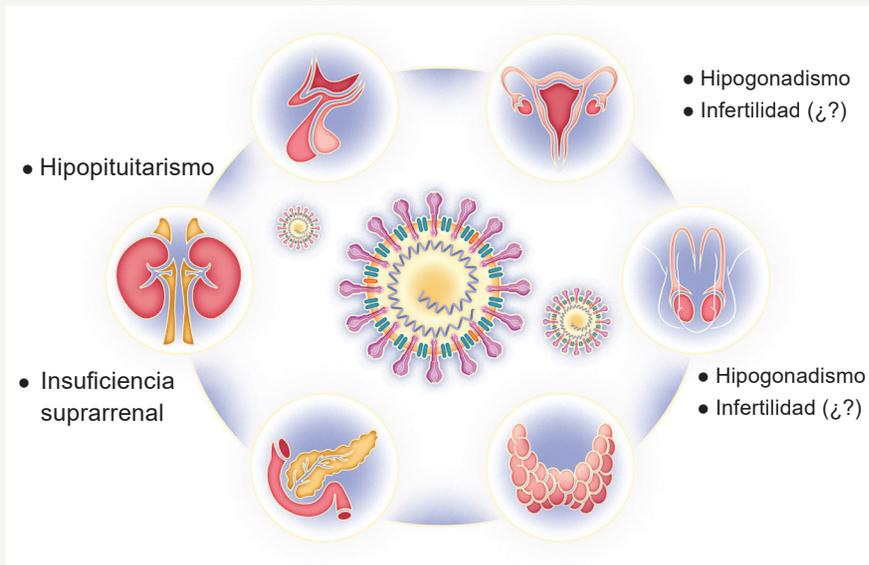


## Alteraciones en la función suprarrenal, gonadal e hipofisaria

María de Lourdes Basurto Acevedo, Leticia Manuel Apolinar,  
Irma Hernández García, Lourdes J. Balcázar Hernández

### INTRODUCCIÓN

El COVID-19 es una enfermedad multiorgánica y se ha observado la posibilidad de alteraciones en las diferentes glándulas que constituyen el sistema endocrino, como en hipófisis, tiroides, glándula adrenal, gónadas y páncreas (**Figura 14-1**). En el presente capítulo se discutirán los efectos agudos y a largo plazo de SARS-CoV-2 sobre hipófisis, glándula adrenal, ovarios y testículos, señalando aspectos relacionados con la etapa aguda de la enfermedad y las consecuencias en la etapa post-COVID-19 o síndrome COVID-19 prolongado.



**Figura 14-1** Manifestaciones del sistema endocrino en el COVID largo. SARS-CoV-2 afecta a diferentes glándulas como son el páncreas, hipófisis, tiroides, glándula adrenal, ovarios, testículo.

En proporción directa en que COVID-19 se ha extendido por el mundo, se ha hecho evidente que existe un grupo de pacientes que, a pesar de haberse recuperado de la etapa aguda de la

infección, continúan en forma persistente con síntomas.<sup>1</sup> La dimensión de este problema no es precisa, pero se ha calculado que aproximadamente 10% de los positivos para el virus SARS-CoV-2 continúan con síntomas por más de tres semanas y, en algunos casos, esto se puede prolongar a varios meses.<sup>1,2</sup> Dentro de las manifestaciones relacionadas con el síndrome de COVID-19 prolongado se encuentran la fatiga, adelgazamiento, cefalea e hipotensión arterial entre otros, además de síntomas comunes a disfunción endocrina, como la insuficiencia adrenal y el hipogonadismo.

## EL VÍNCULO CON EL SISTEMA ENDOCRINO

La enzima convertidora de angiotensina (ECA2) es constituyente del sistema renina-angiotensina-aldosterona. El virus SARS-CoV-2 utilizando los receptores de esta enzima penetra al organismo humano. En el hipotálamo, hipófisis, glándula adrenal, tiroides, testículos, ovarios e islotes pancreáticos se expresan los receptores virales ECA2 y la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2). Esto sugiere la participación del sistema endocrinológico en la fase aguda y en la recuperación de la enfermedad.<sup>1</sup> Adicionalmente en un estudio en autopsias, se ha demostrado RNA del virus SARS-CoV-2 en la hipófisis, paratiroides, páncreas y glándulas adrenales.<sup>3</sup>

## FUNCIÓN ADRENAL

La función adrenal requiere especial atención durante la infección por SARS-COV-2, tanto en la etapa aguda como en la etapa post-COVID-19. En el primer caso, los pacientes con insuficiencia adrenal preexistente o que requieren la administración de esteroides por otras causas pueden presentar mayor riesgo de infección y severidad; en el segundo caso, puede existir un daño crónico en la etapa post-COVID-19.

El virus SARS-CoV-2 puede afectar la función de la glándula adrenal por diferentes mecanismos:<sup>1</sup>

- ACE2 y TMPRSS2 se expresan en la capa fascicular y reticular de la corteza adrenal y es posible un daño directo, ya que partículas virales tipo RNA se han observado en autopsias.
- En la glándula adrenal de pacientes con COVID-19 se han observado alteraciones perivasculares e inflamación. Además, cuando se presenta la denominada tormenta por citocinas, se afecta el eje de retrocontrol negativo hipotálamo-hipófisis-adrenal.
- Presencia de anticuerpos anti-ACTH y anti-21-hidroxilasa. Algunos estudios, durante la pandemia actual, han mostrado en algunos casos que los pacientes con insuficiencia suprarrenal críticamente enfermos desarrollan estos anticuerpos, lo cual afecta la síntesis de cortisol.<sup>4</sup>
- Otra alteración descrita en infectados por SARS-CoV-2 es la presencia de anticuerpos anti-21 hidroxilasa, enzima de la esteroidogénesis.
- Otras causas de insuficiencia adrenal reportadas han sido por un evento trombótico en la glándula en un caso y en otro por hemorragia adrenal bilateral.<sup>5</sup>

El virus SARS-CoV-2 también puede afectar la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) a través de otros mecanismos. Uno de estos puede ser directo, ya que se han identificado partículas de este virus en la glándula adrenal y el hipotálamo. Por otra parte, escasos estudios que han evaluado la respuesta adrenocortical durante COVID-19 han señalado que 32% de los pacientes muestran

reducción de cortisol y de ACTH, en relación directa con gravedad de la infección.<sup>6</sup> No obstante, se requieren más estudios prospectivos para ampliar el conocimiento en este tema.

Se reconocen varios escenarios de disfunción adrenal asociadas a COVID-19:

A) COVID-19 e insuficiencia adrenal preexistente.

Los pacientes con insuficiencia adrenal y tratamiento sustitutivo con glucocorticoides no muestran mayor riesgo de infección, pero en caso de desarrollar COVID-19 se sugiere incrementar la dosis. El incremento de la dosis es similar a cualquier otro proceso infeccioso y, de acuerdo con su severidad requiere evaluación y posible administración de glucocorticoides por vía parenteral. Se debe insistir en este grupo de pacientes que acudan a evaluación médica desde los primeros síntomas que sugieran COVID-19.

B) COVID-19 en etapa aguda e insuficiencia adrenal.

La información generada en la pandemia ha mostrado que la insuficiencia adrenal durante COVID-19 puede ser frecuente. No obstante, hacen falta aún estudios para conocer el origen preciso de la insuficiencia, es decir, si corresponde a un cuadro primario, secundario o funcional. Los pacientes críticamente enfermos por COVID-19 presentan mayor reducción de cortisol en comparación con los críticos por otras causas patológicas y se ha encontrado en el 66% de los casos concentración de cortisol inferior a 10 mcg/dL, que sugieren diagnóstico de insuficiencia funcional y comúnmente se denomina insuficiencia adrenal relacionada con enfermedad crítica.<sup>7</sup> Esta condición de insuficiencia relativa puede ser la consecuencia del desbalance entre la intensidad del estrés causado por la enfermedad crítica y la respuesta inadecuada a la actividad antiinflamatoria mediada por los esteroides.<sup>8</sup>

Por otra parte, se debe tener presente que la administración de glucocorticoides ha demostrado beneficios en pacientes con COVID-19 moderado a severo. En contraste, en los que reciben glucocorticoides sin indicación o en forma inadecuada, se ha observado mayor mortalidad y agravamiento de la enfermedad debido a los efectos de los glucocorticoides sobre el metabolismo intermedio, el proceso inmune y la presión arterial.<sup>8</sup>

La insuficiencia suprarrenal primaria debido a hemorragia o infarto suprarrenal es potencialmente mortal y, por lo tanto, se sugiere evaluar de manera temprana el eje suprarrenal. Por lo tanto, en los pacientes críticamente enfermos debe evaluarse la función adrenal, mediante pruebas de laboratorio y, si es posible, por métodos radiológicos.<sup>9</sup>

C) Insuficiencia adrenal.

No siempre es posible delimitar si el daño adrenal inició desde la etapa aguda de la infección o en la etapa post-COVID. El hipocortisolismo constituye la principal alteración hormonal diagnosticada en pacientes en dicha etapa y, generalmente, se observa recuperación después de tres meses.<sup>10</sup>

Un número significativo de pacientes experimentan síntomas prolongados que se conocen también como COVID largo. Dentro de las manifestaciones más frecuentes se encuentran la fatiga y la disfunción cognitiva. En algunos casos de pacientes con diagnóstico de COVID largo se ha identificado deterioro de la función adrenal y el antecedente de administración farmacológica de glucocorticoides a dosis altas.<sup>10</sup>

En aquellos con COVID largo con sintomatología inespecífica, como fatiga, dolor abdominal, vómito, hipotensión o confusión, debe sospecharse como posibilidad de insuficiencia adrenal.

Estudios *post mortem* y varios informes de casos en pacientes con COVID-19 e insuficiencia suprarrenal primaria han reportado

lesiones suprarrenales microscópicas, hemorragia suprarrenal, así como infarto suprarrenal.<sup>11,12</sup> En contraste, en otro estudio, en el que se identificaron lesiones suprarrenales microscópicas *post mortem* en el 46% de los pacientes, no se encontró asociación con insuficiencia suprarrenal.<sup>11</sup> En otro estudio prospectivo en 70 pacientes se encontró que la función suprarrenal y tiroidea después de tres meses de la presentación de COVID-19 estaba preservada.<sup>13</sup> A pesar de que la mayoría de ellos continuaron experimentando fatiga persistente, no se encontraron alteraciones en la secreción de cortisol y la respuesta al estímulo con el análogo de ACTH (Synacthen) fue normal, independientemente de la gravedad o si habían recibido antes dexametasona.

Se requieren más estudios a largo plazo que evalúen la función suprarrenal en poblaciones más extensas con COVID largo; sin embargo, la recomendación actual es considerar la insuficiencia suprarrenal como parte del diagnóstico diferencial para la fatiga crónica persistente, mareos, hipotensión y náuseas, en especial en aquellos con antecedentes de uso de dosis altas de esteroides.<sup>1</sup>

#### D) COVID-19 y síndrome de Cushing.

Los pacientes con hipercortisolismo endógeno por enfermedad de Cushing o adenoma suprarrenal o por hipercortisolismo exógeno (bajo tratamiento con dosis farmacológicas de glucocorticoides por enfermedades autoinmunes crónicas y otras enfermedades inflamatorias) presentan mayor riesgo debido a la acción inmunosupresora de los esteroides.

Los pacientes con hipercortisolismo secundario a síndrome de Cushing presentan con mayor frecuencia COVID-19, en comparación a la población general.<sup>8</sup> El hipercortisolismo crónico de estos se asocia a mayor riesgo de sufrir las consecuencias graves de la infección SARS-CoV-2 y, por lo tanto, debe insistirse en medidas más estrictas de prevención.<sup>8</sup> Una

recomendación en general es optimizar el tratamiento de las posibles comorbilidades (hipertensión o diabetes *mellitus*) e iniciar o continuar el tratamiento médico para el hipercortisolismo.

## FUNCIÓN GONADAL

A lo largo de la pandemia se ha planteado la posibilidad de alteraciones del sistema hipotálamo-hipófisis-gónada (HHG), función ovárica y testicular, calidad de los ovocitos y espermatozoides y alteraciones en el embarazo, tanto en el estado agudo de la enfermedad como en la evolución post-COVID-19, sin embargo, los estudios hasta el momento son escasos y los resultados, en algunos aspectos, contradictorios.

### Alteraciones en la función testicular

El sistema reproductor masculino tiene una alta expresión del receptor ACE2 y TMPRSS2, por lo que el daño potencial al tejido testicular se considera elevado.<sup>14</sup> La infección por SARS-CoV-2 promueve daño celular directo como cambios morfológicos significativos en el tejido que perjudican la función de otras células y las germinales, perpetuando la disfunción gonadal.<sup>13</sup>

Clínicamente, se ha reportado la presencia de dolor testicular, epidídimo-orquitis u orquitis de forma aislada durante COVID-19. Más de una quinta parte de hombres con este virus pueden presentar orquitis aguda, epididimitis o epidídimo-orquitis entre los 7 y 30 días después de la hospitalización, con un riesgo proporcional a la edad y gravedad.<sup>15</sup>

Existen controversias sobre la presencia de SARS-CoV-2 en el semen. Se ha propuesto que COVID-19 puede afectar la espermatogénesis tanto por el efecto directo del virus como a través de factores con impacto negativo, como la fiebre.<sup>15,16</sup> En hombres, se ha observado una disminución en la motilidad de los espermatozoides y la presencia de formas anormales,<sup>15</sup> no obstante, estas alteraciones

podrían ser reversibles. En una cohorte de 74 hombres se observó una disminución en la calidad del semen a pesar de la ausencia de ARN del SARS-CoV-2 en secreciones urogenitales, sobre todo en aquellos pacientes que requirieron un mayor tiempo de recuperación ( $\geq 90$  días). La calidad del semen se restableció tras la recuperación de COVID-19.<sup>17</sup>

En cuanto a los cambios en las concentraciones de las hormonas involucradas en el sistema HHG (LH, FSH, testosterona), los resultados son variados. Durante la fase aguda se han reportado patrones como: a) un aumento de LH acompañado de una disminución de la relación testosterona total: LH y FSH:LH;<sup>18</sup> b) patrón de hipogonadismo hipogonadotrópico (central) relacionado con el estado crítico del paciente;<sup>19</sup> c) la ausencia de alteraciones hormonales a pesar de cambios en la calidad del espermatozoide.<sup>20</sup>

En hombres con COVID-19 grave se ha encontrado una mayor disminución de testosterona respecto a aquellos con enfermedad leve, aunado a la asociación inversa de testosterona con interleucina-6 y proteína C reactiva, sugiriendo un hipogonadismo mediado por el estado inflamatorio.<sup>20</sup>

Se ha reportado una frecuencia de hipogonadismo en 95% de hombres con COVID-19 en la fase aguda, evidenciándose un aumento en las concentraciones de testosterona total a los 7 meses post-COVID. A pesar de estos cambios, más del 50% de los hombres mantuvieron concentraciones bajas de testosterona, con un patrón de hipogonadismo persistente. Aunado a lo anterior, se encontró que, a mayor número de comorbilidades, es menor la probabilidad de recuperación de las concentraciones normales de testosterona.<sup>21</sup>

Aproximadamente 80 días postinfección aguda por SARS-CoV-2, se ha observado la normalización de LH, FSH y testosterona; las concentraciones de esta última se recuperan a partir de los 28 días de la presentación.<sup>17</sup>

Los datos anteriores sugieren que el testículo es vulnerable al daño por SARS-CoV-2 y, aunque el paciente con COVID-19 puede cursar con daño testicular directo y/o alteraciones del sistema HHG como hipogonadismo, principalmente hipogonadotrópico (relacionado con el estado crítico de la enfermedad), estas alteraciones se resuelven quizá en la mayoría de los pacientes tras la recuperación de la enfermedad. A pesar de lo anterior, aún se requieren más estudios, sobre todo del efecto de COVID-19 sobre la función gonadal a largo plazo.

### Efecto sobre la función gonadal en la mujer

Los efectos crónicos de COVID-19 en el sistema HHG femenino, hasta el momento, no son claros. El sistema reproductor femenino posee receptores de ACE2<sup>22</sup> y TMPRSS2,<sup>23</sup> aunque en menor grado que el hombre. La ACE2 regula la angiotensina II, la cual desempeñan un papel importante en el desarrollo folicular, maduración del ovocito y mantenimiento del cuerpo lúteo.<sup>13</sup> En la mujer, el SARS-CoV-2 podría ocasionar un daño directo sobre el tejido ovárico y endometrial, pudiendo condicionar infertilidad y alteraciones en la implantación, sin embargo, los estudios al momento son insuficientes para sustentar estas hipótesis.<sup>24</sup>

Respecto a las alteraciones del sistema HHG, durante la infección por SARS-CoV-2 se han reportado diferentes patrones bioquímicos, desde la disminución en las concentraciones de hormona antimülleriana y el aumento de LH, testosterona y prolactina sérica,<sup>4</sup> hasta las irregularidades menstruales sin modificaciones en las concentraciones de hormona antimülleriana, LH, FSH, estradiol, progesterona y testosterona.<sup>25</sup>

Por otra parte, sobre la etapa post-COVID, existen pocos datos de los efectos de la infección por SARS-CoV-2 a largo plazo. En una revisión sistemática se evidenció que las

alteraciones del sistema HHG en mujeres con COVID-19 son reversibles en los siguientes meses posrecuperación, aunado a que la reserva ovárica no fue afectada significativamente en la mayoría de los casos. De la misma forma, las pacientes recuperadas tuvieron niveles positivos de IgG SARS-CoV-2 en el líquido folicular. Por otra parte, si bien la cantidad de ovocitos recuperados y maduros, en conjunto con la tasa de fecundación, no se vieron afectadas en la mayoría de las pacientes y fueron sometidas a protocolos de fertilidad, encontraron que el número de blastocistos, embriones de calidad superior y embriones euploides se vio afectado en la mayor parte de los estudios revisados.<sup>26</sup>

Las alteraciones en la función ovárica probablemente van más allá de la infección por SARS-CoV-2, guardando relación con otros factores no infecciosos de la pandemia. Factores como el estrés psicológico, la ansiedad, la depresión o el aumento de peso relacionado con el sedentarismo por confinamiento pueden condicionar alteraciones del ciclo menstrual.<sup>13</sup> En un estudio realizado en mujeres jóvenes para conocer el impacto de la pandemia sobre la salud reproductiva, se detectaron alteraciones del ciclo menstrual en 46% de las participantes, con una alta frecuencia de dismenorrea, síndrome premenstrual, menorragia y disminución de la libido, además el aumento en la prevalencia de alteraciones del estado de ánimo, insomnio, consumo excesivo de alcohol, trastornos del apetito, falta de concentración y problemas socioeconómicos, demostrando un impacto significativo de la pandemia sobre la salud reproductiva femenina.<sup>27</sup>

Algunos estudios han sugerido la asociación entre síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) y COVID-19. Entre los mecanismos propuestos para explicar esta asociación se encuentra el papel del hiperandrogenismo, el aumento en la actividad del sistema renina angiotensina y el subsecuente aumento en la expresión del receptor ACE2 y TMPRSS2.<sup>28</sup> Otros factores son

la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia compensatoria, el sobrepeso y obesidad, dislipidemia, hígado graso, la disbiosis intestinal, la deficiencia de vitamina D y el estado proinflamatorio evidenciados en estas pacientes.<sup>29</sup> A pesar de lo anterior, al momento no se ha esclarecido la probable asociación entre SOP y COVID-19,<sup>28,29</sup> asimismo, no se conoce su efecto en el contexto de síndrome post-COVID. Se requieren más estudios clínicos y epidemiológicos para confirmar esta asociación.

## Infertilidad

Además, la tormenta de citoquinas mediada por COVID-19, el estrés oxidativo y la temperatura corporal relacionados podrían ser perjudiciales para la gametogénesis, la esteroidogénesis y los ciclos reproductivos de los pacientes.<sup>30</sup> En el hombre, puede tener un impacto negativo en la espermatogénesis y la fertilidad. Las pruebas actuales sugieren que los mecanismos asociados a la respuesta inmunitaria reproductiva contra SARS-CoV-2, tanto sistémica como local, podrían explicar el impacto. Por otra parte, la asociación con la orquitis y los cambios ecográficos testiculares observados podrían estar asociados con infertilidad. El COVID-19 puede disminuir aún más la testosterona, lo que a su vez exacerba la respuesta inflamatoria, creando un círculo vicioso.<sup>31</sup> Por otra parte, el estrés generado por el aislamiento social, el confinamiento, la ansiedad por problemas económicos y laborales, tienen un impacto negativo en la salud reproductiva, principalmente en la mujer.<sup>30</sup>

## Embarazo

Diferentes metaanálisis han reportado un potencial riesgo de complicaciones relacionadas con COVID-19 durante el embarazo. Se ha demostrado que las mujeres embarazadas experimentan peores resultados perinatales en comparación con aquellas sin COVID-19,

como parto pretérmino y un mayor requerimiento de cesárea. Sin embargo, no es concluyente si estos desenlaces guardan relación con la severidad de COVID-19.<sup>32,33</sup> Dentro de los resultados neonatales se encuentran un aumento en la admisión a la unidad de cuidados intensivos neonatales, distres respiratorio y bajo peso al nacer.<sup>33</sup> Por otra parte, la transmisión vertical del virus es debatida; en algunos estudios se ha reportado la presencia de SARS-CoV-2 en los productos de la concepción y en la leche materna, lo que puede orientar a una transmisión vertical. La tasa de transmisión neonatal reportada es del 5.3%, mientras que la tasa de positividad en la prueba para SARS-CoV-2 en el neonato es del 8%.<sup>33,34</sup> Dada la alta heterogeneidad de los estudios, estos resultados deben tomarse con reserva, siendo necesaria la realización de más estudios a largo plazo para dilucidar las interrogantes alrededor de COVID-19 y el embarazo.

En conclusión, los efectos agudos y crónicos de COVID-19 en el sistema hipotálamo-hipófisis-gónada y la función ovárica o testicular siguen sin estar del todo claros; sin embargo, los datos reportados orientan a que este sistema es vulnerable a la infección por SARS-CoV-2 y, si bien, en la mayoría de los pacientes se espera el restablecimiento de su funcionalidad una vez resuelta la enfermedad, los efectos a largo plazo siguen sin dilucidarse. Es importante considerar la evaluación de la función

gonadal en el paciente con COVID-19, identificando alteraciones en las características de los ciclos menstruales en la mujer, así como en el análisis del esperma en el hombre y el seguimiento a largo plazo del síndrome post-COVID (Tabla 14-1). En el contexto del efecto de la pandemia sobre la función gonadal, no solo se debe considerar el efecto de la infección por SARS-CoV-2, sino también aquellos factores relacionados con el estrés psicológico y físico, los cuales contribuyen a la disfunción del sistema reproductivo.

### FUNCIÓN HIPOFISARIA

En el hipotálamo y la glándula hipófisis se ha demostrado la expresión del receptor de ACE2, de la misma forma, se ha detectado SARS-CoV-2 en tejido hipofisario de pacientes fallecidos por COVID-19. Esto indica la susceptibilidad de la hipófisis ante la infección por SARS-CoV-2.<sup>35</sup> El hipotálamo y la hipófisis pueden ser además vulnerables a hipoxia, hipercoagulabilidad, disfunción endotelial y alteraciones inmunológicas, entre otros mecanismos que pueden inducir daño en COVID-19.<sup>1</sup> Las alteraciones hipofisarias asociadas se han observado con la preexistencia o no de enfermedad hipofisaria; asimismo, puede haber afectación tanto de la adenohipófisis como neurohipófisis.

**Tabla 14-1.** Alteraciones en el sistema hipotálamo-hipófisis suprarrenal y gonadal y recomendaciones en la etapa post-COVID-19

Glándula	Condiciones durante la etapa aguda de COVID-19	Etapla post-COVID-19
Hipófisis	Pacientes con hipopituitarismo en la etapa aguda. Pacientes sin hipopituitarismo	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Seguimiento por la posibilidad de hipopituitarismo persistente.</li> <li>● A largo plazo es recomendable la evaluación de la funcionalidad de los diferentes sistemas hipotálamo-hipófisis-glándula.</li> <li>● Evaluación temprana en caso de sintomatología.</li> </ul>

Suprarrenal	<p>Pacientes con insuficiencia suprarrenal preexistente.</p> <p>Pacientes que requirieron administración de glucocorticoides por estado crítico COVID-19.</p> <p>Pacientes con manifestaciones prolongadas o síndrome post COVID-19.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Vigilancia, la etapa-post-COVID no requiere manejo especial.</li> <li>● Requiere atención la forma de suspensión del esteroide para evitar insuficiencia adrenal.</li> <li>● Evaluar la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.</li> </ul>
Ovario	<p>Pacientes con hipogonadismo o si se presentaran alteraciones del ciclo menstrual durante la etapa aguda.</p> <p>Pacientes sin alteraciones del sistema hipotálamo-hipófisis-gónada.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Vigilar la recuperación de la funcionalidad del sistema hipotálamo-hipófisis-gónada y normalización de ciclos menstruales en la mayoría de los pacientes.</li> <li>● Posibilidad de persistencia de hipogonadismo y efecto sobre fertilidad aún no esclarecido.</li> <li>● Se requiere evaluación de la funcionalidad del sistema a largo plazo.</li> </ul> <p>Evaluación de la funcionalidad del sistema en caso de sintomatología.</p>
Testículo	<p>Pacientes con hipogonadismo o disminución de la calidad del semen durante la etapa aguda.</p> <p>Pacientes sin alteraciones previas del sistema hipotálamo-hipófisis-gónada.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Vigilar la recuperación de la funcionalidad del sistema hipotálamo-hipófisis-gónada y calidad del semen.</li> <li>● Posibilidad de persistencia de hipogonadismo en hombres con varias comorbilidades.</li> <li>● Efecto sobre fertilidad aún no esclarecido.</li> <li>● Se requiere evaluación de la funcionalidad del sistema y calidad del semen a largo plazo.</li> </ul> <p>Evaluación de la funcionalidad del sistema en caso de sintomatología.</p>

### Enfermedad hipofisaria preexistente

En pacientes con acromegalia y síndrome de Cushing, la presencia de comorbilidades tales como diabetes, hipertensión, dislipidemia, el aumento del riesgo protrombótico y el estado proinflamatorio pueden condicionar mayor severidad y mortalidad, sin embargo, el efecto de estas dos endocrinopatías en el síndrome post-COVID no ha sido esclarecido.

En el caso del hipopituitarismo, se ha reportado su asociación con peores desenlaces por COVID-19. Dentro de los factores relacionados destacan las alteraciones del metabolismo de carbohidratos y lípidos, la presencia de obesidad, hipertensión arterial, el estado proinflamatorio y la disfunción endotelial en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, hipotiroidismo central, hipocortisolismo y/o

hipogonadismo hipogonadotrópico. Hace falta información en la etapa post-COVID; al parecer no se han señalado modificaciones en el comportamiento de la enfermedad. No obstante, se han propuesto guías de seguimiento estrecho de la enfermedad, en particular la vigilancia en general durante esta etapa y de la sustitución de glucocorticoides en los casos correspondientes.<sup>35</sup>

### Función hipofisaria en pacientes sin patología preexistente

Se ha informado la presentación de hipopituitarismo, apoplejía hipofisaria, hipofisitis, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD) y diabetes insípida central durante la infección por SARS-CoV-2.<sup>1</sup>

En el hipopituitarismo durante la fase aguda de COVID-19 predominan las alteraciones en los ejes hipotálamo-hipofisario-adrenal y gonadal; sus características principales se mencionaron en los párrafos precedentes. Con menor frecuencia se han señalado alteraciones en el sistema hipotálamo-hipófisis-tiroides y deficiencia de GH. Durante la etapa post-COVID, en la mayoría de los pacientes se observa normalización, sin embargo, aún son necesarios estudios prospectivos a largo plazo para determinar la frecuencia de hipopituitarismo persistente.<sup>36,37</sup>

El COVID-19 se considera un elemento precipitante de apoplejía hipofisaria, tanto por el neurotropismo de SARS-CoV-2, como por la presencia de factores como la trombocitopenia, coagulopatía y daño endotelial relacionados con la infección. Los casos de apoplejía se han reportado tanto en pacientes sin lesiones hipofisarias previas<sup>38,39</sup> como en pacientes con adenoma preexistente, particularmente en aquellos casos bajo tratamiento con agonistas dopaminérgicos o terapia anticoagulante.<sup>37</sup>

De igual forma, existen reportes de pacientes con hipofisitis, proponiéndose como mecanismos fisiopatológicos el daño directo de SARS-CoV-2 sobre el tejido hipofisario, aunado a mecanismos autoinmunes inducidos por COVID-19.<sup>37,38</sup>

En cuanto a las alteraciones de la neurohipófisis, se ha observado la presencia de SIHAD (supresión inadecuada de hormona antidiurética), el cual puede guardar relación con el aumento de IL-6, que induce la liberación no osmótica de vasopresina, así como la utilización de antibióticos, glucocorticoides y ventilación con presión positiva.<sup>40</sup> Por el contrario, se han reportado algunos casos de falta de secreción de hormona antidiurética, esto es, diabetes insípida de origen central, tanto en la etapa aguda como en la fase post-COVID, proponiéndose como mecanismos el daño viral directo sobre la neurohipófisis o al infundíbulo, así como daño inmune e inflamación por hipofisitis.

Por lo anterior, se puede mencionar que el daño a hipófisis se presenta tanto en la etapa aguda y en muchas ocasiones en la etapa post-COVID-19, adicionalmente se debe seguir y evaluar a los pacientes, puesto que en algunos casos persisten alteraciones que pueden contribuir a las manifestaciones del cuadro conocido como COVID largo y podrían afectar la recuperación del paciente y su pronóstico.

## REFERENCIAS

1. Bansal R, Gubbi S, Koch CA. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: An endocrine perspective. *J Clin Transl Endocrinol.* 2022;27:100284.
2. Puig-Domingo M, Marazuela M, Yildiz BO, Giustina A. COVID-19 and endocrine and metabolic diseases. An updated statement from the European Society of Endocrinology. *Endocrine.* 2021;72(2):301-316. doi:10.1007/s12020-021-02734
3. Ding Y., He L.i., Zhang Q., Huang Z., Che X., Hou J., et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS-patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol.* 2004;203(2):622-630.
4. Sánchez J, Cohen M, Zapater JL, Eisenberg Y. Primary Adrenal Insufficiency After COVID-19 Infection [published online ahead of print, 2021 Nov 14]. *AACE Clin Case Rep.* 2021;10.1016/j.aace.2021.11.001.
5. Bellastella G, Maiorino MI, Esposito K. Endocrine complications of COVID-19: what happens to the thyroid and adrenal glands? *J Endocrinol Invest.* 2020;43(8):1169-1170. doi:10.1007/s40618-020-01311-8
6. Alzahrani A.S., Mukhtar N., Aljomaiah A., Aljamei H., Bakhsh A., Alsudani N., et al. The impact of COVID-19 viral infection on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Endocrine Pract.* 2021;27(2):83-89
7. Mao Y, Xu B., Guan W., et al. The adrenal cortex, an underestimated site of SARS-CoV-2 infection. *Frontiers in Endocrinology.* 2020;11
8. Lisco G, De Tullio A, Stragapede A, et al. COVID-19 and the Endocrine System: A Comprehensive Review on the Theme. *J Clin Med.* 2021;10(13):2920.
9. Vakhshoori M, Heidarpoor M, Bondariyan N, Sadehpour N, Mousavi Z. Adrenal insufficiency in coronavirus disease 2019 (COVID-19)-Infected patients without preexisting adrenal diseases: A systematic literature review. *Int J Endocrinol.* 2021;2021:2271514.
10. Salzano C, Saracino G, Cardillo G. Possible adrenal involvement in long COVID syndrome. *Medicina (Kaunas).* 2021;57(10):1087.
11. Kumar R, Guruparan T, Siddiqi S, et al. . A case of adrenal infarction in a patient with COVID 19 infection. *BJR Case Rep* 2020;6:20200075.
12. Sharrack N, Baxter CT, Paddock M, Uchegbu E. Adrenal haemorrhage as a complication of COVID-19 infection. *BMJ Case Rep.* 2020;13(11):e239643.

13. Clarke SA, Abbara A, Dhillon WS. Impact of COVID-19 on the Endocrine System: A Mini-review. *Endocrinology*. 2022 Jan 1;163(1):bqab203.
14. Lukassen S, Chua RL, Trefzer T, Kahn NC, Schneider MA, Muley T, Winter H, Meister M, Veith C, Boots AW, Hennig BP, Kreuter M, Conrad C, Eils R. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. *EMBO J*. 2020 May 18;39(10):e105114. doi: 10.15252/emj.20105114.
15. Chen L, Huang X, Yi Z, et al. Ultrasound imaging findings of acute testicular infection in patients with coronavirus disease 2019. *J Ultrasound Med*. 2020;2:1-8.
16. Holtmann N, Edimiris P, Andree M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study. *Fertil Steril*. 2020;114(2):233-238.
17. Ruan Y, Hu B, Liu Z, et al. No detection of SARS-CoV-2 from urine, expressed prostatic secretions, and semen in 74 recovered COVID-19 male patients: a perspective and urogenital evaluation. *Andrology*. 2021;9(1):99-106.
18. Ma L, Xie W, Li D, et al. Evaluation of sex-related hormones and semen characteristics in reproductive-aged male COVID-19 patients. *J Med Virol*. 2021;93(1):456-462.
19. Schroeder M, Schaumburg B, Müller Z, et al. Sex hormone and metabolic dysregulations are associated with critical illness in male Covid-19 patients. *medRxiv*. 2020:2020.05.07.20073817.
20. Dhindsa S, Zhang N, McPhaul MJ, et al. Association of circulating sex hormones with inflammation and disease severity in patients with COVID-19. *JAMA Netw Open*. 2021;1-15. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11398.
21. Salonia A, Pontillo M, Capogrosso P, Gregori S, Carenzi C, Ferrara AM, Rowe I, Boeri L, Larcher A, Ramirez GA, Tresoldi C, Locatelli M, Cavalli G, Dagna L, Castagna A, Zangrillo A, Tresoldi M, Landoni G, Rovere-Querini P, Ciceri F, Montorsi F. Testosterone in males with COVID-19: A 7-month cohort study. *Andrology*. 2022 Jan;10(1):34-41. doi: 10.1111/andr.13097.
22. Reis FM, Bouissou DR, Pereira VM, Camargos AF, dos Reis AM, Santos RA. Angiotensin-(1-7), its receptor Mas, and the angiotensin-converting enzyme type 2 are expressed in the human ovary. *Fertil Steril*. 2011;95(1):176-181.
23. Wu M, Ma L, Xue L, Zhu Q, Zhou S, Dai J, Yan W, Zhang J, Wang S. Co-expression of the SARS-CoV-2 entry molecules ACE2 and TMPRSS2 in human ovaries: Identification of cell types and trends with age. *Genomics*. 2021 Nov;113(6):3449-3460. doi: 10.1016/j.ygeno.2021.08.012.
24. Li R, Yin T, Fang F, Li Q, Chen J, Wang Y, Hao Y, Wu G, Duan P, Wang Y, Cheng D, Zhou Q, Zafar MI, Xiong C, Li H, Yang J, Qiao J. Potential risks of SARS-CoV-2 infection on reproductive health. *Reprod Biomed Online*. 2020 Jul;41(1):89-95. doi: 10.1016/j.rbmo.2020.04.018.
25. K, Chen G, Hou H, et al. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online*. 2021;42(1):260-267.
26. Carp-Veliscu A, Mehedintu C, Frincu F, Bratila E, Rasu S, Iordache I, Bordea A, Braga M. The effects of SARS-CoV-2 infection on female fertility: A review of the literature. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Jan 16;19(2):984. doi: 10.3390/ijerph19020984.
27. Phelan N, Behan LA, Owens L. The impact of the COVID-19 pandemic on women's reproductive health. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Mar 22;12:642755. doi: 10.3389/fendo.2021.642755.
28. Kyrou I, Karteris E, Robbins T, Chatha K, Drenos F, Randeva HS. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and COVID-19: an overlooked female patient population at potentially higher risk during the COVID-19 pandemic. *BMC Med*. 2020 Jul 15;18(1):220. doi: 10.1186/s12916-020-01697-5.
29. Morgante G, Troia L, De Leo V. Coronavirus Disease 2019 (SARS-CoV-2) and polycystic ovarian disease: Is there a higher risk for these women? *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2021 Jan;205:105770. doi: 10.1016/j.jsbmb.2020.105770.
30. Rajak P, Roy S, Dutta M, Podder S, Sarkar S, Ganguly A, Mandi M, Khatun S. Understanding the cross-talk between mediators of infertility and COVID-19. *Reprod Biol*. 2021 Dec;21(4):100559. doi: 10.1016/j.repbio.2021.100559.
31. Sengupta P, Leisegang K, Agarwal A. The impact of COVID-19 on the male reproductive tract and fertility: A systematic review. *Arab J Urol*. 2021 Aug 9;19(3):423-436. doi: 10.1080/2090598X.2021.1955554.
32. Di Toro F, Gjoka M, Di Lorenzo G, De Santo D, De Seta F, Maso G, Risso FM, Romano F, Wiesenfeld U, Levi-D'Ancona R, Ronfani L, Ricci G. Impact of COVID-19 on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan;27(1):36-46. doi: 10.1016/j.cmi.2020.10.007.
33. Jafari M, Pormohammad A, Sheikh Neshin SA, Ghorbani S, Bose D, Alimohammadi S, Basirjafari S, Mohammadi M, Rasmussen-Ivey C, Razizadeh MH, Nouri-Vaskeh M, Zarei M. Clinical characteristics and outcomes of pregnant women with COVID-19 and comparison with control patients: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2021 Sep;31(5):1-16. doi: 10.1002/rmv.2208.
34. Han T, Kang J, Li G, Ge J, Gu J. Analysis of 2019-nCoV receptor ACE2 expression in different tissues and its significance study. *Ann Transl Med*. 2020;8(17):1077. <https://doi.org/10.21037/atm-20-4281>
35. Fleseriu M, Buchfelder M, Cetas JS, Fazeli PK, Mallea-Gil SM, Gurnell M, McCormack A, Pineyro MM, Syro LV, Tritos NA, Marcus HJ. Pituitary society guidance: pituitary disease management and patient care recommendations during the COVID-19 pandemic-an international perspective. *Pituitary*. 2020 Aug;23(4):327-337.
36. Frara S, Allora A, Castellino L, di Filippo L, Loli P, Giustina A. COVID-19 and the pituitary. *Pituitary* 2021;24:465-81. DOI: 10.1007/s11102-021-01148-1]
37. Bordes SJ, Phang-Lyn S, Najera E, et al. Pituitary Apathy Attributed to COVID-19 Infection in the Absence of an Underlying Macroadenoma or Other Identifiable Cause. *Cureus* 13(2):e13315. DOI 10.7759/cureus.
38. Soloman I, Normandin E, Bhattacharyya S, et al.: Neuro-pathological features of Covid-19. *N Engl J Med*. 2020, 383:989-992.
39. Nonglait PL, Naik R, Raizada N. Hypophysitis after COVID-19 infection. *Indian J Endocr Metab* 2021;25:255-6.
40. Hu W, Lv X, Li C, Xu Y, Qi Y, Zhang Z, Li M, Cai F, Liu D, Yue J, Ye M, Chen Q, Shi K. Disorders of sodium balance and its clinical implications in COVID-19 patients: a multicenter retrospective study. *Intern Emerg Med*. 2021 Jun;16(4):853-862. doi: 10.1007/s11739-020-02515-9.

## Trastornos tiroideos

Ilan Remba Shapiro, Jacobo Kerbel Sutton, Moisés Mercado



### INTRODUCCIÓN

La disfunción tiroidea en pacientes infectados por SARS-CoV-2 es un hallazgo relativamente frecuente, con una prevalencia que varía entre el 13 y el 64%. Los pacientes con enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) pueden desarrollar trastornos tiroideos, ya sea como consecuencia directa de la infección de la glándula por el virus o bien indirectamente, como resultado de la respuesta inflamatoria sistémica que dicha infección induce. Las células foliculares tiroideas expresan abundantemente tanto la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2), la cual funciona como el receptor de la proteína *Spike* (S) del SARS-CoV-2, como la serina-proteasa transmembrana tipo 2 (TMPRSS2), que es indispensable para que la partícula viral entre a la célula huésped. Estudios de autopsia han documentado la presencia de SARS-CoV-2 en tejido tiroideo de los que fallecen por COVID-19. Por otro lado, el daño tiroideo puede ser ocasionado de manera indirecta, como consecuencia de la respuesta inflamatoria exagerada y la tormenta de citocinas que ocurre en aquellos con las formas graves de la enfermedad. El propósito de este capítulo es el de resumir la evidencia que existe con relación con los trastornos tiroideos tanto agudos como crónicos (síndrome post-COVID-19) que ocurren en pacientes.

### SÍNDROME DEL EUTIROIDEO ENFERMO

El síndrome del eutiroideo enfermo (SEE) o síndrome de enfermedad no tiroidea es una respuesta compensatoria adaptativa que ayuda a disminuir el metabolismo y el consumo energético durante enfermedades severas agudas o crónicas. Se caracteriza por una disminución en los niveles de triiodotironina (T3) total y libre, un aumento en la T3 reversa, en presencia de niveles normales o discretamente disminuidos de tirotrófina (TSH) y tiroxina (T4) total y libre. En casos más severos o crónicos existe una reducción más marcada de TSH, T4 total y T3 total. El COVID-19, en fases tanto agudas como convalecientes, se ha asociado con este síndrome, sobre todo en pacientes con enfermedad moderada a severa,

con linfopenia y/o marcadores de inflamación elevados. La prevalencia del SEE varía entre el 28 y el 64% y aumenta con la severidad de la infección. Como en otros pacientes críticamente enfermos, estas alteraciones en el perfil tiroideo se asocian a una elevada mortalidad. Se ha visto que aquellos con enfermedad leve también llegan a presentar SEE. Los pacientes con COVID-19 y linfopenia suelen tener una mayor disminución en las concentraciones de TSH, T4 total, T4 libre y T3 total, así como un aumento en marcadores de inflamación como la interleucina 6 (IL-6), la proteína C reactiva y la ferritina, comparado con los no linfopénicos. En los pacientes que sobreviven la infección por SARS-CoV-2 las alteraciones en el perfil tiroideo se recuperan tres a seis meses después de la hospitalización.

Las alteraciones en el sistema tirotrópico y los cambios en el metabolismo periférico de las hormonas tiroideas en el SEE que ocurre en pacientes con COVID-19 son el resultado de un estado inflamatorio sistémico en el que las interleucinas 1 $\beta$ , 6 y 18, así como el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) juegan un papel primordial. Las alteraciones periféricas incluyen cambios en los niveles y afinidad de las proteínas transportadoras de hormonas tiroideas, en la expresión de sus receptores, así como modificaciones en la expresión y actividad de las desiodinasas. Al reducirse la actividad de las 5'-desiodinasas 1 y 2, se disminuye la conversión de T4 a T3 y de manera concomitante se fomenta la actividad de la desiodinasa 3 la cual inactiva a estas últimas. En el SEE en general, la síntesis y secreción de la hormona liberadora de tirotrópica en el hipotálamo está disminuida, con la consecuente reducción en la secreción de TSH. Esto se debe, en parte, al efecto del hipercortisolismo propio de cualquier estado proinflamatorio que, además, está exacerbado en muchos de estos pacientes, ya que reciben dosis terapéuticas de glucocorticoides. Este hipercortisolismo también contribuye a la disminución en la conversión periférica de T4 a T3.

## TIROIDITIS SUBAGUDA

Se han descrito varias formas de tiroiditis subaguda en pacientes con COVID-19. La tiroiditis subaguda de Quervain o granulomatosa es de etiología viral, generalmente atribuida a infecciones de vías respiratorias altas por Coxsackie A y B, Echovirus o virus sincial respiratorio. Se caracteriza por un pródromo de dos semanas de odinofagia y rinorrea, al cual se agrega dolor agudo e inflamación de la glándula tiroidea, que está acompañado de síntomas y signos de tirotoxicosis, como palpitaciones, temblor distal, diaforesis y ansiedad. A

la exploración física, el lóbulo tiroideo afectado está aumentado de tamaño, es de consistencia pétreo y doloroso en suma a la palpación. La tirotoxicosis se debe al escape de hormona tiroidea de la glándula inflamada y dura entre 2 y 6 semanas, después de lo cual encontramos una fase de hipotiroidismo transitorio de duración variable, con la eventual recuperación de la función tiroidea normal. Esta respuesta trifásica dura en total de 1 a 3 meses y en algunos casos puede recurrir en el lóbulo contralateral. El tratamiento es sintomático y consiste en betabloqueadores, antiinflamatorios no esteroideos y rara vez glucocorticoides. La fase hipotiroidea es usualmente bien tolerada y en contadas ocasiones se requiere el reemplazo transitorio con hormona tiroidea.

Se han reportado al menos 40 casos de tiroiditis subaguda dolorosa en el contexto de COVID-19, más del 70% de los cuales ha ocurrido entre 5 y 90 días después de la infección aguda con SARS-CoV-2; 5 y 25% se han diagnosticado antes y durante la fase aguda del COVID-19, respectivamente. Desde el punto de vista clínico y bioquímico estos casos son indistinguibles de los casos de tiroiditis de Quervain causada por otros virus respiratorios.

La tiroiditis silente, no dolorosa, se caracteriza por una infiltración linfocítica de la glándula y la presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea (TPO) y antitiroglobulina (Tg). Estos pacientes se presentan con síntomas y signos de tirotoxicosis, sin inflamación ni dolor en cuello. Bioquímicamente, la TSH se encuentra suprimida y la T4 y T3 discretamente elevadas; el gammagrama tiroideo muestra ausencia de captación del radiofármaco. Al igual que la tiroiditis subaguda de Quervain, la fase de tirotoxicosis va seguida de un periodo de hipotiroidismo con elevación variable de TSH y disminución de T4 y T3, pero a diferencia de ésta, sólo el 80% de estos recuperan una función tiroidea normal y el 20% restante persiste con hipotiroidismo. Algunos

casos de tiroiditis silente se han reportado en el contexto de COVID-19.

## TRASTORNOS TIROIDEOS AUTOINMUNES

La infección por SARS-CoV-2 puede desencadenar fenómenos autoinmunes que pueden persistir mucho después de la resolución de la infección viral aguda. Se han descrito distintas enfermedades autoinmunes, como síndrome antifosfolípido, esclerosis múltiple, anemia hemolítica, púrpura trombocitopénica, síndrome de Guillain-Barré, artritis reumatoide y lupus eritematoso, así como diferentes trastornos tiroideos que se diagnostican semanas a meses después de que la infección aguda por SARS-CoV-2 se ha resuelto. En algunos casos estos fenómenos autoinmunes son transitorios, pero en otros persisten después del seguimiento a largo plazo. De hecho, otras infecciones virales pueden causar también estos trastornos autoinmunes transitorios, que son el resultado de mimetismo molecular o de la presencia de superantígenos virales. En lo que respecta al mimetismo molecular, varias proteínas del SARS-CoV-2, incluyendo la proteína S y diversas nucleoproteínas, poseen una homología considerable con proteínas del huésped, específicamente la TPO, lo que puede dar lugar a reacciones cruzadas.

Se han reportado cerca de 20 casos con hipertiroidismo autoinmune que inicia 4-8 semanas después de un cuadro de infección por SARS-CoV-2. La presentación clínica es similar a lo descrito en pacientes con enfermedad de Graves, con palpitaciones, temblores, diaforesis, ansiedad, intolerancia al calor y pérdida de peso. En la mayor parte de estos casos se trata de pacientes sin antecedentes personales o familiares de enfermedad tiroidea autoinmune y por lo menos dos casos cumplen criterios de tormenta tiroidea. Bioquímicamente, cursan con supresión de la TSH y elevación de

T4 y T3, con anticuerpos anti-TPO, anti-Tg y antirreceptor de TSH o inmunoglobulina estimulante de la tiroides positivos. Se especula que la infección por SARS-CoV-2 puede inducir la emergencia de linfocitos CD4+ autorreactivos que evaden el control inmunológico, los cuales eventualmente resultan en la producción de anticuerpos estimulantes del receptor de TSH.

## TRASTORNOS TIROIDEOS SECUNDARIOS A VACUNAS

Se han desarrollado siete vacunas contra SARS-CoV-2, evaluadas en estudios clínicos controlados y aprobados en tiempos récord sin precedentes. Estas vacunas se empezaron a aplicar en enero de 2021 e incluyen las basadas en RNAm (Pfizer y Moderna); las que están hechas de vectores adenovirales no replicantes (Oxford-Astra Zeneca, Sputnik, Janssen y CanSino-Convividencia); y la que consiste en virus inactivados (CoronaVac). Si bien la inmunización contra SARS-CoV-2 ha reducido el número de casos y la mortalidad por COVID-19, también han dado lugar a eventos adversos a corto y largo plazo, entre ellos el desencadenamiento de condiciones autoinmunes como la enfermedad de Graves o hipertiroidismo autoinmune. A la fecha se han reportado 15 casos de enfermedad de Graves en asociación a vacunas basadas en RNAm y tres casos que fueron diagnosticados poco después de haber recibido la vacuna Oxford-Astra Zeneca.

En cuanto a la fisiopatología de estos fenómenos postvacuna, se piensa que pueden deberse a una reacción cruzada entre la proteína S y la TPO, ya que estas dos moléculas guardan una homología considerable. Si bien las vacunas de RNAm no incluyen un adyuvante tradicional, el liposoma que las transporta es reconocido por, y puede unirse a, receptores tipo toll (TLR), lo cual puede desencadenar una respuesta inmune aberrante.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Chen W, Tian Y, Li Z, Zhu J, Wei T, Lei J. Potential Interaction between SARS-CoV-2 and Thyroid: A Review. *Endocrinol (United States)*. 2021;162(3):1–13.
- Chen Y, Xu Z, Wang P, Li X, Shuai Z, Ye D, et al. New-onset autoimmune phenomena post COVID-19 vaccination. *Immunology*. 2021;
- Giovanella L, Ruggeri RM, Ověariček PP, Campenni A, Treglia G, Deandreis D. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review. *Clin Transl Imaging*. 2021;9(3):233–40.
- Khoo B, Tan T, Clarke SA, Mills EG, Patel B, Modi M, et al. Thyroid Function Before, During, and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):E803–11.
- Lania A, Sandri MT, Cellini M, Mirani M, Lavezzi E, Mazziotti G. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: The THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*. 2020 Oct 1;183(4):381–7.
- Lisco G, De Tullio A, Jirillo E, Giagulli VA, De Pergola G, Guastamacchia E, et al. Thyroid and COVID-19: a review on pathophysiological, clinical and organizational aspects. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(9):1801–14.
- Lui DTW, Lee CH, Chow WS, Lee ACH, Tam AR, Fong CHY, et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(2):E926–35.
- Minciullo PL, Ruggeri RM, Vita G, Benvenega S, Gangemi S. Development of Hashimoto's thyroiditis after subacute thyroiditis: An unusual patient. *Thyroid*. 2009;19(1):73–4.
- Pujol A, Gómez LA, Gallegos C, Nicolau J, Sanchis P, González-Freire M, et al. Thyroid as a target of adjuvant autoimmunity/inflammatory syndrome due to mRNA-based SARS-CoV2 vaccination: from Graves' disease to silent thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;(0123456789).
- Rotondi M, Coperchini F, Ricci G, Denegri M, Croce L, Ngnitejeu ST, et al. Detection of SARS-COV-2 receptor ACE-2 mRNA in thyroid cells: a clue for COVID-19-related subacute thyroiditis. *J Endocrinol Invest*. 2021;44(5):1085–90.
- Ruggeri RM, Campenni A, Deandreis D, Siracusa M, Tozzoli R, Petranović Ověariček P, et al. SARS-COV-2-related immune-inflammatory thyroid disorders: facts and perspectives. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(7):737–59.
- Speer G, Somogyi P. Thyroid complications of SARS and coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Endocr J*. 2021;68(2):129–136
- Vera-Lastra O, Medina G, Cruz-Dominguez MDP, Jara LJ, Shoenfeld Y. Autoimmune/inflammatory syndrome induced by adjuvants (Shoenfeld's syndrome): Clinical and immunological spectrum. *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(4):361–73.
- Zou R, Wu C, Zhang S, Wang G, Zhang Q, Yu B, et al. Euthyroid Sick Syndrome in Patients With COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11(October):1–7.

---

# Sección 6

---

## Sistema nefrourológico

### 16. ALTERACIONES RENALES



## Alteraciones renales

Salvador López Gil, Magdalena Madero

A lo largo del tiempo, se han establecido diferentes nefropatías virales (por ejemplo, virus hepatitis B, C, CMV, etc.) que resultan en un espectro diverso de manifestaciones a nivel renal. Existen diversos mecanismos involucrados en las nefropatías relacionadas a virus, de los cuales se incluyen tropismo renal directo, inducción de complejos inmunes anormales, efectos citopáticos y las relacionadas a falla multiorgánica.<sup>1</sup>

Dentro de las características de los blancos inmunogénicos del virus a nivel renal, cabe mencionar que los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2) son receptores que favorecen la entrada del virus al huésped; estos receptores, a nivel renal, se encuentran localizados en los túbulos proximales y conductos colectores en mayor medida, siendo el epitelio parietal, las células mesangiales y los podocitos los que poseen estos receptores en menor medida.<sup>2</sup>

El involucro renal es común en pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 y tanto el daño como la inflamación subclínica pueden persistir por meses, resultando en una disminución progresiva de la función renal que lleva a enfermedad renal crónica (ERC).<sup>3</sup>

La evidencia reciente ha documentado que más allá de la enfermedad aguda, los pacientes sobrevivientes a la infección por COVID-19 pueden experimentar secuelas que involucran en ocasiones tanto a los pulmones como manifestaciones extrapulmonares dentro de los que destaca el riñón. Estas manifestaciones se han descrito como síndrome post-Covid-19 o *Long COVID* que involucra cualquier órgano y/o sistema. En relación con el riñón, existe

evidencia de la presencia de estas manifestaciones y se han utilizado diversas definiciones en términos de temporalidad, donde destacan principalmente 8 a 12 semanas posteriores a la infección aguda. Estudios de cohortes han demostrado que a 30 días los sobrevivientes de la infección por COVID-19 presentan mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda, deterioro en la tasa de filtración glomerular estimada, enfermedad renal crónica terminal y eventos adversos renales mayores, esto íntimamente relacionado con el grado de severidad de la infección aguda.<sup>4</sup>

La relación entre ERC e infección por COVID-19 es bidireccional, ya que la primera puede predisponer a presentar mayor riesgo de infección, así como esta última incrementar la severidad de lesión renal aguda o daño renal agudo que conlleve a deterioro persistente de la función renal. La manifestación renal principal de la infección es la presencia de lesión renal aguda; sin embargo, existen estudios que han documentado que incluso 13% de los pacientes que no tuvieron lesión renal aguda durante la hospitalización mostraron una reducción en la tasa de filtrado glomerular (TFG) durante el seguimiento.<sup>4</sup>

Otros estudios han demostrado que el 35% de los pacientes que requirieron terapia de reemplazo renal durante la hospitalización por COVID-19 y posteriormente recuperaron función renal presentaron enfermedad renal crónica a los 6 meses. En otro estudio, 13% de los pacientes desarrollaron reducción de la función renal al seguimiento, aunque no presentarían lesión renal aguda durante la infección aguda por COVID-19.<sup>5</sup>

Se ha descrito que estos desarrollan un espectro amplio de enfermedades glomerulares y tubulares; los primeros reportes de biopsias *post mortem* documentaron involucro glomerular y tubulointerstitial en pacientes con infección aguda, destacando dentro las glomerulopatías a la glomeruloesclerosis focal y segmentaria (GEFyS) variedad colapsante como una de las principales entidades. Otras entidades encontradas en menor frecuencia fueron la enfermedad por cambios mínimos, glomerulopatía membranosa, vasculitis, antimembrana basal glomerular. En esta cohorte al seguimiento promedio de 155 días, se demostró que el 50% de los pacientes que requirieron terapia de sustitución renal recuperaron posteriormente función renal y quedaron libres de ella.<sup>6</sup>

Otro estudio multicéntrico realizado por nuestro grupo demostró que biopsias *post mortem* en la mayoría de los pacientes con lesión renal aguda tenían comorbilidades como principal asociación a los casos de lesión renal aguda grave; de estas, la presencia de enfermedad renal diabética se documentó en 27% de los casos y arterioesclerosis en 81%. A diferencia de otros estudios, no se encontró glomerulopatía colapsante y en un 29% se documentó la presencia de glomeruloesclerosis focal y segmentaria variedad perihiliar, como la lesión glomerular mas prevalente, esta última debido a la presencia de comorbilidades, sobrepeso y no necesariamente atribuible al virus.<sup>7</sup>

En los pacientes con trasplante renal, la literatura actual sugiere que aquellos hospitalizados por infección por COVID-19 tiene mayor riesgo de morir, esto debido al número de comorbilidades y el estado de inmunocompromiso. Asimismo, parece razonable que se esperen mayores complicaciones y recuperación prolongada en este tipo de población. Una cohorte prospectiva evaluó los desenlaces de 104 pacientes postrasplantados posterior al diagnóstico de COVID-19. El síndrome post-COVID-19 se definió como la presencia

de síntomas y/o anomalías de laboratorio persistentes por más de 8 semanas del inicio de la infección y que no fuesen atribuibles otros diagnósticos, encontrando una prevalencia de 45 y 70%, respectivamente. En este grupo se documentó una alta incidencia de rehospitalizaciones, principalmente por cuadros de sobreinfección pulmonar, así como deterioro agudo de la función del injerto renal.<sup>9</sup>

Los pacientes en terapia de reemplazo renal con hemodiálisis o diálisis peritoneal son particularmente vulnerables a la infección por SARS-CoV-2 y presentan alta tasa de mortalidad. Diferentes estudios han demostrado que la tasa de mortalidad estimada oscila entre el 6.5 a 52%,<sup>10</sup> mucho más alta que la de la población general. Una cohorte que incluyó a 248 pacientes en hemodiálisis de mantenimiento demostró que una de las manifestaciones encontradas a 6 meses de seguimiento fue la caquexia, definida como pérdida del 10% del peso corporal y/o debilidad muscular extrema, siendo el principal factor de riesgo asociado a la hipoalbuminemia inicial. Por otro lado, la mortalidad encontrada fue del 6% con una mediana de 78 días posterior a la infección aguda, siendo esta mayor en pacientes con edad avanzada, enfermedad arterial periférica, hipoalbuminemia e insuficiencia cardíaca crónica.<sup>11</sup> Otra cohorte de 78 pacientes en hemodiálisis observó que quienes experimentan sintomatología persistente a 3 y 6 meses después de la recuperación por COVID-19 impacta de forma significativamente negativa en la calidad de vida; dentro de las manifestaciones destacan fatiga, debilidad muscular, palpitations, dolor y episodios de ansiedad. Un dato a resaltar es que solo el 6% presentaron recuperación de los síntomas a los 3 meses.<sup>12</sup>

En términos de vacunación para la población con ERC, incluidos pacientes con terapia de reemplazo renal y trasplantados renales, se ha documentado que la respuesta inmunológica a las vacunas es menor cuando se compara con controles sanos. La eficacia de estas se ha

evaluado con la medición de los títulos de anticuerpos, demostrando títulos mucho menores así como una reducción de los títulos de forma muy temprana. Actualmente se encuentran realizando estudios de evaluación de efectividad en esta población en términos de reinfección a dos años posterior al esquema de vacunación.<sup>13</sup>

Se han documentado diversas manifestaciones renales posterior a la aplicación de las vacunas, principalmente de RNAm, destacando glomerulopatías de novo, como recaídas; estas manifestaciones que incluyen deterioro en la función renal, hematuria y/o síndrome nefrótico se presentan en la mayor parte de los casos en las primeras 4 semanas posterior a la aplicación. Las principales que se han reportado son: nefropatía por IgA, glomerulonefritis asociadas a ANCA y podocitopatías.<sup>14</sup> Por otro lado, existen reportes de casos de lesión renal aguda por nefritis intersticial y cuadros de rhabdomiólisis asociados a reciente exposición de vacunas contra COVID-19 de virus atenuado y RNAm, respectivamente.<sup>15,16</sup>

La investigación continua es imperativa para poder entender de mejor manera las secuelas a largo plazo de la infección por COVID-19, lo cual permitirá identificar intervenciones y mitigar las potenciales secuelas en los pacientes con enfermedades renales.

## REFERENCIAS

1. Pramod S, Khectan M, Ogu I, Alsanani A, Khitan Z. Viral Nephropathies, Adding SARS-CoV-2 to the List. *Int J Nephrol Renovasc Dis.* 2021;14:157-164
2. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome -coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). *Clin Exp Pediatr.* 2020;63(4):119-124.
3. Yende, S., Parikh, C.R. Long COVID and kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 17, 792-793 (2021).
4. Bowe B, Xie Y, Xu E, Al-Aly Z. Kidney Outcomes in Long COVID. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Nov;32(11):2851-2862.
5. Huang, C. et al. 6 month consequences of COVID19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 397, 220-232 (2021).
6. Kudose S, Batal I, Santoriello D, Xu K, Barasch J, Peleg Y, Canetta P, Ratner LE, Marasa M, Gharavi AG, Stokes MB, Markowitz GS, D'Agati VD. Kidney Biopsy Findings in Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Sep;31(9):1959-1968
7. Rivero J, Merino-López M, Olmedo R, Garrido-Roldán R, Moguel B, Rojas G, Chavez-Morales A, Alvarez-Maldonado P, Duarte-Molina P, Castaño-Guerra R, Ruiz-Lopez IK, Soria-Castro E, Luna C, Bonilla-Méndez A, Baranda F, Zabal C, Madero M, Valdez-Ortiz R, Soto-Abraham MV, Vazquez-Rangel A. Association between Postmortem Kidney Biopsy Findings and Acute Kidney Injury from Patients with SARS-CoV-2 (COVID-19). *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021 May 8;16(5):685-693.
8. Yende, S., Iwashyna, T. J. & Angus, D. C. Interplay between sepsis and chronic health. *Trends Mol. Med.* 20, 234-238 (2014).
9. Basic-Jukic, N, Juric, I, Furic-Cunko, V, et al. Follow-up of renal transplant recipients after acute COVID-19—A prospective cohort single-center study. *Immun Inflamm Dis.* 2021; 9: 1563- 1572.
10. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, Gharavi AG, Mohan S, Husain SA. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2020 Jul;31(7):1409-1415.
11. Sylvain Chawki, Albert Buchard, Hamza Sakhi, Karim Dardim, Karim El Sakhawi, Mokhtar Chawki, Henri Boulanger, Tomek Kofman, Djamel Dahmane, Philippe Rieu, David Attaf, Salima Ahriz-Saksi, Afshin Masoumi, Ali Zineddine Diddaoui, Luc Fromentin, Patrick Michaut, Rachida Nebbad, Jean-François Desassis, Laurence Nicolet, Julie Sohier-Attias, Frederic Besson, Remy Boula, Ali Haf, Abderrahmane Ghazali, Larbi Lamriben, Adem Arezki, Emmanuel Dupuis, Mohammad-Khair Rifard, Dominique Joly, Philippe Attias, Khalil El Karoui, on behalf of the HD-CovIDF Study Group, Long-term impact of COVID-19 among maintenance haemodialysis patients, *Clinical Kidney Journal*, 2021; , sfab166
12. Och, A.; Tylicki, P.; Polewska, K.; Puchalska Reglinska, E.; Parczewska, A.; Szabat, K.; Biedunkiewicz, B.; Debska Slizien, A.; Tylicki, L. Persistent post-COVID-19 syndrome in hemodialyzed patients—A longitudinal cohort study from the North of Poland. *J. Clin. Med.* 2021, 10, 4451
13. Bouwmans, P., Messchendorp, A.L., Sanders, J.S. et al. Long-term efficacy and safety of SARS-CoV-2 vaccination in patients with chronic kidney disease, on dialysis or after kidney transplantation: a national prospective observational cohort study. *BMC Nephrol* 23, 55 (2022).
14. Klomjit N, Alexander MP, Fervenza FC, Zoghby Z, Garg A, Hogan MC, Nasr SH, Minshar MA, Zand L. COVID-19 Vaccination and Glomerulonephritis. *Kidney Int Rep.* 2021 Dec;6(12):2969-2978
15. Ajmera KM. Fatal Case of Rhabdomyolysis Post-COVID-19 Vaccine. *Infect Drug Resist.* 2021;14:3929-3935
16. Unver S, Haholu A, Yildirim S. Nephrotic syndrome and acute kidney injury following CoronaVac anti-SARS-CoV-2 vaccine. *Clin Kidney J.* 2021 Aug 28;14(12):2608-2611



---

# Sección 7

---

## **Piel y aparato osteoarticulomuscular**

- 17. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS Y POSTVACUNA**
- 18. MIOPATÍA**
- 19. ARTROPATÍA**



## Manifestaciones cutáneas y postvacuna

Bonfilio Lazcano Prieto, Alejandro Barrera Godínez, Judith G Domínguez Cherit



### INTRODUCCIÓN

Desde el comienzo de la pandemia en marzo de 2020 hasta la fecha se han publicado alrededor de 2 700 artículos sobre COVID y piel, los cuales, la mayor parte, hablan sobre la gran variabilidad de lesiones cutáneas que se presentan en el paciente con infección por dicho virus. En 2020 se propuso clasificar las diferentes manifestaciones cutáneas por COVID-19 en 5 grupos, los cuales son: pseudo eritema pernio, lesiones vasculares, lesiones urticariales, lesiones maculopapulares, Livedo o necrosis.<sup>1</sup>

Las investigaciones han aumentado conforme el tiempo que ha durado esta pandemia. Hoy en día, se empiezan a demostrar las diversas afecciones en diferentes órganos que el COVID-19 genera posterior a la infección aguda. En el contexto de piel, a diferencia de otros órganos, aún no están del todo claras las repercusiones a largo plazo que pueden llegar a presentarse; esto se ve reflejado en los escasos artículos existentes en la literatura presente.

Además de la información sobre las manifestaciones cutáneas persistentes por COVID-19, existe bibliografía que menciona algunas enfermedades dermatológicas que se exacerban posterior a la infección por COVID-19, como es el caso de la psoriasis, lupus, pénfigo vulgar, etc. Al igual que enfermedades que aparecen *de novo* posterior a la infección o secuelas dermatológicas por infección por coronavirus 19.

Durante 2021 se publica el estudio observacional internacional más grande que habla sobre la persistencia de manifestaciones cutáneas y define el COVID-19 dermatológico persistente como pacientes con signos dermatológicos que persisten durante más de 60 días.<sup>2</sup> Este estudio reportó la persistencia de lesiones tipo perniosis (6 casos), livedo reticularis (1 caso) y erupciones papuloescamosas (2 casos).<sup>2</sup>

### LESIONES TIPO PERNIOSIS (COVID TOES). COVID-19 PERSISTENTE

Las lesiones tipo perniosis por COVID-19 son lesiones acrales eritematosas con edema y que pueden presentar vesículas o pústulas.<sup>1</sup> Por lo general ocurren en jóvenes y previamente sanos con COVID-19 relativamente leve y con

frecuencia pruebas negativas para el virus.<sup>3</sup> Estas manifestaciones cutáneas pueden llegar a persistir hasta 60 días después de la infección aguda.<sup>2</sup> Se han observado anomalías microvasculares en la capilaroscopia del pliegue ungueal en los pacientes, incluso cuando las lesiones se limitan a los dedos de los pies, lo que sugiere que los sabañones podrían ser una manifestación

de un proceso sistémico de inflamación microvascular. Por tal motivo se tiene la hipótesis de que las lesiones de tipo pernio persistentes pueden tener correlación con la disnea y fatiga que persisten tras la infección aguda por COVID-19 sin razón alguna.<sup>3</sup>

## CAÍDA DE PELO

Una de las secuelas más comunes después de la infección es la pérdida de cabello.<sup>4</sup> Existen dos entidades relacionadas con esta caída de pelo, que son el efлюvio telógeno (ET) y la alopecia androgenética.

El ET es una causa autolimitada de la caída difusa del cabello que suele aparecer entre 2 y 3 meses después de un acontecimiento desencadenante, por ejemplo, un estado febril, el estrés, las drogas o el período de postparto.<sup>5</sup> En noviembre de 2021 se publicó una revisión sistemática sobre ET por COVID-19, en el cual se incluyeron 632 pacientes de 19 estudios multinacionales con ET y antecedentes de infección. La edad media fue de 44 años y hay una ligera mayor incidencia en mujeres (67%) en comparación con hombres. El síntoma más común en la infección fue fiebre en un 59%, seguido de tos en un 23%.<sup>6</sup> El ET suele desarrollarse después de alrededor de 50 días del diagnóstico de COVID-19, lo cual tiene un desarrollo más rápido a comparación con otras entidades febriles que causan ET.<sup>5</sup> Pacientes con comorbilidades como la hipertensión y la diabetes tienen un mayor riesgo para desarrollar ET tras la infección por COVID-19.<sup>6</sup>

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual se genera un cambio abrupto entre la fase anágena a la fase telógena en los casos de COVID-19. Las propuestas más aprobadas son las siguientes: sobreproducción de citocinas proinflamatorias, en especial IL 6 e interferón, durante la infección, generando daño en la matriz folicular; formación de microtrombos a causa de infección, que pueden ocluir el suministro

de sangre de los folículos pilosos; daño directo de la proteína *spike* en los receptores ACE2 presentes en la membrana de los folículos; daño folicular a causa de los tratamientos utilizados para tratar la infección.<sup>7</sup>

La relación entre la alopecia androgenética y COVID-19 grave puede deberse a la hiperactivación del receptor de andrógenos, ya que los receptores de andrógenos implicados en la patogénesis de la alopecia androgenética regulan la proteasa transmembrana serina 2, que desempeña un papel en la entrada del COVID-19 en la célula.<sup>8</sup> La alopecia androgenética es más común en los hombres que en las mujeres y se ha observado que la infección grave por COVID-19 es un factor de riesgo para su desarrollo.

## ÚLCERAS POR PRESIÓN COMO SECUELA DE INFECCIÓN POR COVID-19 GRAVE

Las infecciones agudas graves han originado otra epidemia de lesiones dermatológicas que son las úlceras por presión prono que se observan en varios sitios de la piel donde existe presión al momento de pronar al paciente para mejorar su ventilación. Estos sitios afectados, que no se habían visto con anterioridad, son el pabellón auricular, las mejillas, el reborde costal, los genitales, las rodillas y la cara anterior de piernas. Estas lesiones son difíciles de tratar e infiere un riesgo potencial de complicar la recuperación y prolongar la estancia hospitalaria.

En el INCMNSZ se realizó un estudio sobre la incidencia de este tipo de lesiones por presión; se estudiaron 240 pacientes que requirieron ventilación mecánica y por lo tanto estar en prono; de estos, el 84.2% presentó úlceras por presión.<sup>9</sup>

## SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO (MIS)

A principios de abril de 2020 se empezó a documentar en el Reino Unido un aumento de casos

en niños de enfermedad tipo Kawasaki comparada con el síndrome de choque tóxico, que posteriormente se le nombró como síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C).<sup>10</sup> La CDC define al MIS-C como fiebre persistente, inflamación (neutrofilia, PCR elevada y linfopenia) y evidencia de disfunción de uno o varios órganos (*shock*, trastorno cardiaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico) y estatus positivo para la infección actual o reciente mediante RT-PCR serología o prueba de antígeno; o exposición a COVID-19 en las 4 semanas antes de la aparición de los síntomas.<sup>10</sup> Los signos dermatológicos que se observan en el MIS-C son el exantema de presentación variable ya sea polimorfo, maculopapular, petequial, conjuntivitis, cambios en la mucosa oral, que son labios eritematosos, lengua en frambuesa, eritema de la mucosa oral o faríngea y edema periférico en manos y pies.<sup>11</sup>

El MIS-C se caracteriza por un aumento en las citocinas inflamatorias producidas por las células inmunitarias innatas y adaptativas. Se piensa que el COVID-19 podría actuar como desencadenante o factor inmunomodulador para el desarrollo de estas citocinas proinflamatorias.<sup>10</sup> Es de gran importancia destacar que los resultados de laboratorio positivos confirmatorios para la infección por COVID-19 en los pacientes con MIS-C varían para la prueba RT-PCR detectados en el 13 y 69% y para serología del 75 al 100%. El alto porcentaje de la negatividad a la PCR apoya firmemente que este síndrome podría ser el resultado de una reacción inmunológica anormal que suele desarrollarse cuando el virus ya no es detectable.

Si bien el cuadro de síndrome inflamatorio multisistémico fue descrito originalmente en niños, hoy en día existen reportes de casos en donde se describe un síndrome con las mismas características en adultos (MIS-A), determinado por marcadores inflamatorios elevados y disfunción multiorgánica, particularmente disfunción cardiaca, sin enfermedad respiratoria grave. La

CDC ha reportado 27 casos de MIS-A, destacando que la mayor parte de los casos tenían prueba RT-PCR negativa, pero serología para anticuerpos positiva.<sup>12</sup>

Este cuadro clínico asemeja al choque tóxico, por lo cual debe enfatizarse en su abordaje los diagnósticos diferenciales. Es importante siempre tener en mente las infecciones recientes con SARS-CoV-2 para poder identificar nuevas presentaciones clínicas cuando se tenga un paciente con fiebre de origen desconocido y presencia de lesiones dermatológicas inespecíficas.

## EXACERBACIÓN DE LAS ENFERMEDADES DERMATOLÓGICAS

La infección por COVID-19 se asocia a una respuesta inmunitaria exagerada que podría desbaratar el equilibrio inmunitario vulnerable en las enfermedades autoinmunes.

Dentro de la bibliografía, se encuentran varios reportes de casos en los cuales se menciona la exacerbación de lesiones de psoriasis tras la infección de COVID-19 aguda. Una de las probables causas podría atribuirse a la hidroxicloroquina o a los corticosteroides sistémicos que se utilizaron al comienzo en el tratamiento del COVID-19 y que son causas bien conocidas de psoriasis inducida por fármacos. Otra causa atribuible es la suspensión del tratamiento para la psoriasis durante el internamiento. Existe un caso de psoriasis guttata, aparentemente atribuible por la infección; se trata de un paciente masculino de 38 años con antecedente de psoriasis en placas con una única lesión activa y que 6 días después del inicio de síntomas respiratorios compatibles con COVID-19 desarrolló múltiples lesiones compatibles con la psoriasis guttata.<sup>13</sup>

El efecto de COVID-19 en enfermedades autoinmunes de la piel, las cuales pueden exacerbarse o manifestarse por primera vez, como la que se describe en un paciente con morfea

panesclerótica que inició *de novo* posterior a la infección, aunque después se le diagnosticó cáncer de pulmón. Los autores ponen en duda si las alteraciones cutáneas son secundarias a la infección viral o como un síndrome paraneoplásico.<sup>14</sup>

Existe un reporte de caso sobre un paciente que en su día 20 postinfección aguda por COVID-19 comienza con una erupción purpúrica en ambas piernas, progresiva y sin datos de alguna otra causa desencadenante. Su resolución completa se presentó una semana después.<sup>15</sup>

## REACCIONES POSTVACUNACIÓN

La incidencia de reacciones adversas cutáneas (RAC) relacionadas con la vacunación es mayor en mujeres que en hombres. La primera dosis de vacunación tiende a presentar mayor incidencia de reacciones adversas comparada con la segunda dosis.<sup>16,17</sup>

Las reacciones adversas cutáneas más comunes son las relacionadas al sitio de inyección y sus síntomas son: aumento en la sensibilidad, hinchazón, eritema, dolor y prurito.<sup>16,17</sup> El término “brazo COVID” se ha implementado para describir una reacción de hipersensibilidad retardada que se produce aproximadamente una semana después de la administración de la vacuna de ARNm, principalmente Moderna®.<sup>17</sup>

Se cree que estas reacciones de hipersensibilidad son atribuibles a los excipientes de la vacuna, en especial al polietilenglicol (PEG) y el polisorbato 80 presentes en las vacunas BioNTech Pfizer®, Moderna®, AstraZeneca® y Johnson & Johnson®, o a los componentes lipídicos estructurales de la vacuna o al mismo componente de RNAm.<sup>18</sup>

### Reacción adversa de la vacuna con los rellenos dérmicos y toxina botulínica

En diciembre de 2020, la FDA publicó un documento sobre la vacuna Moderna® en donde se mencionan tres casos de pacientes que desarro-

llaron edema facial posterior a la aplicación de la vacuna.<sup>19</sup> También se ha reportado reacción de hipersensibilidad con toxina botulínica y la aplicación de Sinovac®.<sup>20</sup> Los rellenos dérmicos de ácido hialurónico generan una reacción inflamatoria retardada a consecuencia de las vacunas de RNAm (Moderna® y BioNTech Pfizer®).<sup>21</sup>

### Reacciones adversas cutáneas graves

Afortunadamente, las reacciones adversas cutáneas graves son muy pocas. A la fecha de publicación sólo se han divulgado algunos reportes de casos donde, posterior a la aplicación de alguna vacuna, se desarrollaron manifestaciones cutáneas compatibles con síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de DRESS, de Sweet y eritema multiforme extenso.<sup>22</sup>

### Reacciones ampollas autoinmunes

A la fecha de publicación de este capítulo, se han reportado 12 casos de enfermedades ampollas subepidérmicas atribuibles a la vacunación por COVID-19, de los cuales en 8 se confirmó el diagnóstico histopatológico de penfigoide ampolloso.<sup>22</sup>

### Reacciones autoinmunes vasculares

Se han descrito diferentes reacciones de tipo vascular: vasculitis leucocitoclástica, lesiones purpúricas, livedo, lesiones tipo perniosis y eritromelalgia.<sup>23</sup>

### Vasculitis

Los casos de activación o reactivación de vasculitis leucocitoclástica y vasculitis por IgA han sido reportados a causa de los tres tipos de vacunas (RNAm, vector virales y virus inactivos).<sup>23</sup>

### Trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacuna

Lesiones purpúricas/petequiales a causa de púrpura trombocitopénica autoinmune han

sido reportadas a causa de las vacunas de RNAm (Moderna® y BioNTech Pfizer®) y de vectores virales (AstraZeneca®).<sup>22</sup>

### Lesiones tipo perniosis

Estas se han reportado principalmente en las vacunas de tipo RNAm (Moderna® y BioNTech Pfizer®) y de virus inactivos.<sup>22</sup>

### Exantemas

Dentro de la literatura, los más comunes que proceden de la vacunación son el maculopapular morbiliforme y el papulovesicular y la sintomatología clave de ambos es el prurito.<sup>2</sup>

### Reacciones de urticaria

Se han reportado casos de urticaria con angioedema que se desarrollan desde horas hasta días después de la aplicación de la vacuna.<sup>23</sup>

### Reacciones eczematosas

Existen reportes de dermatitis eczematosas difusas en pacientes sin historia previa de dermatitis atópica, que afectan la espalda, brazos y piernas. Son bilaterales sin tendencia a la simetría.<sup>23</sup>

### Agudización de enfermedades

La agudización de dermatosis existente se ha reportado en pacientes tras la aplicación de vacunas de tipos RNAm y de vectores virales.<sup>20</sup> La agudización de enfermedades se ha reportado en pacientes con psoriasis, dermatitis atópica, liquen plano, pénfigoide ampolloso, pénfigo vulgar, vitíligo, vasculitis urticariana, vasculitis de pequeños vasos, eritema multiforme, enfermedad de Darier y un caso de transición de lupus cutáneo subagudo a lupus sistémico generalizado.<sup>20</sup> Existen reportes de reactivación de infecciones por virus herpes simple y herpes varicela zoster.<sup>24</sup>



## CONCLUSIONES

El conocimiento sobre la infección de COVID-19 aumenta día con día y se ve plasmado en las diversas investigaciones que se pueden encontrar en la literatura actual. Sin embargo, la mayor parte de éstas se han centrado en la infección aguda y poco a poco la información sobre los diversos desenlaces de los pacientes en recuperación va en aumento.

La información que actualmente se tiene sobre las manifestaciones dermatológicas post-COVID-19 es muy limitada, aun así nos permite dar un pequeño vistazo hacia el enorme panorama que en poco tiempo nos vamos a enfrentar. De igual manera, creemos necesario promover el conocimiento sobre las reacciones generadas por la vacunación de COVID-19, ya que es un tema del cual nos falta mucho por aprender.

En nuestro país, el aumento en el número de casos y el avance en la vacunación para COVID-19 va a generar un aumento en las manifestaciones post-COVID-19 y, por tal motivo, es necesario estar informado y conocerlas para poder realizar un adecuado manejo.

## REFERENCIAS

- Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol.* 2020;183(1):71-7.
- McMahon DE, Gallman AE, Hruza GJ, Rosenbach M, Lipoff JB, Desai SR, et al. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *Lancet Infect Dis.* marzo de 2021;21(3):313-4.

3. Mehta P, Bunker CB, Ciurtin C, Porter JC, Chambers RC, Papadopoulou C, et al. Chilblain-like acral lesions in long COVID-19: management and implications for understanding microangiopathy. *Lancet Infect Dis*. 1 de julio de 2021;21(7):912.
4. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 9 de agosto de 2021;11(1):16144.
5. Aksoy H, Yıldırım UM, Ergen P, Gürel MS. COVID-19 induced telogen effluvium. *Dermatol Ther*. 2021;34(6):e15175.
6. Hussain N, Agarwala P, Iqbal K, Omar HMS, Jangid G, Patel V, et al. A systematic review of acute telogen effluvium, a harrowing post-COVID-19 manifestation. *J Med Virol* [Internet]. [citado 25 de enero de 2022];n/a(n/a).
7. Sattur SS, Sattur IS. COVID-19 Infection: Impact on Hair. *Indian J Plast Surg*. octubre de 2021;54(4):521-6.
8. Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Herrera S, Hermosa-Gelbard Á, et al. Androgenetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: The «Gabin sign». *J Am Acad Dermatol*. agosto de 2020;83(2):680-2.
9. Hassiel Aurelio Ramirez-Marin, Irazu Contreras-Yañez, MS PhD, Karin Ivette Campos-Jimenez, M.D. Leticia Molina-Murrieta, M.S. Yeni Huerta-Ramirez, M.S. Judith Guadalupe Domínguez-Cherit, M.D., Pressure ulcers related to prone positioning: A pandemic amidst a pandemic. *Journal of Wound Care* 2022 en prensa
10. Marzano AV, Cassano N, Moltrasio C, Verdoni L, Genovese G, Vena GA. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Review with an Emphasis on Mucocutaneous and Kawasaki Disease-Like Findings. *Dermatology*. 2022;238(1):35-43.
11. Giraldo-Alzate C, Tamayo-Múnera C, López-Barón E, Caicedo-Baez MC, Piñeres-Olave BE. Síndrome inflamatorio multisistémico en niños asociado a COVID-19. Revisión narrativa de la literatura a propósito de un caso. *Acta Colomb Cuid Intensivo* [Internet]. 21 de noviembre de 2020 [citado 26 de enero de 2022].
12. Morris SB. 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* [Internet]. 2020 [citado 26 de enero de 2022];69.
13. Ganandan K, Sacks B, Ewing I. Guttate psoriasis secondary to COVID-19. *BMJ Case Rep CP*. 1 de agosto de 2020;13(8):e237367.
14. Lotfi Z, Haghghi A, Akbarzadehpasha A, Mozafarpour S, Goodarzi A. Pansclerotic Morphea Following COVID-19: A Case Report and Review of Literature on Rheumatologic and Non-rheumatologic Dermatologic Immune-Mediated Disorders Induced by SARS-CoV-2. *Front Med*. 2021;8:728411.
15. Jabri M, El Houada Lamasab N, Daoudi C, Jabrouni F, Benzekri H, Bouchlarhem A, et al. Purpura as a late complication of covid-19 infection that should not be ignored: Case report and brief review. *Ann Med Surg* 2012. enero de 2022;73:103216.
16. McMahon DE, Amerson E, Rosenbach M, Lipoff JB, Moustafa D, Tyagi A, et al. Cutaneous reactions reported after Moderna and Pfizer COVID-19 vaccination: A registry-based study of 414 cases. *J Am Acad Dermatol*. julio de 2021;85(1):46-55.
17. Grieco T, Maddalena P, Sernicola A, Muharremi R, Basili S, Alvaro D, et al. Cutaneous adverse reactions after COVID-19 vaccines in a cohort of 2740 Italian subjects: An observational study. *Dermatol Ther* [Internet]. noviembre de 2021 [citado 20 de enero de 2022];34(6).
18. Aquino MR, Bingemann TA, Nanda A, Maples KM. Delayed allergic skin reactions to vaccines. *Allergy Asthma Proc*. 1 de enero de 2022;43(1):20-9.
19. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee December 17, 2020 Meeting Announcement - 12/17/2020 - 12/17/2020 [Internet]. FDA. 2021 [citado 20 de enero de 2022].
20. Guo X, Li T, Wang Y, Jin X. Sub-acute hypersensitive reaction to botulinum toxin type A following Covid-19 vaccination: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 10 de diciembre de 2021;100(49):e27787.
21. Michon A. Hyaluronic acid soft tissue filler delayed inflammatory reaction following COVID-19 vaccination – A case report. *J Cosmet Dermatol*. septiembre de 2021;20(9):2684-90.
22. Bellinato F, Maurelli M, Gisoni P, Girolomoni G. Cutaneous Adverse Reactions Associated with SARS-CoV-2 Vaccines. *J Clin Med*. 16 de noviembre de 2021;10(22):5344.
23. Temiz SA, Abdelmaksoud A, Wollina U, Kutlu O, Dursun R, Patil A, et al. Cutaneous and Allergic reactions due to COVID-19 vaccinations: A review. *J Cosmet Dermatol*. enero de 2022;21(1):4-12.
24. Catalá A, Muñoz-Santos C, Galván-Casas C, Roncero Riesco M, Revilla Nebreda D, Solá-Truyols A, et al. Cutaneous reactions after SARS-COV-2 vaccination: A cross-sectional Spanish nationwide study of 405 cases. *Br J Dermatol*. 13 de julio de 2021;10.1111/bjd.20639.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares WR, de Souza Rangel F, Santos NO, dos Santos Freitas A, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 18 de abril de 2021;13(4):700.
- Galván Casas C, Catalá A, Carretero Hernández G, Rodríguez-Jiménez P, Fernández-Nieto D, Rodríguez-Villa Lario A, et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020;183(1):71-7.
- McMahon DE, Gallman AE, Hruza GJ, Rosenbach M, Lipoff JB, Desai SR, et al. Long COVID in the skin: a registry analysis of COVID-19 dermatological duration. *Lancet Infect Dis*. marzo de 2021;21(3):313-4.
- Rossi A, Magri F, Sernicola A, Michelini S, Caro G, Muscianese M, et al. Telogen Effluvium after SARS-CoV-2 Infection: A Series of Cases and Possible Pathogenetic Mechanisms. *Skin Appendage Disord*. 2021;7(5):377-81.
- Marzano AV, Cassano N, Moltrasio C, Verdoni L, Genovese G, Vena GA. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with COVID-19: A Review with an Emphasis on Mucocutaneous and Kawasaki Disease-Like Findings. *Dermatology*. 2022;238(1):35-43.
- Temiz SA, Abdelmaksoud A, Wollina U, Kutlu O, Dursun R, Patil A, et al. Cutaneous and Allergic reactions due to COVID-19 vaccinations: A review. *J Cosmet Dermatol*. enero de 2022;21(1):4-12.
- Bellinato F, Maurelli M, Gisoni P, Girolomoni G. Cutaneous Adverse Reactions Associated with SARS-CoV-2 Vaccines. *J Clin Med*. 16 de noviembre de 2021;10(22):5344.

## Miopatía

Haiko Nellen Hummel

### INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 19 (COVID-19) es una infección mundial pandémica emergente causada por SARS-CoV-2. Esta pandemia global ha impactado todas las facetas de la vida y al sistema de salud. Los pacientes infectados varían en sus presentaciones clínicas y, aunque primariamente es una enfermedad respiratoria, varios estudios han reportado y documentado afecciones extrapulmonares. Las manifestaciones clínicas incluyen por lo común síntomas musculoesqueléticos, tales como mialgias, artralgias y neuropatías/miopatías, lo que la ha posicionado como un neuropatógeno.

Adicionalmente, es imperativo investigar la patología y los potenciales mecanismos que la infección por SARS-CoV-2 tiene en el sistema musculoesquelético. Los ensayos previos han demostrado que esta infección induce un estado proinflamatorio en los pacientes con efectos sistémicos como consecuencia. La mayoría de los estudios se han enfocado en la respuesta inflamatoria y su impacto en el aparato respiratorio. Sin embargo, la literatura es más limitada en cuanto a la inflamación en otros órganos, en especial el sistema musculoesquelético.

Finalmente, es fundamental entender los efectos que la terapéutica actual utilizada para el COVID-19 pudieran tener a nivel del sistema musculoesquelético. Algunos de los fármacos indicados para manejo de esta infección (cloroquina, hidroxicloroquina, colchicina, antivirales específicos y corticoesteroides) pueden asociarse con miopatías tóxicas y otros efectos adversos, por lo que es prioritario conocer estas interacciones medicamentosas. En esta revisión se pretende entender los efectos a largo plazo que el COVID-19 pudieran tener sobre el sistema musculoesquelético, sus potenciales mecanismos de daño y las precauciones que los clínicos deberán tener en el manejo y rehabilitación de estos pacientes.

### EFFECTOS CLÍNICOS DE LA INFECCIÓN EN SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

Varios reportes en la literatura han descrito casos de infección por SARS-CoV-2, causando daño neuromuscular (miopatía, neuropatía y síndrome de Guillain-Barre) especialmente en pacientes críticamente enfermos o de mayor edad. En una revisión sistemática y un metaanálisis de 11 069 pacientes infectados por COVID-19 se concluyó que predominan los síntomas neurológicos más que los musculoesqueléticos. La debilidad

adquirida por pacientes hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos críticamente enfermos se debe a neuropatía del enfermo crítico, miopatía del enfermo crítico o ambas (polineuropatía del enfermo crítico).

Lo anterior es relevante para pacientes con COVID-19 admitidos a la terapia intensiva que han sido sometidos a ventilación invasiva y ciclos de pronación por síndrome de insuficiencia respiratoria progresiva del adulto que terminan con miopatía del enfermo crítico o polineuropatía del enfermo crítico. Es esencial que los

clínicos identifiquen y diagnostiquen correctamente a los que presenten estas complicaciones neuromusculares para que reciban rehabilitación temprana y tratamiento oportuno que mejore su pronóstico funcional. También es importante reconocer que la miopatía del enfermo crítico tiene un mejor pronóstico que la neuropatía del enfermo crítico. La fisiopatología exacta de la miopatía y la neuropatía del enfermo crítico no está bien entendida, especialmente la relacionada con COVID-19. Los factores de riesgo generales incluyen falla orgánica múltiple, sepsis, hiperglucemia, ventilación mecánica y nutrición parenteral. Estos factores de riesgo son muy prevalentes en los que ingresan a terapia intensiva. Se ha observado que la inflamación inducida por COVID-19 puede resultar en una tormenta de citocinas. Se piensa que la miopatía del enfermo crítico es el resultado de un severo daño orgánico con la consiguiente sobreproducción de citocinas que favorecen alteraciones microvasculares, metabólicas y eléctricas (canales).

Por otro lado, la neuropatía podría estar causada por una tormenta de factores sistémicos de inflamación (citocinas, óxido nítrico, radicales libres de oxígeno), produciendo condiciones hipóxicas que disminuyen la circulación de factores locales axonales de sobrevida o incrementan la permeabilidad vascular secundario a la inflamación crónica, causando edema vasogénico.

En los pacientes que presenten debilidad deberán evaluarse músculos periféricos y/o respiratorios. El reto en diagnosticar a estos pacientes infectados es que en la mayoría de las ocasiones se encuentran sedados y no cooperan. En estos casos se recomienda la electromiografía o estudios de conducción de un nervio único para el diagnóstico diferencial. En un ensayo clínico se reportó que los admitidos en terapia intensiva con debilidad en las cuatro extremidades, acompañados de niveles elevados de CPK, dímero D y linfopenia no tuvieron ninguna diferencia comparados con otras causas de miopatía/neuropatía del enfermo crítico. La única

característica distintiva en pacientes que padecían de miopatía del enfermo crítico fue notorio grado de actividad muscular espontánea.

En otro estudio que buscaba diferencias en cuanto al desenlace de aquellos que padecían debilidad generalizada se demostró que duraban más tiempo conectados a un ventilador ( $p < 0.001$ ), tenían estancias más prolongadas en la terapia ( $p = 0.008$ ), amanecían con mayores promedios de glucosa ( $p = 0.041$ ), calificaban con menor grado de movilidad a su egreso ( $p < 0.001$ ) y requerían de más tratamiento con esteroides, sedantes y analgésicos comparados con pacientes sin debilidad. Aquellos con miopatía y neuropatía del enfermo crítico también tienden a tener mayor dificultad para retirarlos del ventilador debido a la debilidad de los músculos respiratorios. Pacientes con COVID-19 con miopatía del enfermo crítico presentan síntomas de hipotrofia severa de la cintura escapular y/o del área perineal. Los estudios que han evaluado la debilidad que desarrollan pacientes en la terapia intensiva por diversas etiologías se han asociado con un peor pronóstico funcional a los 6 meses de haber egresado de la terapia, así como a una mayor mortalidad a los 6-12 meses. Lo anterior no se ha podido demostrar en aquellos ingresados a la terapia intensiva, probablemente porque se requieren estudios a más largo plazo.

Las intervenciones terapéuticas en pacientes que presentan miopatía y/o neuropatía del enfermo crítico se enfocan más en la prevención y en un tratamiento oportuno para aumentar las posibilidades de recuperar la función lo más pronto posible. El aspecto preventivo se concentra en reducir los tiempos que un paciente se mantiene inmóvil. El aspecto terapéutico se limita a la rehabilitación pulmonar y a la fisioterapia. Un metaanálisis demostró que la rehabilitación temprana con movilización reduce la atrofia muscular y previene la posibilidad de desarrollar miopatía/neuropatía del enfermo crítico. Hay que tener cuidado con los que sufren

delirio inducido por sedantes, ya que interfiere con la oportunidad de recibir rehabilitación pulmonar y física debido a la falta de cooperación y motivación.

Las mialgias y la debilidad generalizada ocurren hasta en el 50% de los pacientes sintomáticos con COVID-19. A pesar de que algunos ensayos sugieren que la ocurrencia del dolor muscular no se incrementa con la severidad de la infección, en pacientes con imágenes tomográficas o radiológicas del pulmón afectadas, las mialgias fueron un importante factor predictivo para la severidad de la enfermedad en general. En un estudio de 214 hospitalizados en Wuhan, el 19% de los casos tenían niveles de creatinina cinasa (CPK) elevados por arriba de 200 U/L con un rango superior de hasta 12.216 U/L. El promedio de CPK con SARS leve a moderado fue de 269 U/L, alcanzando un promedio de 609 U/L en aquellos sujetos con un curso más severo de la enfermedad. Comparado con individuos sanos pareados por edad, aproximadamente 2 a 3 meses después del egreso hospitalario, los pacientes con SARS moderado a severo presentaron una reducción del 32% en la fuerza de agarre y una disminución del 13% en la distancia recorrida en un periodo de tiempo de 6 minutos. Lo anterior sugiere que la infección por SARS produce déficits tanto en la fuerza muscular como en la resistencia, tal vez debido a los efectos proinflamatorios de la infección viral y al desacondicionamiento que ocurre durante el periodo de convalecencia. La capacidad funcional disminuida de estos pacientes corresponde con la reducción de varios índices relacionados con la calidad de vida. También se traduce en impactos ocupacionales con sólo un 40% de los pacientes capaces de regresar a laborar entre 2 a 3 meses después del evento agudo.

Existen pocos estudios que han analizado la correlación entre los niveles de CPK y el daño muscular, así como el desenlace clínico. Los ensayos previos conducidos durante el

brote de SARS-CoV encontraron que los niveles de CPK son un importante predictor de falla de oxigenación y muerte en pacientes con SIRPA. La mayoría de la literatura coincide en que los niveles elevados de CPK se asocian con insuficiencia respiratoria y desenlace fatal más que con neumonía por SARS y manifestaciones musculares.

Actualmente existen pocos reportes de casos de rhabdomiolisis asociado con la infección por SARS-CoV-2 y llama la atención porque con el virus previo raramente se había encontrado. También se han documentado varios casos de síndrome de Guillain-Barré que se presentaron en pacientes hospitalizados con COVID-19. El síndrome de Guillain-Barré relacionado a COVID-19 tendía a acompañarse de neumonía, síndrome de distrés respiratorio y neuropatía desmielinizante extensa.

El impacto musculoesquelético de COVID-19 a largo plazo es incierto, pero ya en este momento de la pandemia es muy patente que una variedad de signos y síntomas persistirán en los pacientes afectados por esta infección. Un estudio reciente de pacientes post-COVID-19 no hospitalizados reportó que los síntomas persistentes más predominantes fueron la cefalea, “neblina cerebral”, anosmia, disgeusia y mialgias. Más de la mitad de los hospitalizados reportaron una fatiga significativa varios meses después de ser egresados, particularmente en pacientes admitidos a terapia intensiva.

## EFFECTOS BIOLÓGICOS DE LA INFLAMACIÓN SOBRE EL SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

La inflamación inducida por COVID-19 afecta negativamente al sistema musculoesquelético a través de diversos mecanismos propuestos. El SARS-CoV-2 utiliza los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), receptor que se encuentra en muchos tipos de

tejidos como el músculo liso, tejido sinovial y cartilago y, por esta vía, penetra a la célula y se replica. Los receptores ACE2 tienen múltiples funciones que incluyen propiedades antiinflamatorias y de restricción en la absorción ósea.

Un mecanismo propuesto es que cuando este virus utiliza los receptores ACE2 para entrar a la célula bloquea su función y produce disminución de la masa ósea e inflamación articular. La apoptosis de las células infectadas por el virus conlleva a más inflamación local. Lo anterior cobra especial importancia en los pacientes con COVID-19 dependientes de un ventilador, ya que si están conectados por periodos prolongados se liberan señales proinflamatorias que empeoran la fragilidad ósea y muscular. Además, el COVID-19 induce hipoxia que ocasiona la sobreproducción de citocinas inflamatorias, como el ligando del receptor activador del factor nuclear-B (RANKL), factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF). Diferentes ensayos han demostrado cómo estas moléculas inducidas por la hipoxia pueden activar osteoclastos y bloquear la osteogénesis por estos, lo que aumenta la resorción ósea y restringe la formación de hueso.

La respuesta inflamatoria al SARS-CoV-2 a nivel del aparato respiratorio puede producir inflamación sistémica que afecta a muchos órganos, incluyendo el sistema musculoesquelético. La literatura describe cómo la infección por SARS-CoV-2 induce la elevación sistémica de citocinas y libera moléculas, como CKCL19, IFN-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-17 y TNF- $\alpha$ . Estas moléculas inflamatorias tienen numerosos mecanismos potenciales por los que se pueden producir síntomas musculoesqueléticos. Las IFN- $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-17 y TNF- $\alpha$  impactan directamente al músculo esquelético al inducir proteólisis de las fibras musculares y disminuir la síntesis de proteínas. Las IL-1 $\beta$  e IL-6 pueden ocasionar fibrosis al estimular la

actividad del fibroblasto muscular. Asimismo, IL-1 $\beta$  y TNF- $\alpha$  inhiben la diferenciación y proliferación de las células satélite, que son las progenitoras involucradas en el crecimiento de la fibra muscular, CXCL10, IL-17 y TNF- $\alpha$  inducen osteoclastogénesis e inhiben la proliferación y diferenciación de osteoblastos causando mayor fragilidad ósea. Las IL-1 $\beta$ , IL-6 y TNF- $\alpha$  inducen condrolisis, lo que se traduce en artralgias y/o progresión de la osteoartritis. Las IL-1 $\beta$ , IL-17 y TNF- $\alpha$  pueden contribuir a la tendinopatía al interferir con la actividad biológica de los tenocitos. Por esta razón, todas estas moléculas inflamatorias podrían estar involucradas en la disminución de la fuerza y resistencia muscular, así como en el incremento de la fragilidad ósea asociados con la infección por COVID-19.

## SECUELAS MUSCULOESQUELÉTICAS EN LA TERAPIA

Es primordial entender las potenciales secuelas musculoesqueléticas que las terapias utilizadas para el manejo de COVID-19 pudieran ocasionar. Se están investigando múltiples medicamentos como opciones terapéuticas potenciales para pacientes. Algunas terapias reutilizadas incluyen drogas como la cloroquina/hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir, ribavirina, interferón (IFN)  $\alpha$  y  $\beta$  y el uso de corticoesteroides. Algunos estudios han descrito cómo el IFN  $\alpha$  e IFN  $\beta$  se han asociado con artralgias y mialgias en pacientes sometidos a esta terapia. También se han reportado miopatía y neuromiopatía con el uso de esquemas con cloroquina/hidroxicloroquina. Aunque es raro, el tratamiento con lopinavir/ritonavir se ha asociado con artralgia, dolor de espalda baja y osteonecrosis. La ribavirina puede producir artralgias y dolor musculoesquelético hasta en el 10% de los pacientes tratados con esta droga. Se ha incrementado la indicación de corticoesteroides en el tratamiento

de los pacientes con COVID-19. El uso prolongado de corticosteroides se ha asociado con una variedad de efectos adversos en el hueso, incluyendo osteonecrosis, densidad mineral ósea reducida y osteoporosis. Otros estudios han demostrado cómo los esteroides producen atrofia y debilidad muscular. Si estos efectos son consecuencia específicamente del uso de esteroides es difícil de asegurar, ya que estas alteraciones también ocurren en pacientes críticamente enfermos sin tratamiento con esteroides. Estos pacientes deberán de ser monitorizados por los efectos secundarios a largo plazo.

## REHABILITACIÓN

Para los clínicos es igualmente trascendente entender el potencial impacto a largo plazo que la infección por COVID-19 puede tener en los pacientes y su recuperación. En un estudio de cohorte que siguió la recuperación de 300 hospitalizados, se encontró que el 56.3% de estos se quejaban de dolor musculoesquelético hasta un mes después del egreso. Los autores también encontraron que los síntomas musculoesqueléticos más frecuentemente descritos después de que se recuperaron de la infección aguda fueron la fatiga, seguido de dolor lumbar, artralgias, mialgias y dolor cervical. En otra serie de casos hospitalizados se encontró que 23.7% presentó artralgias y mialgias persistentes por más de un mes después de su egreso.

Por esta razón es importante considerar la posibilidad de infección por COVID-19 cuando se manejen pacientes con molestias musculoesqueléticas. Los programas de rehabilitación han demostrado su beneficio en pacientes con síntomas musculoesqueléticos persistentes que se están recuperando de una infección por COVID-19. Estudios previos que investigaron la recuperación después de la infección por SARS-CoV-1 demostraron que los programas de ejercicio mejoraban la fun-

ción cardiorrespiratoria y musculoesquelética. Adicionalmente, prevenir la inactividad física prolongada en los recuperados es vital para regresarlos lo más pronto posible a la movilidad y función que tenían antes de la infección.

## SÍNTESIS DE LOS EFECTOS DE COVID-19 SOBRE EL SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

### Afección neuromuscular: neuropatía/miopatía

Los pacientes con COVID-19 admitidos a la UCI sometidos a ventilación mecánica y ciclos de pronación tienen un mayor riesgo de presentar miopatía del enfermo crítico y/o polineuropatía del enfermo crítico; más raro, síndrome de Guillain-Barre.

En pacientes sedados o poco cooperadores la electromiografía y los estudios de conducción de nervio único son útiles para el diagnóstico.

### Impacto de la inflamación sobre el sistema musculoesquelético

El estado proinflamatorio inducido por COVID-19 puede producir artritis reactiva, fibrosis muscular, aumento de la fragilidad ósea, tendinopatía y debilidad muscular.

Artralgias y mialgias se presentan comúnmente temprano en la infección por COVID-19, aun en ausencia de síntomas respiratorios. Las mialgias ocurren con mayor frecuencia.

Estudios demuestran que las artralgias pueden preceder el inicio de fiebre y síntomas respiratorios en pacientes infectados.

### Rehabilitación

Los síntomas musculoesqueléticos pueden persistir después de la recuperación de COVID-19, siendo las molestias más frecuentes la fatiga, artralgias, mialgias y dolor de espalda baja y cervical.

La rehabilitación puede mejorar los síntomas musculoesqueléticos persistentes incluyendo programas de ejercicio y/o terapia física.

### LECTURAS RECOMENDADAS

- Abdullahi A, Candan SA, Abba MA, et al. Neurological and musculoskeletal fractures of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2020; 11:687
- De Rosa A, Verrengie EP, Merlo I, et al. Muscle manifestations and CK levels in COVID infection: results of a large cohort of patients inside a Pandemic COVID-19 Area. *Acta Myol* 2021; 40: 1-7.
- Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, et al. Musculoskeletal consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am* 2020;1197-1204
- Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, et al. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-COV-2 admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy. *JAMA* 2020; 323: 1574-81.
- Hasan LK, Deadwiler B, Haratian A, et al. Effects of COVID-19 on the Musculoskeletal System: Clinician'S Guide. *Orthop Res Rev* 2021;13: 141-150.
- Pitscheider L, Karolyi M, Burkert FR, et al. Muscle involvement in SARS-COV-2 Infection. *Eur J Neurol* 2021; 28; 3411-17.

## Artropatía

Juan Carlos Anda Garay, Kevin Fernando Reyna Pérez, Alexis Trejo Montes



### INTRODUCCIÓN

Durante los últimos 3 años se presentó un fenómeno sin comparación a nivel mundial: el coronavirus SARS-CoV-2, el cual es responsable de la enfermedad COVID-19, ha infectado a más de 300 millones de personas a lo largo del mundo y ha causado más de 5.5 millones de muertes, lo cual ha repercutido en la esfera biológica, psicológica, social y económica.<sup>1</sup> Mientras que la mayor parte de los esfuerzos de la comunidad médica y científica se han dirigido al diagnóstico, tratamiento y prevención de la enfermedad aguda, ha surgido una segunda pandemia: el COVID prolongado o síndrome post-COVID, del cual la evidencia es limitada.

La infección por el virus SARS-CoV-2 es una entidad patológica que abarca, principalmente, enfermedad pulmonar y cardiovascular; no obstante, también ocasiona un sinfín de manifestaciones y complicaciones extrapulmonares, incluyendo neurológicas, gastrointestinales, dermatológicas y mioarticulares.<sup>2</sup> En el caso de la afección articular, puede ocurrir en diferentes momentos de la enfermedad: como manifestación inicial, durante la fase aguda de la enfermedad o incluso después, durante el periodo de convalecencia.

La prevalencia de las complicaciones a largo plazo del COVID-19, de acuerdo con estudios observacionales y registros hospitalarios, es de 10 a 30%, con signos y síntomas que pueden durar más de 90 días.<sup>3</sup> Un reciente metaanálisis encontró que 80% de los sobrevivientes de la enfermedad presentan al menos un síntoma post-COVID-19. Este estudio identificó más de 50 signos y síntomas, o tipos de síndrome post-COVID, en pacientes que se habrían recuperado de la infección aguda por SARS-CoV-2.<sup>4</sup> En otras publicaciones, como la de Dennis y cols., quienes evaluaron a pacientes mayores de 18 años, con tasas de hospitalización <20 % y con bajo riesgo mortalidad, 60% de los individuos tuvieron diversos síntomas, involucrando hasta 42% de ellos, con 10 o más síntomas relacionados.<sup>5</sup>

### FACTORES DE RIESGO

La identificación de factores de riesgo asociados a síndrome post-COVID es crucial. A pesar de que la mayor parte de los estudios se han centrado en la incidencia y prevalencia de dichas manifestaciones, algunos de ellos han identificado, a través de análisis multivariados, factores de riesgo potenciales, entre los que destacan comorbilidades preexistentes, condiciones clínicas

durante la fase aguda de la enfermedad y ciertos biomarcadores, entre otros.<sup>6,7</sup>

En una reciente cohorte prospectiva se analizaron 4 182 casos incidentes de COVID-19: a través de una plataforma electrónica los individuos reportaron sus propios síntomas durante la fase aguda de la enfermedad, en los días 28 y 56 de esta. Así, se identificó que dicha sintomatología era más probable con el incremento de la edad, el índice de masa corporal

y en personas del sexo femenino. Destaca, la estrecha relación del asma [OR = 2.14 (1.55-2.96)] y la presencia de 5 o más síntomas en la fase aguda de la enfermedad [OR = 3.53 (2.76-4.50)] con el riesgo incrementado de presentar síndrome post-COVID (Figura 19-1).<sup>8</sup>

En el caso de la artritis reactiva, la mayor parte de los casos reportados posteriores a la infección por COVID-19 han ocurrido en hombres entre los 40 a 70 años y con cierta predominancia en individuos con afección severa aguda de la enfermedad.<sup>9</sup> No obstante que se ha publicado información contradictoria, la heterogeneidad en la metodología entre los diferentes estudios publicados podría explicar estas discrepancias en los resultados y no permite realizar conclusiones sólidas.

### MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Las características clínicas y los mecanismos patogénicos relacionados con la afección por COVID-19 no se entienden por completo dentro de la comunidad científica; sin embargo, se

han identificado mecanismos potenciales que contribuyen a la patogenia del COVID prolongado e incluyen:

- Cambios patofisiológicos específicos del virus.
- Aberraciones inmunológicas y daño inflamatorio en respuesta a la infección aguda.
- Secuelas del síndrome post-UCI.<sup>10</sup>

Se cree que los síntomas músculo esqueléticos ocurren como resultado de inflamación y respuestas inmunológicas, lo cual se basa en el involucro de marcadores proinflamatorios (IL-6, TNF, PCR) liberados en tejidos alveolar y músculo esquelético.<sup>9</sup> En cuanto a la artritis aguda relacionada a COVID-19, uno de los mecanismos más propuestos es la activación del proceso inflamatorio a través del mimetismo molecular, un factor bien conocido como desencadenante de respuestas autoinmunes en individuos predispuestos.<sup>11</sup> En este sentido, la evidencia ha demostrado que los coronavirus comparten epítomos moleculares con proteínas humanas (por ejemplo, glucoproteína *spike S*) que tienen un rol determinante en la invasión

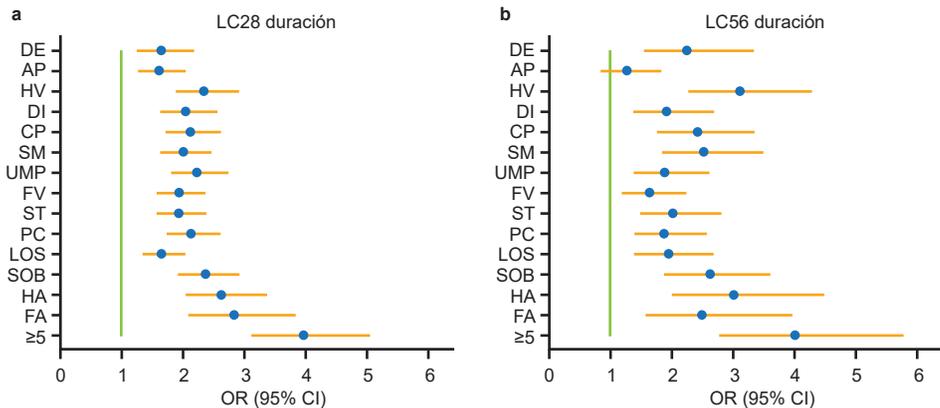


Figura 19-1. Predicción de COVID prolongado comparado con COVID en fase aguda.

a) Correlación de los síntomas de COVID prolongado por más de 28 días (n = 558; a) y 56 días (n = 189); b) En comparación con COVID agudo con corrección por edad y sexo. Las barras de edad indican el IC de 95 % para las razones de momios. FA, fatiga; HA, cefalea; SOB, disnea; LOS, ageusia; PC, tos persistente; ST, odinofagia; FV, fiebre; UMP, dolor muscular y articular inusual; SM, hiporexia; CP, precordalgia; DI, diarrea; HV, ronquera; AP, dolor abdominal; DE, delirium; LC28, COVID prolongado al día 28; LC56, COVID prolongado al día 56.

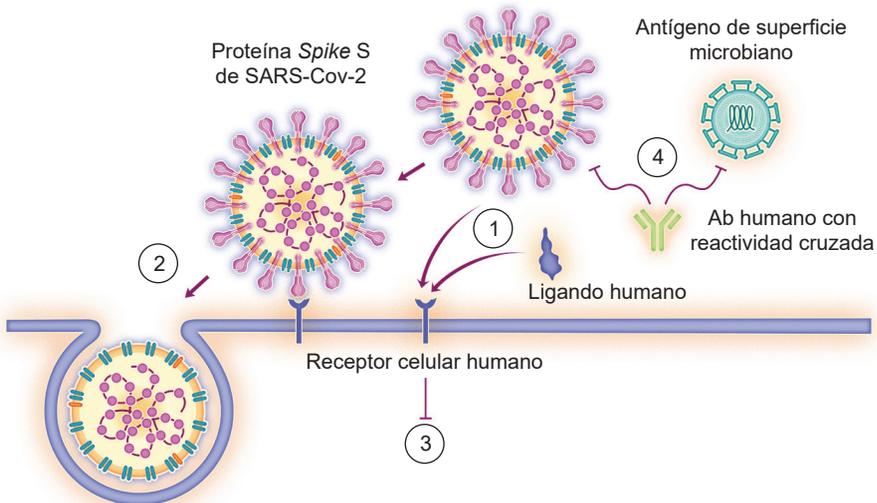
a las células del huésped y la evasión de la respuesta inmunológica (Figura 19-2).<sup>12</sup>

Existe evidencia sólida que demuestra el mimetismo molecular entre el SARS-CoV-2 y las proteínas del tronco encefálico humano y la posible reacción cruzada consecuente que condiciona daño al centro respiratorio del cerebro y falla respiratoria concomitante.<sup>13</sup> Otro ejemplo es la sucesión de casos de síndrome de Guillain-Barré posterior a la infección por SARS-CoV-2.<sup>14</sup> Así, diversos autores han postulado que epítomos mimetizadores podrían estar presentes en la membrana sinovial y causar inflamación local aguda. Algunas otras teorías han propuesto la presencia de complejos inmunes circulantes o la posible localización del virus directamente en el tejido articular, si bien en una gran proporción de los casos no se ha logrado aislar este microorganismo en líquido sinovial.<sup>10</sup>

## ESPECTRO CLÍNICO DE LA ARTROPATÍA

El involucro articular en COVID-19 puede ocurrir en diferentes estadios de la enfermedad y manifestarse como artralgias inespecíficas o artritis aguda. Algunas veces se pueden presentar otras manifestaciones musculoesqueléticas, como entesitis, tenosinotivis o dactilitis.<sup>15</sup> La sacroileítis aislada relacionada a la enfermedad por SARS-CoV-2 ha sido muy raramente reportada, con afección uni o bilateral y en individuos con o sin predisposición genética.<sup>15</sup> Por otro lado, se ha identificado que las infecciones respiratorias, incluyendo COVID-19, pueden desencadenar la aparición de enfermedades reumáticas o un brote de éstas, por ejemplo, en artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico y enfermedad de Sjogren, (Figura 19-3).<sup>16</sup>

El dolor articular inespecífico es un síntoma relacionado a síndrome post-COVID



**Figura 19-2.** Mimetismo molecular potencial por la glicoproteína *spike S* del coronavirus.

El mimetismo molecular entre las proteínas estructurales del SARS-CoV-2 y las de la membrana sinovial podría explicar la inflamación local aguda: 1. Mimetismo con proteínas humanas permitiría; 2. Acceso a nuevas células a través de receptores diversos; 3. Modulación de vías de señalización; 4. La similitud estructural de la proteína *spike S* del SARS-CoV-2 con los antígenos de superficie microbiana podría originar la generación de Ab humanos con reactividad cruzada.

ampliamente reportado en la literatura, pues 1 de 5 individuos afectados por COVID prolongado sufre de artralgias.<sup>4</sup> En la publicación de Peterson y col., el dolor articular fue uno de los síntomas más comunes en el COVID-19 en fase aguda y prolongado, con frecuencias de más de 30 y 10%, respectivamente.<sup>17</sup> En una publicación reciente, Karaarslan y col., identificaron que a los 3 y 6 meses, 74.6 y 43.2% de los sobrevivientes a COVID-19 tuvieron al menos 1 o más síntomas reumáticos o musculoesqueléticos, confirmando así que 1 de cada 5 pacientes convalecientes presenta dolor articular (Tabla 19-1).<sup>18</sup> Destaca en su publicación que el dolor articular es de predominio generalizado, con preferencia por articulaciones de las extremidades inferiores (e.g., rodillas y tobillos) y de intensidad leve a moderada.

Algunos casos de artritis aguda han sido descritos posterior a la infección por SARS-CoV-2, tal y como ocurre en otro tipo de infecciones por virus. La aparición de síntomas articulares ocurre 2 a 4 semanas después de la infección en la mavor parte de los casos. con ar-

tritis monoarticular como la presentación más frecuente, sobre todo en extremidades inferiores, si bien se han descrito casos de afección poliarticular y en articulaciones de los codos y las manos.<sup>15</sup> Esto es claramente la característica distintiva de la artritis viral clásica, en donde el involucro articular usualmente sucede durante el periodo de viremia con manifestaciones agudas de la enfermedad, en contraposición con la artritis postinfecciosa.<sup>19</sup>

En la tabla 19-2 se describen las características de 9 casos, 6 hombres y 3 mujeres, quienes fueron clasificados con artritis relacionada a SARS-CoV-2, pues no satisficieron los criterios diagnósticos para otro tipo de artritis.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

### Artritis reactiva post-COVID-19

El primer paso es la investigación de comorbilidades preexistentes, el curso clínico de estas y la terapéutica empleada. Es importante delinear la temporalidad entre las manifestacio-

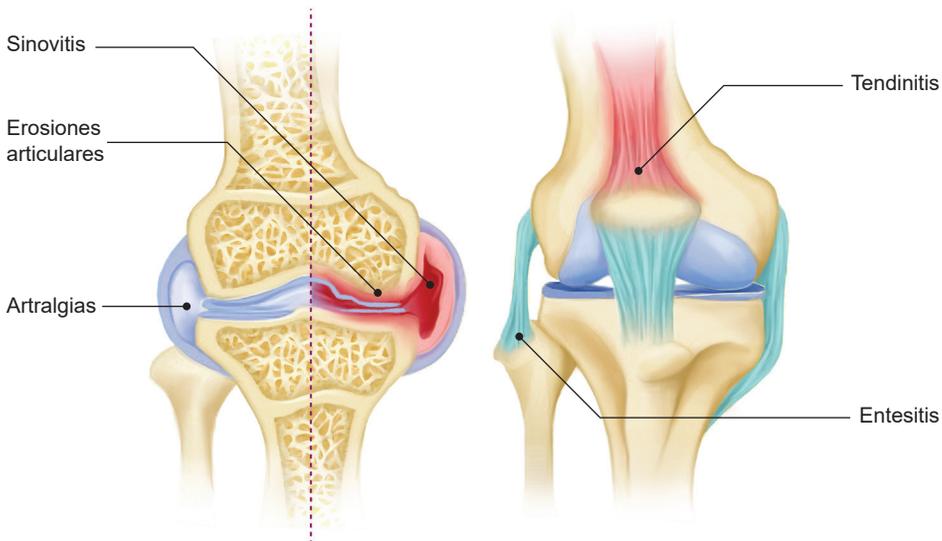


Figura 19-3. Espectro clínico de la artropatía post-COVID.

**Tabla 19-1.** Prevalencia de síntomas musculoesqueléticos en sobrevivientes a COVID-19 a 3 y 6 meses. La prevalencia (%) se obtuvo a través de encuestas telefónicas realizadas a 3 y 6 meses de la hospitalización en un hospital de 3<sup>er</sup> nivel de Turquía

Parámetro	3 meses	6 meses
Al menos 1 síntoma	259 (89.0)	170 (59.6)
Al menos 1 síntoma músculo esquelético	217 (74.6)	123 (43.2)
Fatiga	173 (59.45)	90 (31.58)
Mialgia	118 (40.55)	43 (15.09)
Artralgia	114 (39.18)	53 (18.59)
Lumbalgia	72 (24.74)	32 (11.23)
Dorsalgia	92 (31.62)	41 (14.39)
Cervicalgia	60 (20.62)	27 (9.47=)

nes agudas de la infección por SARS-CoV-2 y la artritis. En el caso de la segunda, como ya se ha mencionado, se suele presentar de 2 a 4 semanas después de la infección.<sup>15</sup> La información clínica y epidemiológica demuestra predominantemente involucro de extremidades inferiores, con un patrón de afección mono u oligoarticular, lo cual es claramente distintivo de la artritis viral, en donde por lo general se presenta con afección poliarticular, durante el periodo de viremia, un patrón similarmente visto en artritis reumatoide.

No obstante, el diagnóstico de artritis viral y artritis reactiva es, en la mayor parte de los casos, un diagnóstico de exclusión, lo que resalta la importancia de realizar un abordaje diagnóstico exhaustivo, a través de métodos de laboratorio y de imagen para descartar otros posibles diagnósticos nosológicos.<sup>19</sup>

En este sentido, en la literatura se sugiere la búsqueda y/o descarte de patologías infecciosas condicionantes a través de especímenes microbiológicos en sangre, orina, heces, hisopado uretral y serología para bacterias responsables de artritis reactiva.<sup>20</sup> Por otro lado, es importante considerar entidades inmunológicas que pudieran condicionar fenómenos reumatológicos autoinmunitarios, con el objetivo de lograr un diagnóstico y tratamiento oportunos, por lo que

de acuerdo a las investigaciones recientes, en la **tabla 19-3** se presenta una serie de estudios a considerar en el abordaje de esta patología.<sup>21</sup>

## TRATAMIENTO

### Artralgias

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y grupos de trabajo en el mundo de síndrome post-COVID coinciden en que hay una necesidad de priorizar la investigación en esta identidad, incluyendo la mejoría de la caracterización clínica y la investigación, así como el desarrollo de terapéuticas eficaces.<sup>22</sup>

Existen directrices internacionales que emiten recomendaciones en cuanto al diagnóstico, tratamiento y referencia oportuna de los individuos con COVID prolongado. La mayor parte coinciden en una evaluación holística, abordaje intencionado y estrategias dirigidas por objetivos.<sup>23,24</sup> Estas guías para el tratamiento y seguimiento de individuos con síndrome post-COVID, indudablemente se actualizarán a medida que nueva evidencia salga a luz, hasta entonces, otras pautas generales, como la guía de medicina basada en evidencia sobre síndromes postinfeccioso y post-UCI, pueden ser útiles para tratar los síndromes relacionados a COVID prolongado.

**Tabla 19-2.** Reportes de caso de artritis reactiva relacionada a infección por SARS-CoV-2

	Yokogawa et al. (27)	Liew et al. (26)	Ono et al. (25)	Saricaoglu et al. (24)	Langhoff et al. (23)	Danssaert et al. (22)	Parissi et al. (21)	Gasparotto et al. (20)	Colatutto et al. (15)
<b>EDAD</b>	57	47	50	73	53	37	58	60	58
<b>SEXO</b>	H	H	H	H	H	M	M	H	M
<b>INICIO DE SÍNTOMAS</b>	15 d post COVID-19	Simultáneo	21 d post COVID-19	15 d post COVID-19	18 d post COVID-19	12 d post COVID-19	25 d post COVID-19	32 d post COVID-19	28 d post COVID-19
<b>ARTICULACIONES AFECTADAS</b>	Rodilla derecha	Rodilla derecha	Tobillos	1º MTF, IF izq, 2º IF der.	Rodilla der. y tobillos	Tendinitis mano der.	Tobillos	Rodilla y tobillo der.	Sacroileitis
<b>MICROSCOPIA DE LS</b>	Sin cristales	Sin cristales	Sin cristales	-	Sin cristales	-	-	Sin cristales	-
<b>CULTIVO DE LS</b>	-	Negativo	Negativo	-	Negativo	-	-	Negativo	-
<b>RT-PCR SARS-COV2 DE LS</b>	Negativo	Negativo	-	-	-	-	-	Negativo	-
<b>FACTOR REUMATOIDE</b>	-	-	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo	Negativo
<b>ANTI-CCP</b>	Negativo	-	-	-	Negativo	-	-	-	-
<b>ANA</b>	-	-	Negativo	-	Negativo	Negativo	-	Negativo	Negativo
<b>HLA-B 27</b>	-	-	Negativo	-	Negativo	-	Negativo	Negativo	Negativo
<b>RADIOLOGÍA</b>	-	Sin erosión	Sin erosión	Sin erosión	Derrame articular	Tenosinovitis del extensor (RMI)	-	-	-
<b>TRATAMIENTO</b>	Sin tratamiento	AINE VO & GC IA	AINE VO & GC IA	AINE VO	AINE VO & GC VO	AINE VO & opioides & gabapentina	AINE VO	AINE VO	AINE VO

Características clínicas, bioquímicas, abordaje diagnóstico y desenlaces. LS, líquido sinovial; FR, factor reumatoide; anti-CCP, anticuerpos antipéptido citrulinado; ANA, anticuerpos antinucleares; MTF, articulación metatarsofalángica; ITF, articulación interfalángica; RMI, resonancia magnética.

**Tabla 19-3.** Investigaciones que se deben realizar antes de realizar el diagnóstico de artritis reactiva post-COVID en pacientes sospechosos

INFORMACIÓN CLÍNICA
Historia clínica detallada Exploración física completa
PRUEBAS DE LABORATORIO E IMAGEN PARA TODOS LOS PACIENTES
Biometría hemática Química sanguínea con ácido úrico. Marcadores de inflamación (VSG, PCR, DD, Ferritina). Microscopía de LS. Cultivo de líquido LS Hemocultivo, urocultivo. PCR/hisopado uretral/cervical <i>Chlamydia trachomatis</i> . Coprocultivo de patógenos entéricos relacionados con artritis reactiva. Perfil inmunológico (FR, anti-CCP, ANA)
PRUEBAS DE LABORATORIO E IMAGEN PARA PACIENTES SELECTOS
PCR/serología de patógenos entéricos relacionados con Are. Biopsia de membrana sinovial. HLA-B 27. RT-PCR de LS para SARS-CoV-2. Anti-ENA. Anticuerpos vs VHB & VHC. PCR para VEB & CMV.

LS, líquido sinovial; VSG, velocidad de sedimentación globular; PCR, proteína C reactiva; DD, dímero-D; FR, factor reumatoide; anti-CCP, anticuerpos anti péptico citrulinado; ANA, anticuerpos antinucleares; HLA, antígeno leucocitario humano; ENA, anticuerpos nucleares extraíbles; VHB, virus hepatitis B; VHC, virus hepatitis C; VEH, virus Epstein Barr; CMV, virus citomegalovirus.

Las estrategias terapéuticas actuales se basan en medidas farmacológicas y no farmacológicas encaminadas a la atenuación o desaparición de los síntomas.

Al momento, no existen agentes farmacológicos que hayan demostrado mejoría absoluta en los signos y síntomas del síndrome post-COVID en ensayos clínicos controlados o cohortes a gran escala.<sup>25</sup> Por un lado, las intervenciones no farmacológicas se fundamentan en la rehabilitación, pues en la literatura hasta ahora se ha sugerido que puede mejorar ciertas afecciones de COVID prolongado. Así, se recomienda realizar ejercicio aeróbico ligero progresivo de acuerdo con la capacidad física individual. La intensidad del ejercicio se incrementará de manera gradual hasta el

máximo nivel tolerado, hasta que la mejoría en fatiga y síntomas articulares suceda, típicamente en 4 a 6 semanas. De manera complementaria, el apoyo psicosocial y cambios conductuales pueden ayudar a mejorar la percepción del estado de salud físico y mental.<sup>26,27</sup> Por otra parte, y relacionado con los síntomas articulares, fármacos como paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos pueden ser utilizados para el manejo de síntomas específicos como fiebre, artralgias y mialgias.<sup>20</sup> Sin embargo, algunos fármacos utilizados para tratar afecciones similares (e.g., síndrome de fatiga crónica, síndrome de activación mastocitaria) pueden tener el potencial terapéutico para el manejo del COVID prolongado, lo que abre las puertas a una mayor investigación para confirmar estas hipótesis.<sup>28</sup>

## Artritis reactiva

La artritis post-COVID-19 generalmente responde a antiinflamatorios no esteroideos, con un curso de 2 a 4 semanas, como en el caso de artritis de origen viral. Sin embargo, el uso de fármacos esteroideos es algunas veces requerido, preferiblemente con administración intraarticular; solo en casos muy seleccionados los esteroides sistémicos son necesarios, aunque generalmente por periodos cortos.<sup>15</sup>

Interesantemente, todos los casos de artritis post-COVID-19 probable que se han descrito en la literatura tienen en denominador común la respuesta oportuna y completa a fármacos antiinflamatorios no esteroideos y glucocorticoides, lo cual juega en favor de la relación con el virus SARS-CoV-2.<sup>9</sup>

Aunque de manera limitada, existen reportes de casos en la literatura de artritis post-COVID-19 que han precisado de fármacos inmunosupresores (metotrexato y sulfasalazina).<sup>15</sup>

## INVESTIGACIÓN FUTURA

En el síndrome post-COVID, la inflamación persistente, la inmunosupresión y el catabolismo

son los mecanismos patogénicos predominantes.<sup>29</sup> Sobre esta base, las terapéuticas inmunomoduladoras aparentemente están justificadas con el objetivo de prevenir o revertir el fenotipo antiinflamatorio. Pese a que un número importante de estos fármacos (e.g., GM-CSF, inmunoglobulina intravenosa, IFN- $\gamma$ , inhibidores de PD-L1) han sido utilizados en el contexto de sepsis, con resultados neutros, estos han sido utilizados en la fase aguda de la enfermedad, cuando la inflamación fluctúa de manera dinámica, en lugar de en la fase postinfecciosa, lo que podría justificar su investigación.<sup>30</sup> En particular, los inhibidores de TGF- $\beta$  pueden ser prometedores como agentes que neutralizan o revierten la supresión inmunitaria y fibrosis. Diversos inhibidores de TGF- $\beta$  potenciales (e.g., Trabedersen, Belagenpneumatucel-L, vactosertib)<sup>31</sup> se encuentran bajo evaluación en el tratamiento del cáncer y su desarrollo y desenlaces potenciales podrían funcionar como vínculo de la inmunoparálisis post-COVID-19 y la fibrosis concomitante para facilitar el diseño de estrategias terapéuticas novedosas específicas para la prevención de secuelas devastadoras de la enfermedad por el virus SARS-CoV-2.<sup>29</sup>



## CONCLUSIÓN

La artropatía post-COVID constituye una de las principales manifestaciones clínicas de los pacientes convalecientes infectados por SARS-CoV-2. El impacto clínico y funcional tiene presentaciones clínicas diversas; teniendo amplia asociación con la intensidad de los síntomas en la fase aguda de COVID-19. Existen factores de riesgo para el desarrollo de dicha complicación, destacando la presencia de sobrepeso-obesidad, severidad de la fase clínica de COVID-19, género masculino, antecedente de enfermedad inflamatoria sistémica y mala respuesta a tratamiento empleado. El manejo clínico requiere ser integral, estableciendo como pilar fundamental la detección temprana, el inicio de rehabilitación y la terapia con analgésicos antiinflamatorios no esteroideos. Al momento no hay sustento clínico suficiente para el uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad, como metotrexate, cloroquina o sulfasalazina.

## REFERENCIAS

1. WHO. Weekly operational update on covid 19-12 January 2022. [Online]; 2022. Acceso 12 de 01de 2022.
2. Gupta A, Madhavan MV. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *NATURE MEDICINE*. 2020; 26: p. 1017-1032.
3. Parums DV. Editorial: Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care. *Medical Science Monitor*. 2021;(27).
4. Lopez-Leon S, Wegman-Ortotsky T. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2021; 11(16144).
5. Dennis A, Wamil M, Alberts J. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective community-based study. *BMJ Open*. 2021; 11(e048391).
6. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignan A. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical microbiology and infection*. 2021; 27(2): p. 258-263.
7. Goertz Y, Van Herck M, Delbressine J. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Research*. 2020; 6(00542-2020).
8. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T. Attributes and predictors of long COVID. *NATURE MEDICINE*. 2021; 27: p. 626-631.
9. Mukarram MS, Ghauri MI, Sethar S. COVID-19: An emerging culprit of inflammatory Arthritis. *Hindawi*. 2021; 2021.
10. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A. Post-acute COVID-19 syndrome. *NATURE MEDICINE*. 2021; 27.
11. Smatti MK, Cyprian FS, Nasrallah GK, et al.. Viruses and autoimmunity: a review on the potential interactions and molecular mechanisms. *Viruses*. 2019; 11(762).
12. Beaudoin CA, Jamasb AR, Alsulami AF. Predicted structural mimicry of spike receptor-binding motifs from. *Computational and Structural Biotechnology Journal*. 2021; 19: p. 3958-3963.
13. Lucchese G, Flöel A. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 and respiratory pacemaker neurons. *Autoimmunity Reviews*. 2020; 19(102566).
14. Toscano G, Palmerini F, Ravaglia S. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2. *New England Journal of Medicine*. 2020;(382): p. 2574-2576.
15. Colatutto D, Sonaglia A, Zabotti A. Post-COVID-19 Arthritis and Sacroiliitis: Natural History with Longitudinal Magnetic Resonance Imaging Study in Two Cases and Review of the Literature. *Viruses*. 2021; 13(1558).
16. Fike A, Hartmann J, Redmond C. Risk Factors for COVID-19 and Rheumatic Disease Flare in a US Cohort of Latino Patients. *Arthritis & Rheumatology*. 2021; 73(7): p. 1129-1134.
17. Petersen MS, Kristiansen MF. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clinical infectious diseases*. 2021; 73(11).
18. Karaarslan F, Güneri FD, Kardeş. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clinical rheumatology*. 2022; 41(1): p. 289-296.
19. Marks M, Marks L. Viral arthritis. *Royal College of Physicians*. 2016; 16(2):p 129-34.
20. Selmi C, Gershwin ME. Diagnosis and classification of reactive arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2014; 13: p. 546-549.
21. Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective: a narrative review. *Clinical Rheumatology*. 2021.
22. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid—mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;(374).
23. Excellence NifHaC. COVID-19 rapid guidelines: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline. [Online]; 2020.
24. Organization WH. COVID-19 Clinical management: living guidance. [Online]; 2021.
25. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*. 2021; 53(10): p. 737-754.
26. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370(m3026).
27. Wang TJ, Chau B, Lui M. Physical Medicine and Rehabilitation and Pulmonary Rehabilitation for COVID-19. *American journal of physical medicine & rehabilitation*. 2020; 99(9): p. 769-774.
28. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020; 100: p. 327.
29. Oronsky B, Larson C, Hammond TC. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy / Immunology*. 2021.
30. Horiguchi H, Loftus T, Hawkins R. Innate immunity in the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome and its implications for therapy. *Frontiers in Immunology*. 2018; 9(595).
31. Parichatikanond W, Luangmonkong T, Mangmool S. Therapeutic Targets for the Treatment of Cardiac Fibrosis and Cancer: Focusing on TGF- $\beta$  Signaling. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2020; 7(34).



---

# Sección 8

---

## Sistema visual

20. OFTALMOLOGÍA



## Oftalmología

Enrique Octavio Graue Hernández, Alejandro Navas Pérez, Ruth Eskenazi Betch



### INTRODUCCIÓN

La visión es el sentido que estudia la oftalmología. Significa entender no sólo al órgano del ojo, sino la física de cómo la luz se transforma en imagen y cómo esta imagen es después convertida en señales para ser interpretadas. Todo en el ojo es minúsculo; en pocas ramas de la medicina es tan importante la observación de los detalles, los cambios mínimos, las micras. Así fue como un 30 de diciembre del 2019, un joven oftalmólogo de China, Li Wenliang, observó que algo en el hospital se había desviado de lo normal y advirtió a sus alumnos, a través de una aplicación de mensajes china (WeChat), acerca de una posible epidemia similar al SARS. Su capacidad de observación le permitió reconocer a 7 pacientes, provenientes todos de un mercado de mariscos, que estaban en cuarentena en su hospital con una enfermedad similar al SARS, la que posteriormente sería identificada como enfermedad de coronavirus o COVID-19. No fueron estudios de imagen o de laboratorio sofisticados, artículos científicos o literatura lo que alentó al Dr. Wenliang a lanzar esa advertencia. En cambio, fueron las bases biológicas, los fundamentos clínicos y el instinto médico, que cualquier especialista tiene, lo que lo inquietó. Ninguna revista científica respetable hubiera aceptado publicar la advertencia del médico basada en la observación de sólo 7 pacientes, con problemas ajenos a su especialidad. Este hecho demuestra claramente que, aunque en la jerarquía de la medicina basada en evidencia, los reportes de casos y la experiencia clínica se encuentran al final, estos tienen, sin duda, un gran valor, particularmente cuando se trata de entidades clínicas desconocidas.

Poco tiempo después, el 10 de enero del 2020 *The New York Times* reportó que el médico chino había desarrollado tos después de tratar una mujer con glaucoma quien, sin saberlo, estaba infectada con coronavirus. El 7 de febrero del 2020 el Dr. Wenliang falleció en el Hospital Central de Wuhan. No mucho tiempo después, el 11 de marzo del 2020 la Organización Mundial de la Salud declaró dicha enfermedad como pandemia.<sup>1</sup>

El COVID-19, causado por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) es una enfermedad multi-sistémica y la principal vía de contagio es la respiratoria, ya sea por vía directa a través de las gotas generadas cuando una persona infectada tose o estornuda, o indirecta, vía fómites mediante el contacto humano a través de manos, cara o superficies contaminadas y con menor frecuencia por medio de aerosoles. Su manifestación más relevante es la neumonía, sin embargo, se han reportado casos de gastroenteritis, daño hepático, coagulación intravascular diseminada, infarto renal y esplénico, síndrome de distrés respiratorio agudo y cuadros neurológicos, entre otros. En cuanto a las manifestaciones oculares, se ha reportado que hasta una tercera parte de los pacientes sintomáticos pueden presentar manifestaciones, siendo la conjuntivitis la forma más frecuente.<sup>2,3</sup>

## MECANISMO DE INFECCIÓN A TRAVÉS DE LOS TEJIDOS DE LA SUPERFICIE OCULAR

La infección celular del SARS-CoV-2 está mediada por la glucoproteína espiga o *spike* del coronavirus y por la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) que funciona como receptor en el huésped. Además, la entrada del virus también depende de la proteasa transmembrana de serina tipo 2 (TMPRSS2). La unión del virus a la ECA2 desencadena un cambio en la proteína *spike* del coronavirus, permitiendo la degradación proteolítica por la TMPRSS2, exponiendo una subunidad de la proteína *spike* que permite su fusión a la membrana celular y facilita el ingreso del virus a la célula huésped.

La superficie ocular, compuesta fundamentalmente por la córnea y la conjuntiva, está recubierta por epitelio estratificado no queratinizado. Su función es proteger al ojo del medio ambiente, al que está expuesto de manera constante. Recientemente, se demostró que la proteína *spike* se expresa en células epiteliales de la conjuntiva tanto en condiciones normales como patológicas. Tal es el caso del pterigión, una degeneración elastótica de la conjuntiva caracterizada por su hipervascularidad. De igual forma, TMPRSS2 se expresa en el epitelio del pterigión y no así en conjuntiva sana. Otros investigadores han demostrado la expresión de ECA2 y TMPRSS2 en córneas murinas en una cantidad comparable al tejido de pulmón, lo que potencialmente sugiere que la córnea es el sitio ocular con mayor susceptibilidad a infectarse por SARS-CoV-2.<sup>4</sup> La presencia de estos receptores no solo explica el tropismo de los virus respiratorios sobre el tejido ocular, sino que permite que utilicen el ojo como sitio de replicación y como vía de entrada a tejidos extraoculares para establecer una infección, dado que la superficie ocular se encuentra conectada con la vía respiratoria por el

conducto nasolagrimal y el drenaje linfático de la mucosa ocular es el mismo que el de la fosa nasal y la nasofaringe.<sup>2</sup>

## DETECCIÓN DEL VIRUS EN ESTRUCTURAS OCULARES

Dada la susceptibilidad y el fácil acceso que el virus tiene a la superficie ocular, es importante mencionar que ha sido posible aislar al virus de las diferentes estructuras que componen al ojo. La tasa de recuperación del virus es variable, por ejemplo, en la conjuntiva la tasa de positividad varía de 0 a más del 50% en infectados. Esta variación puede deberse a los diferentes métodos para la recolección de muestra, el medio de transporte utilizado, el tamaño de la muestra y el momento en el que se realiza la prueba, ya que la máxima carga viral usualmente ocurre dentro de los primeros 5-6 días de la infección, así que un retraso en la toma de muestra puede llevar a una concentración insuficiente de ella para la detección del virus por medio de RT-PCR. No obstante, el SARS-CoV-2 ha sido detectado en la conjuntiva hasta 27 días después del inicio de los síntomas, lo que sugiere que existe una replicación viral sostenida en la superficie ocular. La positividad del exudado conjuntival o de la muestra lagrimal no parecen estar relacionados con la presencia de síntomas oculares, pero la tasa de positividad y la carga viral son más altas en pacientes con enfermedad de COVID-19 severa. Estos hallazgos apoyan que la exposición ocular puede ser una vía de infección para el SARS-CoV-2 y que contribuye a la diseminación de la enfermedad a través del contacto.<sup>5</sup>

La lágrima y sus componentes son la primera línea de defensa de la superficie ocular contra las infecciones, incluidas las infecciones virales. Por ejemplo, un porcentaje elevado de los pacientes tiene concentraciones de IgA y de interleucina 6 aumentadas, por lo que se ha

especulado que la composición de la lágrima puede ser utilizada como biomarcador diagnóstico y de severidad.<sup>6</sup> La presencia del virus no se limita a superficie ocular y ha sido posible detectar la presencia de ARN viral en la retina de pacientes fallecidos por COVID-19 y su presencia se asocia a cambios histopatológicos, como hemorragias intrarretinianas y otros cambios en la microvasculatura de la retina, degeneración quística, inflamación y gliosis.<sup>7,8</sup>

### MANIFESTACIONES OCULARES

Las manifestaciones oftalmológicas no son comunes y aunque es poco probable que sean la manifestación inicial de la enfermedad de COVID-19, forman parte de su gran espectro clínico y conocerlas nos ayudan a detectar casos sospechosos, así como a realizar un diagnóstico oportuno para mejorar el pronóstico y limitar la cadena de transmisión (Tabla 20-1).<sup>9</sup>

### Superficie ocular

La conjuntivitis es la manifestación oftalmológica más común documentada en pacientes con COVID-19. Existen reportes en grandes series que hasta el 8.6% tienen conjuntivitis. Se piensa que es más frecuente que ocurra en etapas intermedias de la enfermedad, pero la conjuntivitis folicular aguda puede ser la presentación inicial.<sup>10</sup> Esta no es exclusiva del COVID-19, en cambio, se presenta comúnmente como una reacción inflamatoria a la infección, particularmente a los adenovirus y otros virus con predilección por la vía aérea superior. Aquellas se presentan con hiperemia y edema de la conjuntiva y una reacción inflamatoria de severidad variable. Los síntomas son los comunes a otras conjuntivitis de origen viral y son: quemosis (edema de conjuntiva), epifora (lagrimeo), sensación de cuerpo extraño, ojo seco y visión borrosa.

Algunos hallazgos que apoyan al diagnóstico y que en el contexto de la pandemia deben ser

**Tabla 20-1.** Manifestaciones oculares conocidas COVID-19

<b>Superficie ocular</b>	Conjuntivitis Blefaritis Chalazión
<b>Segmento posterior</b>	Oclusión de vena central de la retina Oclusión de la arteria central de la retina neurorretinopatía macular aguda Maculopatía media paracentral aguda Vitreítis Necrosis retiniana aguda Reactivación de coroiditis serpiginosa
<b>Neurooftalmológicas</b>	Papiloflebitis Neuritis óptica Pupila tónica de Adie Síndrome de Miller-Fisher Parálisis de nervios craneales (VI) Ptosis neurogénica
<b>Órbita</b>	Dolor retroorbitario Dacrioadenitis Celulitis orbitaria

tomados en cuenta son la presencia de infiltrados subepiteliales en córnea, defectos epiteliales y pseudodendritas, también se puede presentar como una conjuntivitis hemorrágica con pseudomembranas o incluso como una epiescleritis. Para el tratamiento se utilizan principalmente lubricantes, ya que la enfermedad en la superficie ocular es autolimitada, pero se pueden emplear antibióticos tópicos para prevenir sobreinfección bacteriana y antivirales tópicos como la ribavirina. Los esteroides tópicos pueden ser utilizados para disminuir la inflamación en los casos muy sintomáticos y en los casos de queratoconjuntivitis inmunomediada (infiltrados subepiteliales y epiescleritis).<sup>11,12,13</sup> Otras alteraciones externas son las palpebrales: está reportado que hasta el 38% de los pacientes pueden tener alteraciones en el orificio de las glándulas de Meibomio, hiperemia y telangiectasias del borde palpebral, en conjunto conocidas como blefaritis, que irritan la superficie y generan síntomas de irritación.

No todas las manifestaciones oculares se deben al virus. Desde el inicio de la pandemia aumentó significativamente la incidencia de orzuelos y chalaziones. El uso de cubrebocas y de las máscaras sin ventilación dirigen el aliento hacia el área periorbitaria, esto acelera la evaporación de la película lagrimal, exacerba los síntomas de ojo seco y conduce a blefaritis y, en consecuencia, a la aparición de orzuelos y chalaziones.<sup>14</sup>

### Segmento posterior

Las manifestaciones del segmento posterior son muy variadas y pueden ser de origen vascular, inflamatorio o por cambios neurales inducidos por la infección viral, pero no son específicos de COVID-19. Los pacientes están en un estado procoagulante evidente, cursan con incremento de dímero-D, tiempo de protrombina, tiempo de tromboplastina parcialmente activada, fibrinógeno y citosinas. Adicionalmente la hipoxia prolongada en

pacientes con neumonía puede inducir que las células endoteliales liberen factores tisulares que activen la cascada de coagulación extrínseca.<sup>15</sup> El propio virus puede ocasionar endotelitis y vasculitis de la circulación arterial y venosa de la retina, provocando edema celular, congestión e inmunotrombosis de pequeños vasos, con la subsecuente isquemia. En condiciones normales, las células endoteliales mantienen la vasodilatación mediante la producción de óxido nítrico, pero cuando el SARS-CoV-2 utiliza la ECA para entrar a las células, estas pierden la capacidad de utilizarla para regular la vía de renina-angiotensina-aldosterona, lo que lleva a una vasoconstricción, incremento de plaquetas y adhesión leucocitaria.<sup>16</sup> En la literatura se han reportado casos de oclusión de vena central de la retina, oclusión de la arteria central de la retina, neurorretinopatía macular aguda, maculopatía media paracentral aguda, vitreítis, necrosis retiniana aguda y otros cambios inespecíficos de la retina, como hemorragias retinianas periféricas, hiperpigmentación macular, palidez sectorial de la retina, hemorragias en flama peripapilares, exudados duros y exudados algodonosos.<sup>15,16,17,18</sup>

También existen reportadas alteraciones a nivel de la coroides, la túnica vascular del ojo. Estas alteraciones pueden ser solamente demostrables por estudios de imagen sofisticados como la tomografía de coherencia óptica y angiografía con verde de indocianina, en los que se han demostrado alteraciones en la circulación coroidea (cavernas y lesiones de morfología similar a los hemangiomas), pero también cambios clínicamente evidentes como la reactivación de coroiditis serpiginosa.<sup>19,20</sup>

### Neurooftalmológicas

Las manifestaciones neurooftalmológicas no son comunes y en la actualidad únicamente contamos con reportes de casos aislados. El mecanismo por el cual se inducen las manifestaciones neurológicas en la enfermedad de

COVID-19 sigue siendo poco conocido. Las principales probabilidades incluyen el neurotropismo directo del virus y efectos inmunológicos y neurovasculares indirectos. La ECA2 está presente en múltiples tejidos del cuerpo, incluyendo el cerebro, por lo que es posible que el SARS-CoV-2 actúe directamente en el tejido nervioso y pueda entrar al sistema nervioso central por varias diferentes vías; la hematógena, por el plexo coroideo, meníngeo o a través de los nervios olfatorios. Las principales manifestaciones neurooftalmológicas reportadas en la literatura son papiloflebitis, neuritis óptica, pupila tónica de Adie, síndrome de Miller-Fisher (oftalmoplejia, ataxia y arreflexia), parálisis de nervios craneales (principalmente el sexto), ptosis neurogénica y pérdida de la visión secundaria a eventos cerebrovasculares.<sup>21</sup>

### Órbita

No existen muchas manifestaciones orbitarias descritas, pero estas pueden variar desde dolor retroorbitario hasta complicaciones que amenazan la vida, como mucormicosis. Existen casos reportados de dacrioadenitis, donde el virus puede invadir la glándula lagrimal a través de los conductos lagrimales o por diseminación hematógena directa, también puede producir una inflamación de la glándula lagrimal por una respuesta inmunológica tardía. El dolor retroorbitario se puede presentar como primera manifestación del COVID-19. La sinusitis o celulitis orbitaria pueden ocurrir por la congestión respiratoria inducida por el COVID-19, la cual compromete el aclaramiento mucociliar con una obstrucción secundaria de los senos paranasales e infección bacteriana. Los pacientes con COVID-19 moderada a severa son más susceptibles a presentar mucormicosis debido a que tienen el sistema inmunológico comprometido, ya sea por las comorbilidades asociadas que padecen, como diabetes *mellitus*, la función pulmonar descompensada o por el

uso de tratamientos inmunosupresores como los corticoesteroides.<sup>12</sup>

### Pacientes pediátricos

Desde el inicio de la pandemia se ha reportado un incremento importante en la incidencia de una enfermedad similar a la de Kawasaki (vasculitis de vasos pequeños y medianos) en pacientes pediátricos. Esta presentación atípica se conoce como síndrome inflamatorio multisistémico pediátrico y está asociada con una enfermedad severa que incluye disfunción miocárdica, fiebre, diarrea, conjuntivitis y *rash*. Al igual que en Kawasaki, el COVID-19 puede causar inflamación excesiva y una tormenta de citocinas durante la fase activa de la enfermedad. No está claro si la conjuntivitis puede ser atribuida a la propia infección o ser secundaria a vasculitis. Interesantemente la mayoría de los pacientes muestran un resultado serológico positivo de SARS-CoV-2 y no en el exudado nasofaríngeo, sugiriendo que el síndrome es una respuesta inmunológica retardada caracterizada por una condición hiperinflamatoria. El tratamiento debe dirigirse a disminuir esta respuesta inflamatoria y consiste en corticoesteroides, inmunoglobulina intravenosa y ácido acetil-salicílico.<sup>22</sup>

### LA VACUNA Y SUS CONSECUENCIAS

Es bien conocido que las vacunas en general tienen efectos adversos y la de COVID-19 no es la excepción (**Tabla 20.2**).

Hasta la fecha existen 7 casos reportados de rechazo de injerto corneal posterior a la vacuna de COVID-19, tanto en injertos de espesor total (queratoplastia penetrante) como injertos laminares de endotelio (trasplante endotelial). La vacuna que con mayor frecuencia se asocia a rechazos es la BNT162B2 de ARN mensajero (Pfizer BioNTech) en el 85% de los casos. El tiempo promedio de presentación

**Tabla 20-2.** Reportes de eventos adversos postvacuna

Rechazo de injerto corneal
Coroiditis multifocal
Herpes zóster
Epiescleritis
Escleritis anterior difusa
Neurorretinopatía macular aguda
Maculopatía media paracentral aguda

son  $14.9 \pm 8.8$  días posteriores a la aplicación de la vacuna.<sup>23</sup> No es bien conocido el mecanismo por el cual induce rechazo del injerto corneal. Aunque el ojo es un sitio inmunológicamente privilegiado, cualquier inflamación activa puede ser causa de rechazo. La vacuna puede desencadenar una cascada de respuesta inflamatoria, ya sea por reactividad cruzada de antígenos celulares o por una activación inmune inespecífica.

La vacuna BNT162b2 de ARN mensajero (ARNm) introduce material genético a las células y en respuesta genera anticuerpos sistémicos. Esta vacuna induce títulos altos de anticuerpos neutralizantes y provoca una respuesta celular  $CD4^+$  de tipo  $T_H1$ . Los  $CD4^+$  tipo  $T_H1$  han demostrado ser los principales mediadores para el rechazo de injerto corneal.<sup>24,23</sup> La inmensa mayoría de los rechazos, independientemente del factor desencadenante, responden a tratamiento con esteroides tópicos y/o sistémicos. La autoinmunidad desencadenada por las vacunas se conoce como síndrome autoinmune/inflamatorio inducido por adyuvantes (ASIA) o también síndrome de Shoenfeld, y se asocia a síntomas constitucionales como artralgias, mialgias y fatiga, como ha sido reportado frecuentemente posterior a la vacunación de COVID-19. El mecanismo de uveítis posterior a la vacunación es atribuible a mecanismos autoinmunes similares, siendo el tejido uveal el supuesto objetivo. En un reporte de caso presentan un paciente

masculino de 34 años de edad con diagnóstico de coroiditis multifocal bilateral una semana después a la administración de la vacuna de COVID-19 ChAdOx1 de vector viral no replicante (Oxford-Asta-Zeneca), el cual mejoró rápidamente posterior a la administración de corticosteroides orales. El inicio de síntomas oculares una semana posterior a la vacunación sugiere una respuesta inflamatoria o autoinmune.<sup>25</sup>

Desde el inicio de la vacunación, los casos de herpes zóster (HZ) han sido publicados con mayor frecuencia, hasta la fecha se han reportado 184 casos de HZ posterior a la administración de la vacuna BNT162b2 ARNm (Pfizer BioNTech), 66 casos posterior a la vacuna ARNm-1273 (Moderna) y 216 casos posterior a la vacuna ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-Asta-Zeneca). El HZ puede ocurrir después de la primera o segunda dosis y es más extensa en pacientes que presentan algún factor de riesgo asociado como inmunodepresión.<sup>26</sup> El HZ es ocasionado por la reactivación del virus de varicela zóster (VZV), el cual tiende a permanecer de manera latente en la raíz de los ganglios de los nervios cutáneos. La reactivación ocurre cuando los mecanismos inmunológicos que suprimen la replicación del VZV fallan. La inmunidad celular es de gran importancia para proteger la reactivación de HZ, por lo tanto, una deficiencia funcional de los linfocitos T podrían llevar a la reactivación. Interesantemente la vacuna del COVID-19 ha mostrado una disminución de los linfocitos posterior a la administración de la primera dosis. Aunque es debatible, es probable que este corto periodo de linfopenia desencadene la reactivación de HZ.<sup>27</sup> En el ojo el HZ puede afectar cualquier elemento del sistema, de la córnea y/o conjuntiva hasta la retina. Por la frecuencia y la severidad, la más importante es la queratitis que, inclusive con tratamiento oportuno, puede tener consecuencias devastadoras para la visión.

Otros efectos adversos oculares reportados por la vacuna son epiescleritis, escleritis anterior difusa, neurorretinopatía macular aguda, maculopatía media paracentral aguda y líquido subretiniano.<sup>28</sup>

Todas las vacunas disponibles han mostrado una eficacia prometedora e incidencia muy baja de efectos adversos severos con consecuencias permanentes, el beneficio y la protección que ofrecen las vacunas superan por mucho los riesgos potenciales. Considerando que la vacuna de COVID-19 es la más aplicada en la actualidad y en el periodo más corto en la historia de la humanidad, debemos de tener en mente la probabilidad de que surjan nuevos efectos adversos que aún no han sido reportados.

### TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN Y SUS CONSECUENCIAS OFTALMOLÓGICAS

El tratamiento de COVID-19 puede plantear efectos adversos importantes en el ojo (Tabla 20-3). El uso prolongado de corticoesteroides en pacientes graves aumenta el riesgo de hipertensión ocular y catarata, así como infecciones relacionadas a la inmunosupresión. Los pacientes en cuidados intensivos con soporte respiratorio mecánico y sedación pueden padecer complicaciones relacionadas con ello, por ejemplo, queratitis y conjuntivitis por cambios patológicos en la colonización microbiana de la superficie ocular en pacientes<sup>9</sup> y el enfisema orbitario, que es una complicación conocida

**Tabla 20-3.** Efectos secundarios del tratamiento COVID-19

Hipertensión ocular
Catarata
Enfisema orbitario
Toxicidad retiniana por hidroxicloroquina / cloroquina

en pacientes intubados que reciben ventilación con presión positiva.<sup>12</sup>

Muchas opciones terapéuticas han sido propuestas para esta enfermedad nueva y potencialmente fatal. Se ha estudiado la función de la cloroquina (CQ) e hidroxicloroquina (HCQ) para combatir el COVID-19, ya que ha sido postulado que ambas reducen la replicación viral en infecciones por otros coronavirus. De acuerdo con las recomendaciones de la Academia Americana de Oftalmología, el mayor factor de riesgo para desarrollar toxicidad retiniana secundaria a la administración de CQ o HCQ es la dosis y el tiempo del tratamiento. La dosis máxima recomendada es  $\leq 5.0$  mg/kg de peso real para la HCQ y  $\leq 2.3$  mg/kg de peso real para la CQ. En varias guías de tratamiento para el COVID-19, las dosis de CQ e HCQ superan por mucho las recomendaciones. A pesar de esto, el tratamiento se considera relativamente seguro, ya que para desarrollar una toxicidad que genere daño retiniano y disminución visual permanente se requiere una exposición prolongada, generalmente por más de 5 años.

En el caso del tratamiento de COVID-19, la CQ e HCQ se utilizan por periodos cortos, en promedio de una semana. Hasta el momento no existen reportes de toxicidad retiniana secundaria a este tipo de tratamiento. No obstante, se ha reportado que la toxicidad retiniana puede ocurrir incluso en periodos menores cuando se asocia a dosis altas (1 000 mg/día). Como el tratamiento de COVID-19 con CQ e HCQ no ha probado tener beneficio y, en su lugar, puede ser dañino, se recomienda que se elija otra opción terapéutica en pacientes con factores de riesgo como antecedente de alguna otra maculopatía o enfermedad renal.<sup>29</sup>

Adicionalmente, se sabe que algunos medicamentos antivirales pueden ocasionar uveítis. Sin embargo, no hay evidencia de que los nuevos antivirales utilizados para el COVID-19, como Faviparavir o Remdesivir, la ocasionen.<sup>9</sup>

## CAMBIOS EN LA ENSEÑANZA Y EN LA PRÁCTICA CLÍNICA

La pandemia llevó a un cierre a nivel mundial con el objetivo de intentar contener la transmisión del SARS-CoV-2; esto impactó fuertemente a varios sectores, incluidos el de la salud. Todos los aspectos relacionados con la medicina, y la oftalmología no es la excepción, se han transformado tal vez de manera irreversible. Nos hemos visto obligados a modificar nuestra práctica clínica, actividades de investigación y enseñanza.

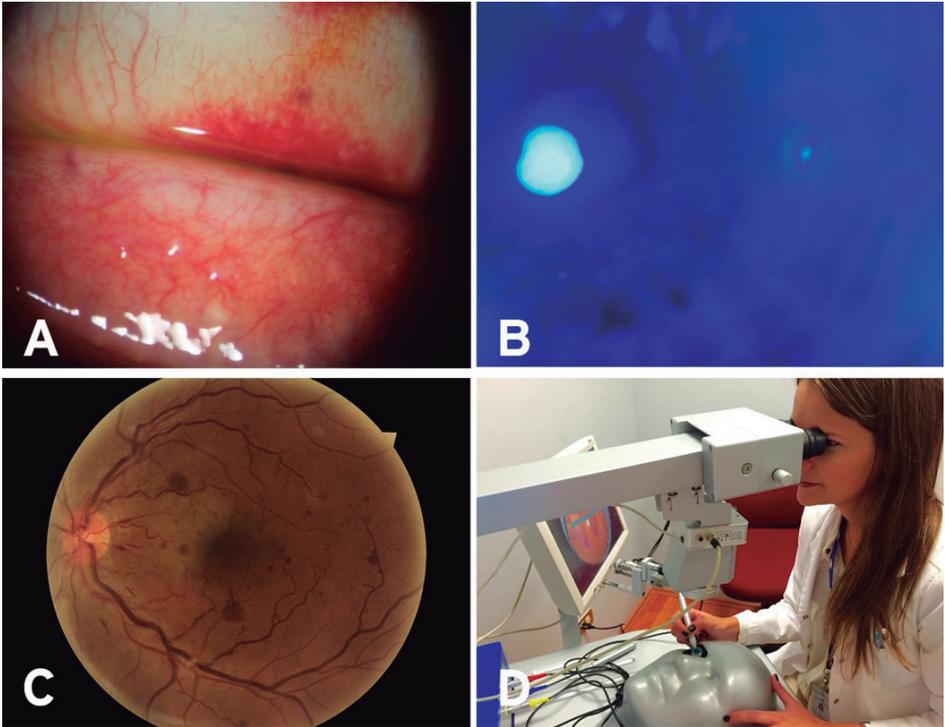
En la clínica se modificaron los espacios de espera, admisión, consulta y hospitalización para permitir una sana distancia e implementar medidas de sanitización adecuadas. Muchos de los programas de cirugía ambulatoria no urgente fueron detenidos o al menos disminuidos considerablemente. Por ejemplo, los programas trasplante y donación de córnea fueron detenidos en su totalidad por el riesgo de transmisión de SARS-CoV-2, hasta que se adecuaron los criterios de donación y trasplante. Todavía hoy, los criterios internacionales de trasplante y de donación de tejido corneal siguen sin ser uniformes entre las naciones. Es posible que una vez que se restablezca la actividad de los bancos de ojos e instituciones autorizadas para trasplante, la lista de espera y la demanda de tejido aumente de manera significativa y que las pérdidas de años-visión en términos de costos sean incalculables.<sup>30</sup>

La enseñanza de la oftalmología, tanto la clínica como las destrezas quirúrgicas, se han visto mermadas y los departamentos de enseñanza obligados a implementar nuevas técnicas de supervisión y adquisición de destrezas. El número de pacientes a los que un residente se ve expuesto para el aprendizaje, los procedimientos quirúrgicos en los que asiste y/o participa como cirujano disminuyó considerablemente. Por ello, el uso de plataformas digitales que permitan la supervisión y discusión a distancia de

casos clínicos, así como los simuladores de cirugía, en particular aquellos que permiten la adquisición de destrezas para cirugía de catarata, han cobrado relevancia y tal vez permanezcan en la cotidianidad de la enseñanza.

Existe la esperanza de que en la era post-COVID la inteligencia artificial crezca e impacte positivamente la medicina de una manera nunca vista. La tecnología digital nos ha proporcionado plataformas y recursos para continuar con actividades esenciales para los pacientes y los profesionales de la salud. Durante la pandemia, en oftalmología se ha utilizado la inteligencia artificial en el análisis computacional de imágenes para describir hallazgos oculares y cambios relacionados con el diagnóstico de COVID-19 y su severidad, el procesamiento de lenguaje natural para asistir la búsqueda de artículos específicos relacionados con manifestaciones oculares, transmisión del virus y el manejo de los pacientes y se ha implementado el uso de aplicaciones de telemedicina para el triage de los pacientes, con el objetivo de mitigar la saturación de los hospitales, disminuir el riesgo de exposición y priorizar a los pacientes que necesitan atención inmediata.<sup>31</sup>

La pandemia revolucionó la telemedicina: las plataformas reportan incrementos entre 257 y 700% en las consultas virtuales. Su uso tiene varias aplicaciones, algunas de ellas son el escrutinio de problemas agudos, mejorar la adherencia a tratamientos y seguimiento de padecimientos crónicos. En la actualidad hay diferentes herramientas que pueden utilizar los pacientes en casa para asistir al oftalmólogo en la consulta virtual. Existen dispositivos para realizar tonometría en casa, como el iCare y los lentes de contacto Sensimed Triggerfish, que tiene un sistema de monitorización continua que detecta los cambios de presión intraocular en el transcurso del día. Sin embargo, estos dispositivos son muy caros y su exactitud para uso en casa aún no ha sido evaluada. Para la evaluación de degeneración macular existen aplicaciones y dispositivos que



**Figura 20-1.** Manifestaciones clínicas de COVID, tratamiento y adecuaciones en la enseñanza de la oftalmología.

A) Hemorragia subconjuntival. Resuelve espontáneamente sin tratamiento; B) Queratitis inespecífica postvacuna; C) Oclusión de la vena central de la retina (A, B y C). Son hallazgos inespecíficos; D) Uso de simuladores quirúrgicos para el aprendizaje y adquisición de destrezas en cirugía de catarata.

monitorizan los 10° centrales de la visión; ejemplo de estos dispositivos es el ForseeHome. Durante la examinación en una videoconsulta es posible evaluar aspectos neurológicos, los anexos, la pupila, los movimientos oculares y el segmento anterior de manera superficial.

Esta crisis probablemente sea el estímulo para futuras innovaciones que transformarán la práctica médica. En cuanto a oftalmología se puede mejorar la definición de las cámaras de los *smartphones* y sus dispositivos para que los pacientes envíen fotografías a sus médicos; podrían surgir lámparas de hendidura que se controlen de manera remota y cámaras para fondo de ojo asequibles al público que no requieran midriasis.<sup>32</sup>

La detección de SARS-CoV-2 en la conjuntiva de los pacientes infectados pone al departamento de oftalmología en un riesgo particular. En nuestra práctica requerimos de equipo reutilizable que entra en contacto con el paciente, situación que incrementa el riesgo de transmisión entre ellos. Por esto, se han adaptado medidas para la adecuada desinfección del equipo. La proximidad que tienen los oftalmólogos a la nariz y a la boca del paciente, así como su exposición a la lágrima que puede contener el virus, incrementa su riesgo de contagio. Por esto la importancia de utilizar un adecuado equipo de protección personal.<sup>33</sup>

Por último, el personal de la salud se ha visto afectado gracias al incremento en la carga de trabajo y al estrés emocional. Es crucial

apoyar la salud mental de los trabajadores y tener programas especiales que ayuden a evitar su desgaste y agotamiento.



## CONCLUSIONES

La oftalmología, como el resto de las disciplinas médicas, se ha visto fuertemente impactada por la pandemia de COVID-19, con nuevas manifestaciones clínicas, tratamientos y formas de ejercer nuestra especialidad. Tanto el especialista como en la práctica de medicina general habrá que estar atentos a los nuevos hallazgos y tecnologías que permitan un mejor y más oportuno diagnóstico, tratamiento y prevención de complicaciones relacionadas con la pandemia.

## REFERENCIAS

- Parrish RK 2nd, Stewart MW, Duncan Powers SL. Ophthalmologists Are More Than Eye Doctors-In Memoriam Li Wenliang. *Am J Ophthalmol*. 2020 May;213:A1-A2.
- Pérez-Bartolomé F, Sánchez-Quirós J. Ocular manifestations of SARS-CoV-2: Literature review. *Arch Soc Ophthalmol (Engl Ed)*. 2021 Jan;96(1):32-40.
- Chen L, Deng C, Chen X, Zhang X, Chen B, Yu H, Qin Y, Xiao K, Zhang H, Sun X. Ocular manifestations and clinical characteristics of 535 cases of COVID-19 in Wuhan, China: a cross-sectional study. *Acta Ophthalmol*. 2020 Dec;98(8):e951-e959.
- Ma D, Chen CB, Jhanji V, Xu C, Yuan XL, Liang JJ, Huang Y, Cen LP, Ng TK. Expression of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 in human primary conjunctival and pterygium cell lines and in mouse cornea. *Eye (Lond)*. 2020 Jul;34(7):1212-1219.
- Rodríguez-Ares T, Lamas-Francis D, Treviño M, Navarro D, Cea M, López-Valladares MJ, Martínez L, Gude F, Touriño R. SARS-CoV-2 in Conjunctiva and Tears and Ocular Symptoms of Patients with COVID-19. *Vision (Basel)*. 2021 Oct 22;5(4):51.
- Nandi SK, Singh D, Upadhyay J, Gupta N, Dhiman N, Mittal SK, Mahindroo N. Identification of tear-based protein and non-protein biomarkers: Its application in diagnosis of human diseases using biosensors. *Int J Biol Macromol*. 2021 Dec 15;193(Pt A):838-846.
- Casagrande M, Fitzek A, Püschel K, Aleshcheva G, Schultheiss HP, Berneking L, Spitzer MS, Schultheiss M. Detection of SARS-CoV-2 in Human Retinal Biopsies of Deceased COVID-19 Patients. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Jul 3;28(5):721-725.
- Jidigam VK, Singh R, Batoki JC, Milliner C, Sawant OB, Bonilha VL, Rao S. Histopathological assessments reveal retinal vascular changes, inflammation, and gliosis in patients with lethal COVID-19. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Oct 29:1-14.
- Kumar KK, Sampritha UC, Prakash AA, Adappa K, Chandrabrabha S, Neeraja TG, Guru Prasad NS, Basumatary J, Gangasagara SB, Sujatha Rathod BL, Jayanthi CR. Ophthalmic manifestations in the COVID-19 clinical spectrum. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Mar;69(3):691-694.
- Lim LW, Tan GS, Yong V, Anderson DE, Lye DC, Young B, Agrawal R. Acute Onset of Bilateral Follicular Conjunctivitis in two Patients with Confirmed SARS-CoV-2 Infections. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Nov 16;28(8):1280-1284.
- Ho D, Low R, Tong L, Gupta V, Veeraraghavan A, Agrawal R. COVID-19 and the Ocular Surface: A Review of Transmission and Manifestations. *Ocul Immunol Inflamm*. 2020 Jul 3;28(5):726-734.
- Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Mar;69(3):488-509.
- Zhang X, Chen X, Chen L, Deng C, Zou X, Liu W, Yu H, Chen B, Sun X. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf*. 2020 Jul;18(3):360-362.
- Silkiss RZ, Paap MK, Ugradar S. Increased incidence of chalazion associated with face mask wear during the COVID-19 pandemic. *Am J Ophthalmol Case Rep*. 2021 Jun;22:101032.
- Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. 2021 Mar;69(3):488-509.
- Sen S, Kannan NB, Kumar J, Rajan RP, Kumar K, Baliga G, Reddy H, Upadhyay A, Ramasamy K. Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review. *Int Ophthalmol*. 2021 Aug 11:1-14.
- Walinjkar JA, Makhija SC, Sharma HR, Morekar SR, Natarajan S. Central retinal vein occlusion with COVID-19 infection as the presumptive etiology. *Indian J Ophthalmol*. 2020 Nov;68(11):2572-2574.
- Masjedi M, Pourazizi M, Hosseini NS. Acute macular neuroretinopathy as a manifestation of coronavirus disease 2019: A case report. *Clin Case Rep*. 2021 Oct 17;9(10):e04976.
- Providência J, Fonseca C, Henriques F, Proença R. Serpiginous choroiditis presenting after SARS-CoV-2 infection: A new immunological trigger? *Eur J Ophthalmol*. 2020 Dec 2:1120672120977817.
- Abdelmassih Y, Azar G, Bonnin S, Seemama Timsit C, Vasseur V, Spaide RF, Behar-Cohen F, Mauget-Fayssie M. COVID-19 Associated Choroidopathy. *J Clin Med*. 2021 Oct 13;10(20):4686.

21. Tisdale AK, Chwalisz BK. Neuro-ophthalmic manifestations of coronavirus disease 19. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020 Nov;31(6):489-494.
22. Danthuluri V, Grant MB. Update and Recommendations for Ocular Manifestations of COVID-19 in Adults and Children: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther.* 2020 Dec;9(4):853-875.
23. Nioi M, d'Aloja E, Fossarello M, Napoli PE. Dual Corneal-Graft Rejection after mRNA Vaccine (BNT162b2) for COVID-19 during the First Six Months of Follow-Up: Case Report, State of the Art and Ethical Concerns. *Vaccines (Basel).* 2021 Nov 3;9(11):1274.
24. Wasser LM, Roditi E, Zadok D, Berkowitz L, Weill Y. Keratoplasty Rejection After the BNT162b2 messenger RNA Vaccine. *Cornea.* 2021 Aug 1;40(8):1070-1072.
25. Goyal M, Murthy SI, Annum S. Bilateral Multifocal Choroiditis following COVID-19 Vaccination. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021 May 19;29(4):753-757.
26. Kluger N, Klimenko T, Bosonnet S. Herpes simplex, herpes zoster and periorbital erythema flares after SARS-CoV-2 vaccination: 4 cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2021 Oct 2;S0151-9638(21)00092-2.
27. van Dam CS, Lede I, Schaar J, Al-Dulaimy M, Rösken R, Smits M. Herpes zoster after COVID vaccination. *Int J Infect Dis.* 2021 Oct;111:169-171.
28. Pichi F, Aljneibi S, Neri P, Hay S, Dackiw C, Ghazi NG. Association of Ocular Adverse Events With Inactivated COVID-19 Vaccination in Patients in Abu Dhabi. *JAMA Ophthalmol.* 2021 Oct 1;139(10):1131-1135.
29. Ruamviboonsuk P, Lai TYY, Chang A, Lai CC, Mieler WF, Lam DSC, for Asia-Pacific Vitreo-Retina Society. Chloroquine and Hydroxychloroquine Retinal Toxicity Consideration in the Treatment of COVID-19. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2020 Mar-Apr;9(2):85-87.
30. Reporte anual 2021. Receptores, donación y trasplantes en México. [Internet]. México. Secretaría de Salud Centro Nacional de Trasplantes; 2021.
31. Hallak JA, Scanzera AC, Azar DT, Chan RVP. Artificial intelligence in ophthalmology during COVID-19 and in the post COVID-19 era. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020 Sep;31(5):447-453.
32. Saleem SM, Pasquale LR, Sidoti PA, Tsai JC. Virtual Ophthalmology: Telemedicine in a COVID-19 Era. *Am J Ophthalmol.* 2020 Aug;216:237-242
33. Lim LW, Yip LW, Tay HW, Ang XL, Lee LK, Chin CF, Yong V. Sustainable practice of ophthalmology during COVID-19: challenges and solutions. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020 Jul;258(7):1427-1436.



---

# Sección 9

---

## Sistema inmuno hematológico

- 21. SÍNDROME POST-COVID Y ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS
- 22. TRASTORNOS HEMATOLÓGICOS



## Síndrome post-COVID y anticuerpos antifosfolípidos

María Del Carmen Amigo Castañeda



### INTRODUCCIÓN

La pandemia por el coronavirus 2019 (COVID-19) inició en diciembre de 2019 en Wuhan, China. Es causada por el coronavirus SARS-CoV-2 y se ha expandido a un total de 389 158 188 casos con 5 716 459 fallecimientos mundiales al 4 de febrero de 2022, de acuerdo con datos de la Universidad de Johns Hopkins.<sup>1</sup>

El curso de la enfermedad es impredecible y va desde individuos asintomáticos a pacientes que presentan complicaciones que ponen en peligro la vida, como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y la coagulación intravascular diseminada (CID). La infección ocasiona la liberación de grandes cantidades de citocinas proinflamatorias, lo que agrava la neumonía y el SDRA.<sup>2</sup>

Uno de los aspectos emblemáticos del COVID-19 es un estado de hipercoagulabilidad asociado a mal pronóstico de la enfermedad y falla multiorgánica.

Dado que es un virus nuevo, hemos ido aprendiendo sobre la marcha los aspectos clínicos y epidemiológicos que lo caracterizan. Es así, que hoy se habla de un síndrome de COVID prolongado o post-COVID, cuyo alcance escapa a nuestro conocimiento.

El título de este capítulo se refiere a los anticuerpos antifosfolípidos (aFL) o al síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) en el estado post-COVID. Sin embargo, dada la poca información existente en la literatura sobre este tópico, abordaré primero lo que se conoce hoy en día en pacientes en cuanto a la prevalencia de aFL, su participación en la coagulopatía, la controversia sobre si los aFL en COVID-19 son patogénicos o son transitorios y solamente representan un epifenómeno. Posteriormente, me referiré al post-COVID.

### PRESENCIA DE MICROTROMBOSIS EN AUTOPSIAS

En la primera comunicación de hallazgos patológicos en dos autopsias completas en pacientes fallecidos por COVID-19, el examen microscópico de los pulmones mostró daño alveolar difuso (DAD) en la fase aguda, caracterizado por membranas hialinas sin organización intersticial. Se documentaron trombos en algunas arterias pulmonares pequeñas. A partir de

entonces, el DAD y la presencia de trombosis en pequeñas arterias pulmonares se ha documentado en diversos estudios en la literatura internacional, en donde también se ha mostrado alta prevalencia de trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar.<sup>3,4</sup> En un estudio histopatológico *post mortem* de 10 casos, la presencia de trombosis fue universal, evidenciando trombosis micro o macrovascular en órganos mayores. Los hallazgos generales fueron el daño alveolar

difuso, trombosis, hemofagocitosis y depleción de células del sistema inmune.<sup>5</sup>

## COAGULOPATÍA

La causa de la morbilidad y mortalidad en estos pacientes es la activación simultánea de la respuesta inflamatoria y de las vías de la coagulación, que se conoce como tromboinflamación.<sup>6,7</sup>

Los estudios de laboratorio iniciales mostraron que gran número de pacientes hospitalizados presentaban hipercoagulabilidad con niveles elevados de dímeros-D, prolongación del tiempo de protrombina (TP) y leve trombocitopenia con hiperactivación plaquetaria.

Los mecanismos por los que ocurre la coagulopatía son múltiples. El daño endotelial lleva a exposición de colágena y factor tisular (FT), el que se libera al plasma junto con el factor de Von Willebrand (vWF). Esto conduce a la activación de la cascada de la coagulación y a la adhesión de plaquetas.<sup>8</sup>

Los marcadores plasmáticos de daño endotelial, que incluyen vWF, trombosmodulina soluble, el inhibidor del activador del plasminógeno (PAI.1) y angiopoietina 2 se han asociado a un aumento de mortalidad en pacientes con COVID-19. En resumen, la respuesta inflamatoria innata y la cascada de la coagulación inician primariamente en el pulmón, ocasionando microtrombos en la vasculatura alveolar, cuadro que puede generalizarse en los casos graves. Las citocinas proinflamatorias

y la activación del sistema del complemento exacerban la endotelitis.<sup>9</sup>

Resumiendo lo hasta ahora dicho, la patogénesis de la trombosis incluye factores hemostáticos, daño a la integridad vascular e inflamación. La microangiopatía trombótica es secundaria tanto a la endotelopatía como a la trombocitopatía, que pueden ocurrir por la invasión directa del virus a la célula endotelial y a las plaquetas o por la respuesta de las células a la inflamación, la respuesta inmunológica, la activación del complemento y la cascada de citocinas.<sup>10</sup>

Los principales datos de laboratorio de la coagulopatía se muestran en la **tabla 21-1**. Característicamente se encuentran elevados los factores procoagulantes y disminuidos los anticoagulantes naturales, en especial la proteína S y la antitrombina.<sup>11</sup>

Por otra parte, la respuesta inmune y la inflamación excesivas se manifiestan con la elevación de marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, velocidad de sedimentación y ferritina), citocinas inflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, and TNF-a), bradicinina, así como activación de macrófagos, sistema del complemento y NETosis.<sup>9</sup>

Es importante tomar en cuenta que los cambios hemostáticos en COVID-19 se han asociado a otros coronavirus<sup>12</sup> y diversos virus activan el sistema de la coagulación.<sup>13</sup>

Sin embargo, son muy llamativos los datos de autopsias de los fallecidos que muestran que el 50% de los eventos tromboembólicos no fueron reconocidos en vida de los enfermos.<sup>14</sup>

**Tabla 21-1.** Principales datos de laboratorio de la coagulopatía en COVID-19<sup>11</sup>

Elevación de:	Disminución de:
Dímeros-D	Anticoagulantes naturales: Proteína S, Antitrombina
Fibrinógeno, factor VIII, factor von Willebrand, factor tisular	
PAI-1 and tPA	
Resistencia a lisis del coágulo	
Generación de trombina	
Calicreína plasmática	

También diversos estudios sobre registros de pacientes han mostrado un riesgo variable de isquemia cerebral entre hospitalizados, que va de 0.9 a 2.8%.<sup>15</sup>

Es decir, los eventos tromboticos ocurren tanto en la circulación venosa como en la arterial, destacando la TEP, la isquemia cerebral y la isquemia miocárdica.<sup>16,17</sup>

De hecho, la trombosis arterial puede ser la primera manifestación, como se mostró en el Registro Ibero-Latino Americano de trombosis arterial aguda en COVID-19. De 81 incluidos en el registro, en 38% de los casos, la isquemia aguda de una extremidad fue la primera manifestación de COVID-19.<sup>18</sup>

Dado el gran riesgo potencial de eventos tromboticos, la ISTH (Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia) recomendó la trombotprofilaxis con heparina en todos los hospitalizados, siempre que no existiera riesgo de sangrado. En tromboembolismo confirmado, se recomiendan dosis terapéuticas. Aún con tratamiento pueden presentarse eventos tromboticos.<sup>19</sup>

## COVID-19 Y EL SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

El COVID-19 y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) son dos enfermedades diferentes, pero presentan manifestaciones clínicas, hallazgos de laboratorio y cambios histopatológicos similares, particularmente con el SAF catastrófico (SAFC).

Me referiré primero a la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (aFL) en pacientes con COVID-19 y posteriormente abordaré lo que sabemos sobre COVID-19 y SAFC.

### Anticuerpos antifosfolípidos

El SAF es una trombofilia autoinmune que se caracteriza clínicamente por trombosis arterial o venosa en cualquier lecho vascular, así

como por morbilidad obstétrica, destacando la pérdida temprana o tardía del embarazo y el parto pretérmino, asociados a la presencia de aFL. Los anticuerpos considerados en los criterios actuales de clasificación del SAF son el anticoagulante lúpico (AL), los anticuerpos anticardiolipinas (aCL) y los anticuerpos anti-B2-glicoproteína-1 (aB2GP1) mismos que deben estar presentes en al menos dos ocasiones separadas por 12 semanas.<sup>20</sup> Es importante recordar que la presencia de aFL sin el cuadro clínico de trombosis o morbilidad obstétrica no se considera SAF.

La sospecha de que podría haber una relación entre aFL y el estado protrombótico en pacientes con COVID-19 inició al observar que tres pacientes que presentaron eventos tromboticos tenían aCL y aB2GP1 de isotipo IgA.<sup>21</sup>

A partir de entonces, comenzó la búsqueda sistemática de aFL en aquellos con COVID-19 y aparecieron en la literatura numerosos estudios sobre la frecuencia de aFL en estos pacientes. Fue sorprendente la prevalencia de anticoagulante lúpico (AL), que varió entre 50 y 90%.<sup>22,23</sup> La prevalencia de aCL IgG/IgM y de aB2GP1 es más baja, alrededor del 12%. Sin embargo, son pocos los pacientes con títulos muy elevados o con triple positividad de aFL que caracterizan al SAF. Asimismo, los anticuerpos parecen ser transitorios.<sup>24</sup>

No hay acuerdo sobre si los aFL se asocian o no a trombosis. Se ha sugerido que estos aFL son falsos positivos. En relación con el AL, se han considerado factores como la anticoagulación, la edad avanzada, la interferencia con niveles elevados de proteína C reactiva como causa de AL falso positivo.<sup>25</sup>

Recientemente, un grupo francés comunicó su experiencia en una cohorte de 56 pacientes con COVID-19, de los cuales 29 tenían enfermedad grave y 27, moderada. Los resultados mostraron que aCL IgG se asoció de manera independiente y significativa con la forma grave, tanto en análisis univariado como multivariado

(OR = 8.71; p = 0.017). Excepto por un paciente con historia de isquemia cerebral, ningún otro paciente tenía historia de trombosis, lo que sugiere que los aCL pudieran ser atribuidos a la infección por SARS-CoV-2.<sup>26</sup>

Sabemos que la presencia de aCL/aB2GPI de isotipos IgG e IgM se han asociado con diversas enfermedades infecciosas.<sup>27</sup> Sin embargo, muy rara vez los aPL de pacientes con COVID-19 reconocen el dominio 1 de la B2GP1, que es la región comúnmente asociada a patogenicidad de los aFL en el SAF. Mientras que los aFL a títulos medio-altos con especificidad para el dominio 1 de la B2GP1 son los que se asocian a los eventos vasculares en el SAF, en pacientes con COVID-19 los aFL se encuentran a títulos bajos y con especificidades al dominio D4-5, que son los anticuerpos encontrados en portadores asintomáticos o en otras condiciones como la lepra.<sup>28</sup> En el SAF, títulos bajos de aFL no predicen eventos vasculares. Sin embargo, hay que tomar en cuenta que los pacientes con COVID-19 sufren un proceso inflamatorio sistémico con activación del complemento, lo que perturba al endotelio. Como la B2GP1 se acumula en el endotelio activado, títulos bajos de aFL pueden ser patogénicos y promover trombogénesis. Por tanto, la detección de aFL puede identificar a los pacientes en riesgo de trombosis que deberán continuar trombotprofilaxis una vez dados de alta hospitalaria.

Recientemente se comunicaron los resultados de un metaanálisis que incluyó 21 estudios con 1 159 pacientes con COVID-19, con enfermedad crítica y no crítica, para evaluar la prevalencia de aFL y el impacto de los aFL sobre el curso de la enfermedad. Los hallazgos significativos fueron que la mitad fueron positivos para un aFL, siendo el más frecuente el AL. En pacientes críticamente enfermos predominaron los aCL y aB2GP1; sin embargo, los aFL no se asociaron a gravedad de la enfermedad.<sup>29</sup>

Más allá de los aFL considerados como criterio de SAF, otros anticuerpos no considerados

criterio fueron estudiados en una serie de 21 hospitalizados en la UCI por COVID-19 grave o crítico. Los aFL más frecuentes fueron anti-nexina V IgM (19%), aCL IgM (14%), anti-fosfatidilserina IgM (14%), aCL IgG (10%) y antifosfatidilserina IgG (10%). Dos pacientes presentaron TEP a pesar de heparina.<sup>30</sup>

No es claro en este momento si los aFL son un epifenómeno del estado inflamatorio disparado por el COVID-19 o si desempeñan realmente un papel en el estado protrombótico en estos pacientes. Se requieren estudios en grandes cohortes de pacientes para confirmar la posible asociación de los aFL con los eventos trombóticos.

### SAF catastrófico y COVID-19

El SAF catastrófico se caracteriza por múltiples trombosis en tres o más órganos o sistemas, que se presentan en el curso de una semana o días, en presencia de aFL. Es una microangiopatía trombótica con daño endotelial muy acentuado, activación de citocinas inflamatorias y activación del sistema del complemento. Los factores de riesgo más frecuentes incluyen infecciones, cirugía, malignidad, suspensión de la anticoagulación y complicaciones obstétricas.<sup>31</sup>

Los pacientes con COVID-19 grave cursan con un profundo estado de hipercoagulabilidad de etiología multifactorial. Pero la respuesta inflamatoria con la tormenta de citocinas parece ser un disparador, así como la disfunción endotelial con sus diversas consecuencias. Por tanto, el cuadro clínico es muy parecido: falla orgánica múltiple.

Sin embargo, en un estudio llevado a cabo en Italia en 2020, en pacientes hospitalizados con COVID-19 grave, solamente 6/35 (17.1%) mostraron títulos muy bajos de aFL, lo que descarta la presencia de CAPS.<sup>32</sup>

Se ha considerado que la producción de aFL secundaria a la infección, a través de mimetismo molecular, puede ser el disparador del SAF o del SAF catastrófico. Existe gran homología entre

proteínas virales y bacterianas y péptidos de la B2GP1.<sup>33,34</sup>

Un estudio sistemático y metaanálisis demostró que las infecciones virales pueden elevar el riesgo de aFL y eventos tromboembólicos asociados. Estos anticuerpos no son siempre un fenómeno transitorio y pueden asociarse a tromboembolismo.<sup>35</sup>

Diversas infecciones disparan la formación de aFL, lo que pudiera ocurrir a través de mimetismo molecular entre estructuras del agente infeccioso y secuencias de la B2GP1. Sin embargo, solamente en individuos predispuestos genéticamente o después de un segundo disparador estos anticuerpos se vuelven patogénicos.<sup>36-38</sup>

El virus tiene la capacidad de inducir hiperestimulación del sistema inmune y hallazgos muy recientes muestran homología de secuencias primarias entre los seres humanos y el SARS-CoV-2. Dado que el sistema inmune adquirido produce anticuerpos con reactividad cruzada con moléculas comunes entre patógenos y componentes propios, el mimetismo molecular contribuye a la producción de autoanticuerpos que pueden ocasionar una enfermedad autoinmune. El mimetismo molecular puede contribuir o causar las complicaciones asociadas a SARS-CoV-2.<sup>39</sup>

Los mecanismos patogénicos que comparten el SAF y COVID-19 son el daño endotelial, la activación del complemento y la liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis) que conducen a microangiopatía trombótica:

- a) Daño endotelial
- b) Activación del complemento
- c) NETosis

## DAÑO ENDOTELIAL

En SAF, el daño endotelial es mediado por los aFL y en la infección por SARS-Cov-2 se

promueve la disfunción endotelial a través de la invasión directa de la célula endotelial. La disfunción endotelial con la consecuente disfunción microvascular lleva a vasoconstricción, isquemia, edema y un estado procoagulante. El daño endotelial causa activación de citocinas inflamatorias y reclutamiento de neutrófilos, acompañado de disminución de óxido nítrico y activación del complemento. Esto conduce a pérdida de la integridad vascular con aumento de agregación plaquetaria y trombosis.<sup>40</sup>

## Activación del sistema de complemento

La fisiopatología del CAPS no se conoce en su totalidad. Se sabe que se requiere la activación del complemento para que ocurra el cuadro clínico. Los pacientes con CAPS tienen una alta tasa de mutaciones en genes del complemento.<sup>41</sup>

Ruffatti y cols. presentan un caso muy interesante de una mujer de 32 años que presentó CAPS posterior a cesárea pretérmino. Presentó disfunción biventricular grave que requirió la implantación de un dispositivo de asistencia biventricular. Al momento de la implantación se tomaron fragmentos del ápex del ventrículo izquierdo, cuya histología mostró trombosis y depósito de complemento en arteriolas y capilares subendocárdicos. Esto no sólo confirmó un SAFc definido sino la participación del sistema del complemento en la patogénesis de la microtrombosis. Se administró Eculizumab, un inhibidor de C5 con respuesta satisfactoria.<sup>42</sup>

Por otra parte, en el registro CAPS,<sup>43</sup> las infecciones son el factor precipitante más frecuente. En el análisis de 500 pacientes con CAPS, el 65% presentó un factor disparador, siendo las infecciones, principalmente respiratorias, la causa en el 49% de pacientes. Por tanto, es posible que el SARS-CoV-2 sea el disparador de CAPS, como se ha sugerido en la literatura. Chidarla y cols.<sup>44</sup> comunicaron un paciente con SAF que presentó múltiples

episodios trombóticos y hemorrágicos consistentes con CAPS, aparentemente disparado por SARS-CoV-2, quien fue tratado exitosamente con Eculizumab (anticuerpo monoclonal anti-C-5).

## NETOSIS

Se conocen como NETs (trampas extracelulares de neutrófilos) a las redes extracelulares de cromatina de los neutrófilos que son producidas con la muerte celular de los neutrófilos que se llama NETosis. Estas redes promueven la formación de trombos, ya que sirven como una plataforma en donde se activan las plaquetas y la coagulación sanguínea.<sup>45</sup>

La interacción entre los leucocitos, las plaquetas y los factores de coagulación en la respuesta inmune innata se conoce como inmunotrombosis. En autopsias de COVID-19 se han documentado en el pulmón NETs con microtrombos e infiltrado de neutrófilos y plaquetas.<sup>46</sup> Se ha descrito de forma reciente que la caspasa-8, además de su función apoptótica induce la expresión de citocinas proinflamatorias lo que conduce a necroptosis. Esta es una muerte celular mediada inmunológicamente que tiene como función matar a las células infectadas con virus y activar la respuesta inmune tanto innata como adaptativa para disminuir la replicación viral.<sup>47</sup>

## OTROS AUTOANTICUERPOS

De gran relevancia es un estudio llevado a cabo en 194 individuos con SARS-CoV-2 (172 con COVID-19 y 22 trabajadores de la salud), asintomáticos o con enfermedad leve, buscando autoanticuerpos contra proteínas del exoproteoma, utilizando una técnica conocida como REAP. Los investigadores encontraron en pacientes con COVID-19 una alta prevalencia de anticuerpos contra proteínas

inmunomoduladoras incluyendo citocinas, quimiocinas, componentes del complemento y proteínas de la superficie celular. Estos autoanticuerpos perturban la función inmune inhibiendo la señalización y alterando la composición celular periférica. También demostraron en un modelo animal de infección por SARS-CoV-2 que estos autoanticuerpos aumentan la gravedad de la enfermedad.<sup>48</sup>

## POST-COVID-19

Si bien no hay una definición clínica sobre el COVID prolongado o post-COVID, se desarrollaron guías de tres reconocidas instituciones del Reino Unido (NICE, SIGN y RCGP) para ayudar a los médicos en el manejo de los efectos a largo plazo del COVID.<sup>49</sup>

Las definiciones de la guía son las siguientes:

- a) Infección aguda por COVID-19: Síntomas y signos de COVID-19 por hasta 4 semanas.
- b) COVID-19 sintomático en curso: Síntomas y signos de COVID-19 presentes de 4 semanas hasta 12 semanas.
- c) Síndrome post-COVID-19: Síntomas y signos que se desarrollan durante o posterior a una infección consistente con COVID-19, presente por más de 12 semanas y no atribuible a otro diagnóstico alternativo.

Bertin y cols.,<sup>50</sup> documentaron el caso de una mujer de 58 años, quien después de recuperarse presentó cefalea sin causa aparente. Tenía respuesta inflamatoria leve, aCL IgG y eosinopenia un año después del COVID-19. No tenía en su historia clínica datos de SAF. Los autores llaman la atención de que los aCL se han comunicado en 13.9% de pacientes con COVID-19, que aumenta a 50% en pacientes con COVID-19 grave en contraste con 1.5%

en la población general. En este momento se desconoce la prevalencia de aCL en pacientes con síndrome post-COVID-19.

Schofield<sup>51</sup> comunicó el caso de una mujer, quien más de un año posterior a enfermar de COVID-19 presentó síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS, por sus siglas en inglés), persistencia de múltiples aFL (anti-B2GP1 IgM, anti-fosfatidiletanolamina IgM, anti-protrombina IgG y anti-fosfatidilserina IgG) y síndrome de activación de mastocitos, lo que para los autores pudiera sugerir activación patológica de la inmunidad innata y adquirida por el SARS-CoV-2 en este caso de síndrome post-COVID-19.

Investigaciones recientes de Müller-Calleja y cols. han mostrado que los aFL patogénicos reconocen un receptor de lípidos y proteínas en la superficie celular, formado por el receptor endotelial de la proteína C (EPCR) y el ácido lisobifosfatídico (LBPA, por sus siglas en inglés) que se encuentra en la membrana lisosómica. El receptor endotelial de la proteína C (EPCR) sirve como receptor de los anticuerpos antifosfolípidos y es el mediador de su internalización en los monocitos. Este complejo EPCR-LBPA se encuentra en las intersecciones de la coagulación y la señalización inmunitaria innata y participa en la regulación de la defensa antimicrobiana del huésped.<sup>52</sup>

Como ya lo hemos comentado, los aFL pueden generarse durante diversas infecciones agudas, incluyendo la causada por el SARS-CoV-2. A diferencia del SAF, la presencia de aFL en infecciones, no necesariamente aumenta el riesgo de trombosis, sin embargo, pudieran tener efectos proinflamatorios, como lo comenta Kaplan.<sup>53</sup> Hay que recordar que el EPCR puede unirse a otros ligandos más allá de la proteína C, lo que determina sus efectos pro o antiinflamatorios. Se requiere confirmar si los aFL reactivos a fosfolípidos generados durante infecciones señalizan a través de la vía EPCR-LBPA. La investigación está abierta.

Es muy pronto para saber los efectos que tendrá el COVID-19 a largo plazo. Existe fuerte evidencia de disfunción endotelial en pacientes post-COVID-19, incluyendo aquellos asintomáticos o que presentaron mínimos síntomas, lo que despierta la preocupación de los potenciales efectos cardiovasculares a largo plazo. Se ha demostrado una elevada incidencia de isquemia cerebral y los pacientes supervivientes de COVID-19 con disfunción endotelial pueden desarrollar complicaciones cardiovasculares crónicas, incluyendo arritmias, aterosclerosis acelerada, hipertensión arterial pulmonar o muerte súbita.<sup>53</sup>

A manera de cierre, hay que recordar que los aFL se encuentran con frecuencia en el suero de pacientes infectados con SARS-CoV-2, pero esto no quiere decir que tengan una relación causa-efecto. En general, los aFL en COVID-19 son transitorios, sin embargo, su papel patogénico durante la infección activa o a posteriori no se puede excluir en este momento.

## REFERENCIAS

1. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University. Accedido el 4 de Febrero, 2022.
2. White-Dzuro G, Gibson LE, Zazzeron L, White-Dzuro C, Sullivan Z, Diiorio DA et al. Multisystem effects of COVID-19: a concise review for practitioners. *Postgrad Med* 2021;133(1):20-27.
3. Maiese A, Manetti AC, La Russa R, Di Paolo M, Turillazzi E, Frati P et al. Autopsy findings in COVID-19-related deaths: a literature review *Forensic Science, Medicine and Pathology* (2021) 17(2):279-296.
4. Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S, COVID-19 Autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol* 2020;153(6):725-733.
5. Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *The Lancet Microbe* 2020;1:e245-e253.
6. Seitz R, Gürtler L, Schramm W. Thromboinflammation in COVID-19: can  $\alpha$ 2-macroglobulin help to control the fire? *J Thromb Haemost* 2021;19(02):351-354.
7. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Favaloro EJ, Lavie CJ, Henry BM. Coronavirus disease 2019-associated coagulopathy. *Mayo Clin Proc* 2021;96(01):203-217.
8. Favaloro EJ, Henry BM, Lippi G. Increased VWF and decreased ADAMTS-13 in COVID-19: creating a milieu for (micro)thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2021;47(04):400-418.

9. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* 2020;7(08):e575–e582
10. Pine AB, Meizlish ML, Goshua G, Chang C-H, Zhang H, Bishai J et al. Circulating markers of angiogenesis and endotheliopathy in COVID-19. *Pulmonary Circulation* 2020;10(4):1–4.
11. Bahraini M, Dorgalaleh A. The Impact of SARS-CoV-2 Infection on Blood Coagulation and Fibrinolytic Pathways: A Review of Prothrombotic Changes Caused by COVID-19. *Semin Thromb Hemost* 2022;48(1):19–30.
12. Benvenuto D, Giovanetti M, Ciccozzi A, Spoto S, Angeletti S, Ciccozzi M. The 2019–new coronavirus epidemic: evidence for virus evolution. *J Med Virol* 2020;92(04):455–459.
13. Goeyjenbier M, van Wissen M, van de Weg C, Jong E, Gerdes VE, Meijers JC, Brandjes DP, van Gorp EC. Review: Viral infections and mechanisms of thrombosis and bleeding. *J Med Virol*. 2012;84(10):1680–1696.
14. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020;173(4):268–77.
15. Shakil SS, Emmons-Bell S, Rutan C, Walchok J, Navi B, Sharma R et al. Stroke Among Patients Hospitalized With COVID-19: Results from the American Heart Association COVID-19 Cardiovascular Disease Registry. *Stroke*. 2021;0:STROKEAHA.121.035270 DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.035270
16. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, Yang F et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802–10.
17. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: an updated analysis. *Thromb Res*. 2020;191:148–50.
18. Gonzalez-Urquijo M, Gonzalez-Rayas JM, Castro-Varela A, Hinojosa-Gonzalez DE, Ramos-Cazares R, Vazquez-Garza E et al. Unexpected arterial thrombosis and acute limb ischemia in COVID-19 patients. Results from the Ibero-Latin American acute arterial thrombosis registry in COVID-19: (ARTICO-19). *Vascular* 2021, Vol. 0(0) 1–8 DOI: 10.1177/17085381211052033.
19. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: a comment. *J Thromb Haemost* 2020;18(08):2060–2063.
20. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006; 4(2): 295–306.
21. Yan Zhang, Meng Xiao, Shulan Zhang. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020;382;17: e38.
22. Harzallah I, Debliguis A, Drenou B. Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):2064–5.
23. Bowles L, Platton S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:288–90.
24. Devreese KMJ, Linskens EA, Benoit D, Peperstraete H. Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: a relevant observation? *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2191–201.
25. Siguret V, Voicu S, Newurth M, Delrue M, Gayat E, Stepanian A, et al. Are antiphospholipid antibodies associated with thrombotic complications in critically ill COVID-19 patients? *Thromb Res*. 2020;195:74–6.
26. Bertin D, Brodovitch A, Beziane A, Hug S, Bouamri A, Mege JL, et al. Anti-cardiolipin IgG autoantibodies are an independent risk factor of COVID-19 severity. *Arthritis Rheumatol*. 2020 Nov;72(11):1953–1955.
27. Meroni PL. Anti-beta-2 glycoprotein I epitope specificity: from experimental models to diagnostic tools. *Lupus*. 2016;25(8):905–10.
28. Borghi MA, Beltagy A, Garrafa E, Curreli D, Cecchini G, Bodio C et al. Anti-phospholipid antibodies in COVID-19 are different from those detectable in the anti-phospholipid syndrome. *Frontiers in Immunology* 2020;11:584241.
29. Taha M, Samavati L. Antiphospholipid antibodies in COVID-19: a meta-analysis and systematic review. *RMD Open* 2021;7(2):e001580.
30. Amezcua-Guerra LM, Rojas-Velasco G, Brianza-Padilla M, Vázquez-Rangel A, R Márquez-Velasco, Baranda-Tovar F et al. *Ann Rheum Dis* 2021;80(5):e73.
31. Asherson, RA, Cervera, R, de Groot, PG, Erkan D, Boffa MC, Piette JC et al. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. *Lupus* 2003;12(7):530.
32. Previtalia G, Seghezzi M, Moiolia V, Sonzogni A, Ceruttia L, Marozzi R et al. The pathogenesis of thromboembolic disease in covid-19 patients: Could be a catastrophic antiphospholipid syndrome? *Thrombosis Research* 2020;194: 192–194.
33. Mendoza-Pinto C, García-Carrasco M, Cervera R. Role of Infectious Diseases in the Antiphospholipid Syndrome (Including Its Catastrophic Variant). *Curr Rheumatol Rep*. 2018 Aug 20;20(10):62. doi: 10.1007/s11926-018-0773-x. PMID: 30123926.
34. El Hasbani G, Taher AT, Jawad A, Uthman I. COVID-19, Antiphospholipid Antibodies, and Catastrophic Antiphospholipid Syndrome: A Possible Association? *Clinical Medicine Insights: Arthritis and Musculoskeletal Disorders* 2020;13:1–8.
35. Abdel-Wahab N, Talathi S, Lopez-Olivo MA, Suarez-Almazor ME. Risk of developing antiphospholipid antibodies following viral infection: a systematic review and meta-analysis. *Lupus* 2018;27(4): 572–583.
36. Cruz-Tapias P, Blank M, Anaya JM, Shoenfeld Y. Infections and vaccines in the etiology of antiphospholipid syndrome. *Current Opin Rheumatol* 2012;24(4):389–393.
37. Anaya JM. Common mechanisms of autoimmune diseases (the autoimmune autology). *Autoimmun Rev* 2012;11(11):781–4.
38. Kivity S, Agmon-Levin N, Blank M, Shoenfeld Y. Infections and autoimmunity: friends or foes? *Trends Immunol* 2009;30(8):409–414.
39. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmunity Reviews* 2021;20(4):102792.
40. Wang X, Gkrouzaman E, Castro Oliveira D, Andreoli L, Barbahaiya M, Belmont HM et al. COVID-19 and antiphospholipid antibodies: a position statement and management guidance from AntiPhospholipid Syndrome

- Alliance for Clinical Trials and InternatiOnal Networkig (APS Action). *Lupus* 2021;30(14):2276-2285.
41. Chaturvedi S, Braunstein EM, Yuan X, Yu J, Alexander A, Chen H et al. Complement activity and complement regulatory gene mutations are associated with thrombosis in APS and CAPS. *Blood*. 2020;135(4):239-251.
  42. Ruffatti A, Tarzia V, Fedrigo M, Calligaro A, Favaro M, Macor P et al. Evidence of complement activation in the thrombotic small vessels of a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome treated with eculizumab. *Autoimmun Rev*. 2019;18(5):561-563.
  43. Ignasi Rodríguez-Pintó, Marta Moitinho, Irene Santacreu, Yehuda Shoefeld , Erkan D, Espinosa et al. The CAPS Registry Project Group (European Forum on Antiphospholipid Antibodies) Catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS): Descriptive analysis of 500 patients from the International CAPS Registry. *Autoimmun Rev* 2016;15(12):1120-1124.
  44. Chidharla A, Syed SB, Chatterjee T, Tarantino MD. A Case Report of COVID-Associated Catastrophic Antiphospholipid Syndrome Successfully Treated with Eculizumab. *J Blood Med*. 2021;12:929-933.
  45. Rao AN, Kazzaz NM, Knight JS. Do neutrophil extracellular traps contribute to the heightened risk of thrombosis in inflammatory diseases? *World J Cardiol*. 2015;7(12):829-42.
  46. Middleton EA, He XY, Denorme F, Campbell RA, Ng D, Salvatore SP, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to immunothrombosis in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Blood*. 2020;136(10):1169-79.
  47. Wu W, Liu P, Li J. Necroptosis: an emerging form of programmed cell death. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012;82(3):249-58.
  48. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature* 2021;595(7866):283-8
  49. Shah W, Hillman T, Pleyford ED, Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021;372:n136.
  50. D. Bertin, E. Kaphan, Weber S, Babacci B, Arcani R, Faucher B et al. Persistent IgG anticardiolipin autoantibodies are associated with post-COVID syndrome. *Int J Infect Dis* 2021;113:23-25.
  51. Schofield JR. Persistent antiphospholipid antibodies, mast cell activation syndrome, postural orthostatic tachycardia syndrome and post COVID syndrome: 1 year on. *Eur J Case Rep Intern Med* 2021;8(3):002378.
  52. Müller-Calleja N, Hollerbach A, Royce J, Ritter S, Pedrosa D, Madhusudhan T et al. Lipid presentation by the protein C receptor links coagulation with autoimmunity. *Science*. 2021;371(6534):eabc0956.
  53. Kaplan MJ. Linking clotting and autoimmunity. *Science* 2021;371(6534):1100-1101.
  54. Fan BE, Cheung C. Post COVID-19 Arterial Thromboembolism: A Clear and Present Danger. *Semin Thromb Hemost* 2022;48(1):112-114.



## Trastornos hematológicos

José Antonio Fernández Gutiérrez, Oscar Alfonso Reyes Cisneros,  
Elizabeth García Villaseñor, Lorena Bojalil Álvarez, Iván Murrieta Álvarez,  
Guillermo J. Ruiz Delgado, Guillermo J. Ruiz Argüelles

### ALTERACIONES EN EL METABOLISMO DEL HIERRO Y ANEMIA

El hierro es un micronutriente vital para nuestro organismo debido a su extensa participación en la estructura de diversos elementos, como proteínas, enzimas y hemoglobina; es una estructura crucial para la oxigenación de nuestros tejidos. Así como para nosotros es indispensable, también lo es para los virus, como el SARS-CoV-2; sin el hierro le es imposible llevar a cabo su replicación y síntesis proteica. Como sabemos, los virus son dependientes de su célula huésped y, debido a esto, en la fase aguda de la infección el sistema inmune innato produce una restricción de hierro como mecanismo de defensa para evitar que el virus se replique. Como consecuencia de esta privación, la eritropoyesis se ve afectada y se genera una anemia inflamatoria que conduce a repercusiones sistémicas. Por lo mencionado, los niveles de ferritina se encuentran patológicamente aumentados en estos estados infecciosos. Los niveles de ferritina son regulados por la disponibilidad de hierro y por estados inflamatorios, en los que se aumenta la expresión de IL-6. De este modo, estos marcadores nos pueden orientar a la respuesta clínica con la que cursa el paciente. Durante la infección por SARS-CoV-2 se genera un ambiente proinflamatorio con la liberación de diversas citocinas, entre las que cabe destacar la IL-6. Dentro de las respuestas que encontramos está el aumento de los niveles de hepcidina por la vía JAK/STAT; esta hormona peptídica desencadena la degradación

de ferroportina en los enterocitos y macrófagos que bloquea la absorción de hierro, llevando a la consecuente elevación de ferritina y de la respuesta inflamatoria. Esta hiperferritinemia no solo nos habla de la fase aguda de la infección, sino también de la tormenta de citocinas que se está originando.

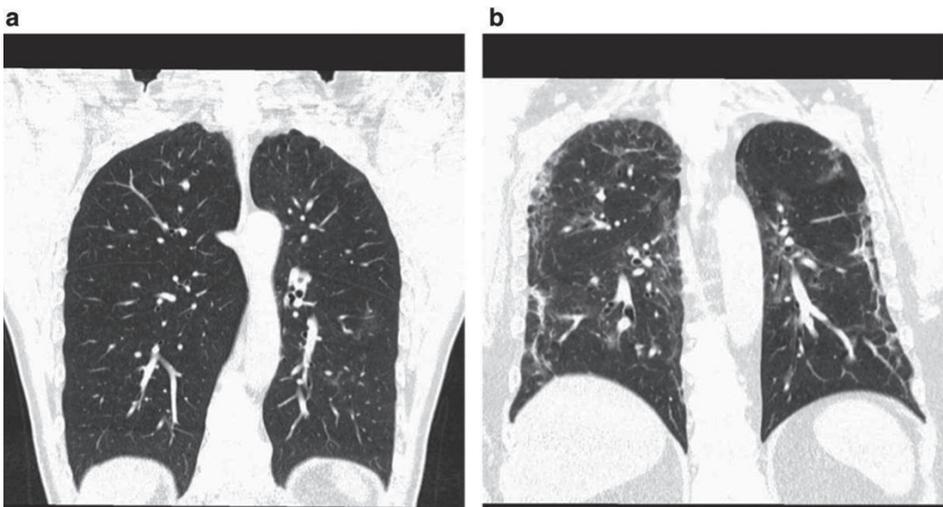
En virtud de esta sucesión de eventos, se ha observado que los pacientes que cursan con COVID-19 tienden a disminuir sus niveles de hemoglobina y a los de ferritina, dependiendo de la severidad de la infección. Estudios recientes documentaron que los pacientes con infecciones graves mostraban estas características de una manera más marcada en comparación con aquellos que desarrollaron una enfermedad leve o moderada. Incluso se encontró una diferencia acentuada en los niveles de ferritina entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes. Otros aspectos importantes para considerar que pueden influir en esta respuesta son la edad, el género y las comorbilidades del paciente. Sin embargo, todo parece apuntar a que los niveles de hemoglobina y ferritina, independiente de la patología subyacente, son fuertes predictores de mortalidad.

Se han estudiado las características clínicas y marcadores de respuesta inflamatoria residuales de los pacientes posterior a una infección por SARS-CoV-2, encontrando múltiples alteraciones en diversos sistemas. El metabolismo de hierro, específicamente la ferritina, es uno de los diversos procesos afectados durante este periodo; se encontraron alteraciones en los niveles de hierro, con

una proporción de pacientes presentando deficiencia. En la fase postaguda se encontró que la hiperferritinemia estaba presente en una gran proporción de pacientes (alrededor del 35%) y que era más prevalente en masculinos. Además, que la hiperferritinemia estaba fuertemente relacionada con los niveles séricos de hepcidina expresados. Distintos estudios han documentado la persistencia de estos marcadores inflamatorios hasta dos meses después de la infección. En cuanto a la anemia, se documentó que cerca del 90% de los que se encontraban anémicos cursaron con cuadros de COVID-19 severo o crítico, lo que sugiere una correlación notable. Por otra parte, los biomarcadores inflamatorios, como la IL-6, PCR, procalcitonina (PCT), NT-proBNP y dímero-D, se detectaron elevados en una proporción de pacientes. Resulta importante destacar que la hiperferritinemia persistente se asoció con una respuesta desfavorable; los evaluados en el periodo de seguimiento con esta alteración

revelaron lesiones pulmonares patológicas persistentes demostradas por tomografía torácica (Figura 22-1), así como un rendimiento físico limitado.

Hasta el momento no se ha determinado un tiempo invariable de seguimiento para estos pacientes, pero diversos estudios han realizado análisis para ampliar el conocimiento sobre esta área. Entre ellos se encuentra un estudio multicéntrico, observacional y prospectivo llevado a cabo en Austria que examinó las características clínicas, imagenológicas y serológicas de los pacientes en dos distintos puntos de tiempo, a los 60 y 100 días posteriores al diagnóstico confirmado de COVID-19. Se obtuvieron 145 muestras de sangre en la primera cita y 134 en la segunda. Referente a los marcadores serológicos, observaron que en la segunda consulta de seguimiento los marcadores de IL-6, PCR y PCT continuaban levemente elevados en una mínima proporción de pacientes.



**Figura 22-1.** TAC de tórax a los 60 días posteriores a la infección por SARS-CoV-2: a) paciente con niveles de ferritina normales; b) paciente con hiperferritinemia persistente.

Tomado de: Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, Pizzini A, Aichner M, Sonnweber B, *et al.* Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res* [Internet]. 2020;21(1):276.

Por otro lado, los marcadores asociados con la severidad de la infección, como lo son dímero-D, NT-proBNP y ferritina se mantenían incrementados en 27, 23 y 17% de la población estudiada. Sin embargo, al realizar la comparación entre ambas consultas, estos últimos tres marcadores demostraron disminuciones significativas. Asimismo, los niveles de hemoglobina tuvieron un incremento significativo al día +100 posterior a la enfermedad. De acuerdo con esto, surge la necesidad de establecer un lapso fijo de monitorización de la respuesta clínica, características imagenológicas, marcadores séricos y niveles de hemoglobina en la fase subsiguiente de la infección, pudiendo ser los 100 días una marca prometedora. Existe una gran posibilidad de asociación entre la persistencia de marcadores inflamatorios y valores de hemoglobina con la duración de los diversos síntomas post-COVID-19 ya conocidos, por lo que es pertinente indagar sobre esta hipótesis.

Estos hallazgos resultan cruciales para llevar a cabo un seguimiento óptimo y establecer un pronóstico confiable, que podrá resultar más útil en pacientes que sufrieron una infección por SARS-CoV-2 severo o crítico, en los que ya está documentada la existencia de repercusiones sistémicas prolongadas.

## ALTERACIONES EN LA SERIE BLANCA

### Linfocitos

Estas células del sistema inmune desempeñan un papel crucial durante la infección por SARS-CoV-2 observando el reclutamiento y niveles elevados principalmente de CD4+ y CD8+ a nivel pulmonar al inicio de la infección. Sin embargo, y al igual que en otros cuadros infecciosos de origen viral, el descenso de los niveles serológicos de linfocitos se ha vuelto un fenómeno frecuentemente observado, sobre todo aquellos con cuadros severos cuyos niveles serológicos se correlacionan directamente con

el curso y desenlace de la enfermedad. Diversas investigaciones han estudiado y propuesto los posibles mecanismos que podrían explicar la linfopenia en pacientes que cursan con COVID-19, los más estudiados han sido la muerte celular inducida, la acción de citocinas y alteraciones en la linfopoyesis.

La muerte celular por apoptosis debida al SARS-CoV-2 no es comprendida en su totalidad, sin embargo, se cree que es inducida por una infección directa a través del receptor de ACE2, otros estudios sugieren que se lleva a cabo por la activación de receptores inductores de apoptosis, la interacción entre proteínas virales y receptores celulares y el estímulo por TNF- $\alpha$ . Otro mecanismo involucrado en la respuesta ante la infección es el inflammasoma NLRP3, el cual activa la caspasa 1 y, en consecuencia, promueve la producción de IL-1 $\beta$  e IL-18, aumento de la respuesta inflamatoria y aparición de la piroptosis linfocitaria. Este proceso y la liberación de citocinas proinflamatorias conllevan a la sobreposición con otros mecanismos previamente activados por el SARS-CoV-2, detonando la aparición de la tormenta de citocinas, empeorando la actividad inflamatoria y, por tanto, el cuadro clínico.

La inhibición de la linfopoyesis se observó en cuadros severos debido a un daño directo en órganos linfoides (timo, bazo, nódulos linfáticos, médula ósea) provocando un impacto negativo en la producción, función y supervivencia de los linfocitos. El timo es un órgano fundamental para la producción y maduración de las células T y se sabe que sufre cambios con la edad, involucionando y disminuyendo su respuesta inmunológica, pero estudios han observado que estos mismos cambios pueden verse en infectados por SARS-CoV-2, debido a la muerte directa de los timocitos. Otras investigaciones en modelos animales han observado que los niveles elevados de IL-6 también inhiben la producción linfocitaria, debido a un impacto directo en los precursores hematopoyéticos.

Tomando en cuenta esto último, se ha sugerido que los altos niveles séricos de IL 6 cuentan con una relación inversa a los niveles de linfocitos circulantes. Es importante mencionar que la producción de IL 6 en mujeres es menor que en hombres, por lo que se describe que esto puede conllevar a una menor duración de la enfermedad, mejor desenlace y mayor longevidad.

Debido a todos estos mecanismos, estudios retrospectivos han descrito que los pacientes pudieran continuar con un estado de linfopenia al menos 2 a 3 meses posteriores a la infección inicial y otras investigaciones sugieren que este inmunocompromiso podría estar asociado a incremento del tiempo de estancia hospitalaria y al riesgo de mortalidad en los primeros 6 meses después de la recuperación de la enfermedad y la persistencia de síntomas en el periodo post-COVID.

### Neutrófilos

Es bien sabido que estas células cuentan con un papel importante dentro de la respuesta inmune innata ante el SARS-CoV-2. Cuando el virus se une al receptor de ACE2 y entra al epitelio y a las células endoteliales, se genera una disminución de la expresión de ACE2 y liberación de proteína de la membrana epitelial 2 (Emp 2), lo que estimula el reclutamiento de neutrófilos. Posteriormente, la degranulación celular y la apoptosis de los neutrófilos sirve como activación de mecanismos de defensa, dentro de los cuales destaca la formación de “Trampas Extracelulares de Neutrófilos” (NETs) o “NETosis”.

Este proceso, desde su descubrimiento se ha estudiado en otras infecciones causadas por agentes patógenos y consiste en la formación de una red a partir de hebras de ADN, histonas (H3 y H4) y dominios globulares, los cuales en conjunto permiten la concentración de factores antimicrobianos (mieloperoxidasa, elastasa del neutrófilo, catépsina G, proteinasa 3) y la

activación de receptores de reconocimiento de patrones en las células inmunes y no inmunes, lo que favorece la liberación de citocinas y activación del complemento.

Si bien esta respuesta ayuda a combatir la agresión, se debe tener en cuenta que la reacción inmunológica e inflamatoria que se desencadena junto con otras células y mecanismos proinflamatorios puede ser desfavorable y, por ende, ir provocando más daño, lo que hace entrar en un “ciclo vicioso”. Los neutrófilos activados en conjunto con los macrófagos liberan citocinas proinflamatorias (siendo las más relevantes para este proceso el TNF- $\alpha$  e IL-8), lo que induce a mayor actividad, presencia de neutrofilia e inducción de NETosis. Esto último se ha visto en pacientes con cuadros severos de la enfermedad y estudios han guardado relación con mayores niveles de NETs en sangre periférica.

Una de las teorías que explica su aumento describe un fenómeno de adaptación por parte de los neutrófilos, en donde se ha estudiado un fenotipo denominado de “Baja-densidad”, el cual es más propenso a la formación espontánea de NETs y, en consecuencia, mayores niveles circulantes. A este proceso se le puede atribuir diversas complicaciones del COVID-19, como eventos tromboembólicos, falla multiorgánica, SDRA y una tormenta de citocinas (IL-1 $\beta$ , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6).

Debido a los múltiples mecanismos involucrados, en particular el papel fundamental que toman los altos niveles de citoquinas proinflamatorias, el proceso de NETosis (que también favorece mayor actividad inmunitaria innata) además de otros, como la depleción de niveles de linfocitos T, la activación del complemento y el daño endotelial, se presume que en conjunto pudieran ser la razón principal de la severidad de la evolución del COVID-19, por lo que varios autores han teorizado que en algún punto los pacientes que se han recuperado de la infección pudieran cursar con una enfermedad

caracterizada por una respuesta inflamatoria sistémica no infecciosa denominada “síndrome post-COVID-19”; sin embargo, se requieren de futuras investigaciones para determinar esto.

## ALTERACIONES PLAQUETARIAS Y DE LA COAGULACIÓN

### Trombocitopenia

La mayor parte de los informes de trombocitopenia en pacientes infectados con SARS-CoV-2 se clasifican como leves, con un valor informado  $<100 \times 10^9/L$  en el 5% de los hospitalizados en estancia general y en el 8% en ingresados en cuidados intensivos. Aún no hay información suficiente para determinar con certeza la fisiopatología, por la cual se conduce el estado de trombocitopenia en pacientes infectados; sin embargo, este se considera multifactorial y se han propuesto distintas teorías sobre el proceso:

#### *Infección directa de las células hematopoyéticas en médula ósea.*

Principalmente se han descrito dos serogrupos de coronavirus humanos capaces de causar importantes infecciones del tracto respiratorio y que pueden llegar a infectar de forma directa la médula ósea y condicionar la megacariopoyesis; estos dos serogrupos son: HCoV-229E y HCoV-OC43. Hay estudios que establecen que el SARS-CoV-2 y el SARS-CoV humano tienen una homología de nucleótidos de hasta 82%, aproximadamente. El HCoV-229E ingresa a las células hematopoyéticas en médula ósea a través de los receptores de aminopeptidasa N humana (CD13) los cuales son marcadores de granulocitos/monocitos ubicados en la superficie de células epiteliales del riñón, intestino, tracto respiratorio, células de músculo liso, granulocitos, monocitos, fibroblastos, células endoteliales, linfocitos activados y plaquetas. Estos receptores protagonizan

una inhibición del crecimiento celular normal y apoptosis en médula ósea consecuente de una megacariopoyesis ineficaz y trombocitopenia, evidencias que ponen de manifiesto que el SARS-CoV-2 inhibe de manera similar el proceso de hematopoyesis a través de ciertos receptores, causando una disminución de la formación primaria de plaquetas, lo que resulta en trombocitopenia.

#### *Disminución de la producción y acelerado consumo de plaquetas por daño pulmonar.*

Diversas evidencias han descrito la importancia de la participación de los pulmones como sitio de liberación de plaquetas procedentes de la fragmentación de megacariocitos maduros durante su paso a través de la circulación pulmonar. Se ha observado que la contribución de los pulmones en la biogénesis plaquetaria representa aproximadamente el 50% de la producción total de plaquetas o 10 millones de plaquetas por hora. La inflamación crónica, la ventilación mecánica a largo plazo, la hipertensión persistente y la oxigenoterapia pueden provocar fibrosis pulmonar y desarrollar cambios patológicos que lesionan el lecho capilar pulmonar alterándolo morfológicamente y bloqueando el proceso de ruptura de los megacariocitos y liberación de plaquetas; de la misma forma, influye en el aumento de demanda debido a la agregación plaquetaria y la formación de microtrombos en el lecho capilar pulmonar dañado aunado a una supervivencia reducida de plaquetas activas propias del proceso inflamatorio, que resultan en una evidente reducción del recuento plaquetario en sangre periférica y desencadenan un mecanismo de retroalimentación aumentando la producción de citocinas trombopoyéticas que estimulan la producción de megacariocitos en la médula ósea.

#### *Tormenta de citocinas e inmunidad celular.*

Se estima que la importante tormenta de citocinas inflamatorias produce una sobreestimulación

del factor estimulante de colonias de granulocitos-monocitos (GM-CSF) y células mononucleares CD14+ CD16+ con una alta expresión de interleucina-6 (IL-6) que acelera e incrementa el proceso inflamatorio. Este exceso de células aberrantes ingresa a la circulación pulmonar y desarrolla un daño inmunológico importante. También se ha observado que, posterior a la infección, existe sobreactivación de linfocitos T y la consecuente producción de GM-CSF e IL-6; el GM-CSF estimula las células mononucleares, produciendo aún más IL-6 y otros factores inflamatorios, formando así una gran tormenta inflamatoria que tiene un importante impacto a nivel pulmonar e inmunológico. Otro componente de interés resultante de la tormenta de citocinas es la excedente formación del factor de crecimiento tumoral-B (TGF- $\beta$ ), factor plaquetario 4 e interferón- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), que participan inhibiendo la producción de megacariocitos. Los pacientes con SARS muestran un notable aumento de TGF- $\beta$  en plasma, el cual parece actuar directamente sobre las unidades formadoras de colonias de megacariocitos, que resultan en una megacariopoyesis ineficaz y en el caso del IFN- $\alpha$ ; este parece actuar al suprimir la expresión de factores de transcripción, repercutiendo en la duración de los megacariocitos.

#### *Producción de autoanticuerpos.*

Por otro lado, información reciente ha delineado la acelerada formación de autoanticuerpos y complejos inmunes mediados por la infección por COVID-19 similar a la que ocurre en infectados por VIH-1 teniendo como teoría la asociación de complejos inmunes circulantes que contienen componentes de la membrana plaquetaria y anticuerpos IgG antimembrana plaquetaria GPIIIa49-66. Dichos anticuerpos y complejos inmunes precipitan una reacción cruzada con antígenos virales específicos mediante la activación de células reticuloendoteliales, que promueven una destrucción excesiva de plaquetas al fungir como tejidos

diana que conducen al paciente a un estado de trombocitopenia.

Teniendo en contexto lo descrito y la asociación de los distintos fenómenos patológicos que desencadena la infección por COVID-19, la trombocitopenia se considera un factor de mal pronóstico, como se ha observado en casos de trombocitopenia persistente o de trombocitopenia inmune primaria (TIP) post-COVID-19. En China en un estudio se describió que el 11.8% de una gran cohorte de 271 pacientes presentaron un estado de trombocitopenia en fase retardada de presunto origen inmune. Por otro lado, se encontró que de 45 pacientes con TIP secundaria a COVID-19, el 20% desarrolló trombocitopenia 3 semanas posteriores al inicio de la sintomatología de la infección y el 9% tuvo recaídas después de la respuesta al tratamiento. También, un estudio retrospectivo multicéntrico en Francia estudió las características clínicas de 14 pacientes con TIP post-COVID-19 y se generó la guía británica de tratamiento para adultos con TIP durante la pandemia de COVID-19.

La persistencia del estado de trombocitopenia posterior a la infección por SARS-CoV-2 ha fomentado el estudio minucioso de este hecho y las teorías predominantes radican en los siguientes acontecimientos:

- La linfopenia persistente de linfocitos T CD4+, T CD8+ y células NK CD56+ podría ocasionar desregulación del sistema inmunológico con el potencial riesgo de desencadenar una respuesta autoinmune.
- Mimetismo molecular. Se piensa que así como ya ha sido descrito en el caso del virus de varicela zóster (VZV), virus de inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis C (VHC) y citomegalovirus, en el SARS-CoV-2 la estimulación colateral del sistema inmunológico por medio de antígenos específicos, a través de mimetismo molecular puede conducir al origen

de una reacción cruzada y a la generación de anticuerpos contra ciertas glicoproteínas en la superficie plaquetaria, añadiendo que el reconocimiento del virus mediante receptores específicos, principalmente TLR7, pueden llegar a estimular a los linfocitos B autorreactivos e inducir la producción de autoanticuerpos contra glicoproteínas plaquetarias.

- Criptoantígenos. El SARS-CoV-2 es capaz de inducir la expresión de criptoantígenos a través de la infección directa de las células y, aunque las plaquetas no poseen el receptor ACE2, un estudio reciente sugiere que las plaquetas pueden detectar su ARNm independientemente de ACE2.
- Propagación del epítipo. Consecuencia de la formación progresiva de criptoantígenos y la continua liberación de autoantígenos en un estado de inflamación posterior al daño tisular.
- Mutaciones de susceptibilidad en genes relacionados a la respuesta inmunológica, por ejemplo, en un estudio se establece como posibilidad que las mutaciones heterocigotas de la proteína de SOCS 1 pueden conducir a un aumento de señalización de interferones y una mayor activación celular, que predispone un estado de trombocitopenia inmunitaria secundaria a COVID-19.

### Alteraciones en la coagulación

Uno de los hallazgos hematológicos más importante en el periodo post-COVID-19 son los trastornos en la coagulación. El estado de hipercoagulabilidad asociado a infección por SARS-CoV-2 ha cobrado gran interés en parte por las altas tasas de mortalidad y morbilidad asociadas al estado inflamatorio en pacientes críticos. Sin embargo, se siguen reportando las complicaciones trombóticas a largo plazo en pacientes con antecedente de COVID-19. Estudios previos, aunque limitados, sugieren una

tasa de tromboembolismo venoso (TEV) en el periodo post-COVID de <5%.

En un estudio retrospectivo después de 1 877 altas hospitalarias asociadas con COVID-19, se diagnosticaron 9 episodios de TEV en 42 días, lo que representa una tasa posterior al egreso hospitalario de 4.8 por 1 000 altas. Asimismo, un estudio de cohorte de un solo centro evaluó a 163 pacientes de los Estados Unidos sin tromboprofilaxis al alta por COVID-19 con una incidencia acumulativa de 2.5% de trombosis a los 30 días después del alta, incluyendo embolia pulmonar segmental, trombo intracardiaco, trombosis de fístula arteriovenosa e ictus isquémico.

Se ha observado que los pacientes en el periodo post-COVID experimentan eventos trombóticos tanto venosos como arteriales y el riesgo de padecerlos se encuentran directamente relacionados con la severidad de la infección previa y la presencia de factores de riesgo estándar para trombosis. Por ejemplo, un estudio de cohorte donde se evaluaron 2 832 pacientes concluyó que los factores mayormente asociados a complicaciones trombóticas fueron antecedentes de TEV, pico de dímero D superior a 3 µg/ml y un nivel de proteína C reactiva antes del alta superior a 10 mg/dl. Los eventos de trombosis venosa son los que parecen ser más prevalentes en el COVID prolongado. En un estudio de cohorte de 175 pacientes con antecedente de infección por COVID-19 dados de alta a los 60 días la incidencia de eventos arteriales fue del 0% y eventos venosos 0.71% (a los 9 días después del alta).

La fisiopatología de la coagulopatía asociada a COVID-19 se continúa estableciendo y está directamente relacionada con la profunda respuesta inflamatoria. La infección directa de las células endoteliales vasculares promueve la liberación del factor de Von Willebrand de las células endoteliales a la circulación lo que fomenta interacciones entre las plaquetas y la pared vascular con la posterior agregación

plaquetaria. Asimismo, la tormenta de citocinas y la lesión endotelial resultan en un aumento en trombina y disminución de fibrinolisis. Se ha observado un aumento importante de sC5b-9 y C5 en aquellos infectados por SARS-CoV-2 en comparación con controles sanos, lo que podría tener un rol importante en relación con la microangiopatía trombótica.

Por otro lado, la activación neutrofílica promueve las trampas extracelulares de neutrófilos (NETs) lo que genera daño celular e induce una respuesta procoagulante pues proporciona el andamio para el atrapamiento de plaquetas y la activación posterior. Las histonas extracelulares presentes en los NETs inducen la necrosis de células del endotelio y epitelio, mientras que el ADN presente activa a las plaquetas y la misma red formada provoca la unión de eritrocitos y plaquetas activadas, colaborando con la formación de trombos. También, algunos estudios han reportado encontrar la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, sobre todo anticoagulante lúpico y antibeta2microglobulina en pacientes con antecedente de infección por COVID-19 asociado a un aumento de dímero D y fibrinógeno. Esto podría ser otro factor contribuyente en los eventos trombóticos asociados a SARS-CoV-2 a corto y largo plazo. Si bien, la causa de la propagación del estado de hipercoagulabilidad en el síndrome post-COVID no está bien descrita, se cree que podría estar vinculado a la duración y gravedad de este estado hiperinflamatorio que causa endotelitis y señalización de vías protrombóticas persistentes después de la fase aguda, aunque se desconoce por cuánto tiempo permanece esto.

En pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2 que son ingresados al hospital, las guías coinciden en la indicación de tromboprolifaxis con heparinas de bajo peso molecular a dosis estándar dada la alta tasa de trombosis. Aún no está establecido el tiempo y la duración de la profilaxis. Sin embargo, es en los pacientes ambulatorios y en el periodo post-COVID que

es aún un área de estudio y la evidencia parece no ser del todo suficiente pues todavía se necesitan ensayos controlados aleatorios que evalúen el papel de la tromboprolifaxis posterior al alta. La Asociación Americana de Hematología sopesó las ventajas y desventajas de la anticoagulación profiláctica ambulatoria al egreso, no sugiriéndola de forma rutinaria debido al alto riesgo de sangrado. Sin embargo, se recomienda una evaluación individualizada donde se aborde el riesgo de trombosis y sangrado. De la misma forma, las guías del National Institutes of Health (NIH) en Estados Unidos no recomiendan la profilaxis de pacientes en el periodo post-COVID y únicamente se considerará anticoagulación en aquellos con bajo riesgo de hemorragia y alto riesgo de TEV, al igual que los protocolos para pacientes sin COVID-19.

Las heparinas de bajo peso molecular, así como los anticoagulantes nuevos, se sugieren sobre los antagonistas de la vitamina K debido a que no es necesaria su monitorización continua y tienen menor interacción con otros medicamentos. Asimismo, en pacientes con evidencia de trombosis venosa, se recomienda extender la anticoagulación por mínimo de 3 meses.

## LECTURAS RECOMENDADAS

- Demichelis-Gómez R, Alvarado-Ibarra M, Vasquez-Chávez J, Delgado-López N, Gómez-Cortés C, Espinosa-Bautista K, et al. Treating acute leukemia during the COVID-19 pandemic in an environment with limited resources: A multicenter experience in four Latin American countries. *JCO Glob Oncol* [Internet]. 2021;7:577-84.
- Gómez-Almaguer D, Herrera-Rojas M, Olivares-Gazca JC, Ruiz-Argüelles GJ. Trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH) en la era del COVID-19. *Gac Med Mex* [Internet]. 2021 [citado el 3 de enero de 2022];157(93).
- Janiuk K, Jabłońska E, Garley M. Significance of NETs Formation in COVID-19. *Cells*. 2021;10(1):151. Doi: 10.3390/cells100101.
- Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Nozari P, Mokhtari P, Nemati M. Lymphopenia an important immunological abnormality in patients with COVID-19: Possible mechanisms. *Scand J Immunol* [Internet]. 2021;93(2):e12967.
- Olivares Gazca JC, Gómez Almaguer D, Gale RP, Ruiz Argüelles GJ. Mélange intéressante: COVID-19, autologous transplants and multiple sclerosis. *Hematology* [Internet]. 2020;25(1):320.

- Olivares-Gazca JC, Priesca-Marín JM, Ojeda-Laguna M, Garces-Eisele J, Soto-Olvera S, Palacios-Alonso A, et al. Infusion of convalescent plasma is associated with clinical improvement in critically ill patients with covid-19: A pilot study. *Rev Invest Clin* [Internet]. 2020 [citado el 3 de enero de 2022];72(3):159–64.
- Roberts LN, Whyte MB, Georgiou L, Giron G, Czuprynska J, Rea C, et al. Postdischarge venous thromboembolism following hospital admission with COVID-19. *Blood* [Internet]. 2020;136(11):1347–50.
- Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, Pizzini A, Aichner M, Sonnweber B, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res* [Internet]. 2020;21(1):276.
- Taneri P, Gómez-Ochoa S, Llanaj E, Raguindin P, Rojas L, Roa-Díaz Z et al. Anemia and iron metabolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Epidemiology*. 2020;35(8):763-773.
- Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol* [Internet]. 2020;99(6):1205–8.



---

# Sección 10

---

## Situaciones especiales

- 23. EL PACIENTE GERIÁTRICO
- 24. EL PACIENTE ONCOLÓGICO
- 25. FATIGA CRÓNICA



## El paciente geriátrico

Luis Miguel F. Gutiérrez Robledo



### INTRODUCCIÓN

Hoy en día, más personas en México son mayores de 60 años que menores de 5. El envejecimiento poblacional y las enfermedades relacionadas con la edad están aumentando, con una amplia gama de efectos sociales. Nuestro sistema de salud no está preparado para enfrentar la complejidad de la atención de una población heterogénea y creciente de personas mayores, un problema magnificado por la pandemia de COVID-19. Superpuesta al rápido envejecimiento de nuestra población, la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) nos ha impuesto una prueba de esfuerzo intensiva, exponiendo además el fenómeno de la discriminación por edad generalizada en nuestra sociedad y en particular en los servicios de salud. Las marcadas desigualdades relacionadas con la edad en la prestación y los resultados de la atención médica han pasado, así, a un primer plano.

Ahora bien, a pesar de esta creciente atención, en realidad los problemas que ha puesto en evidencia el COVID-19 son ya de larga data, están profundamente arraigados y en constante aumento con el tiempo. La discriminación por edad tiene ya un impacto adverso en nuestro sistema de salud y contribuye al exceso de mortalidad en esta población tanto por COVID como por causas ajenas al mismo.<sup>1</sup> Lo anterior porque la discriminación produce barreras en el acceso o la denegación de servicios y tratamientos médicos; la edad suele ser el factor principal que determina quién recibe ciertos procedimientos y tratamientos. Este fenómeno también se ha vuelto común tanto en los medios de comunicación tradicionales como en las redes sociales y ha aumentado debido a COVID-19, ello afecta la percepción pública de lo que significa envejecer.<sup>2</sup>

Esta pandemia genera nuevos desafíos para lograr un envejecimiento saludable, ya que la enfermedad plantea amenazas desproporcionadas en entornos donde priva la desigualdad para los adultos mayores y, en particular, para aquellos afectados por la multimorbilidad. En consecuencia, México se ha visto particularmente afectado por este fenómeno.<sup>3</sup>

Además, hoy sabemos que el envejecimiento acelerado, independientemente de la edad cronológica, está relacionado con la gravedad del COVID-19;<sup>4</sup> y este está creando de manera directa e indirecta (a través del distanciamiento social, la cuarentena y las medidas de confinamiento, entre otras acciones) barreras para un envejecimiento saludable, muy particularmente mediante la limitación en el ejercicio de estilos de vida y comportamientos saludables y por el aumento del aislamiento social. A nivel poblacional, esto amenaza los objetivos planteados por la OMS para la “década por el envejecimiento saludable”. Durante esta y posibles pandemias futuras, necesitamos aportaciones innovadoras que contribuyan a una nueva visión de la salud pública y soluciones basadas en la investigación para promover el envejecimiento saludable de nuestra población.

Aquí, como parte del volumen dedicado por la Academia Nacional de Medicina al análisis de esta crisis sanitaria, nos concentramos no solamente en las consecuencias clínicas del COVID-19

sobre el bienestar de las personas mayores, sino también en la identificación de las prioridades en el ámbito de la salud pública, con el objeto de mejorar la atención y la calidad de vida de las personas mayores que viven en nuestro país.

## DEFINICIONES

El coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), patógeno responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), ha causado morbilidad y mortalidad a una escala sin precedentes a nivel mundial y, particularmente, entre las personas mayores vulnerables.<sup>5</sup> La evidencia científica y clínica sobre los efectos subagudos y a largo plazo del COVID-19, que pueden afectar a múltiples órganos y sistemas está apenas recopilándose, uno de los primeros reportes fue el del servicio de Geriátría de la Clínica Gemelli;<sup>6</sup> los más recientes informes confirman lo ahí observado, es decir, la existencia de efectos residuales de la infección por SARS-CoV-2 como fatiga, disnea, dolor torácico, alteraciones cognitivas, depresión, artralgias y disminución de la calidad de vida. El daño celular infligido por la enfermedad, a través de una respuesta inmune innata robusta con producción de citoquinas inflamatorias y un estado procoagulante inducido por la infección por SARS-CoV-2, parece contribuir a estas secuelas. Los sobrevivientes de infecciones previas por coronavirus, incluida la epidemia de SARS de 2003 y el brote de síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) de 2012, han presentado una constelación similar de síntomas persistentes, lo que refuerza la preocupación por las secuelas de COVID-19.

La Organización Mundial de la Salud, a través de un grupo de expertos, produjo una definición de caso recientemente actualizada: “La condición post-COVID-19 ocurre en individuos con antecedentes de infección

probable o confirmada por SARS-CoV-2, generalmente 3 meses desde el inicio, con síntomas que duran al menos 2 meses y no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo. Los síntomas comunes incluyen, pero no se limitan a fatiga, dificultad para respirar y disfunción cognitiva, y generalmente tienen un impacto en el funcionamiento diario. Los síntomas pueden ser de nuevo inicio después de la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19 o persistir luego de la enfermedad inicial. Los síntomas también pueden fluctuar o recaer con el tiempo”.<sup>7</sup>

A partir del establecimiento de esta descripción, la OMS ha urgido a la comunidad médica internacional para que reconozca esta condición y contribuya a su caracterización. Pero aún es necesario tener conceptos más claros para el diagnóstico, la identificación, el tratamiento y manejo de los pacientes con COVID largo (CL) para distinguirlo de otras patologías relacionadas con la infección por SARS-CoV-2.

En primer lugar, conviene diferenciar entre al menos 3 condiciones distintas: COVID-19 agudo, secuelas derivadas de COVID-19 y CL. El paciente con COVID-19 agudo es aquel que manifiesta signos y síntomas desde el inicio de la infección y que pueden extenderse hasta 4 semanas después de la infección (**Figura 23-1**). El paciente con secuelas de COVID-19, a menudo denominado post-COVID, puede tener antecedentes de afectación aguda grave por infección por SARS-CoV-2. Dada la gravedad de la infección, estos pueden tener mayores factores de riesgo de reingreso hospitalario y que presenten síntomas derivados de secuelas tras el daño estructural por las complicaciones

sufridas. Comúnmente, este tipo de pacientes con secuelas son varones adultos mayores de 65 años con comorbilidades asociadas. Por otro lado, aquellos con CL pueden desarrollar un complejo de síntomas multiorgánicos que permanece de 4 a 12 semanas después de la fase aguda de la enfermedad, con síntomas que persisten intermitentemente en el tiempo y sin un periodo libre de enfermedad, aunque el cuadro clínico puede fluctuar. Desde el punto de vista clínico, la sintomatología en estos casos no desaparece; puede ser cambiante o puede haber exacerbaciones.<sup>8</sup> Y, por último, están los casos que luego de un episodio agudo, que pudo inclusive ser asintomático, desarrollan sintomatología persistente.

La estandarización global de la información diagnóstica de salud poblacional llevada a cabo por la OMS, a través de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) en su undécima edición, que entra en vigor en 2022, incluye los siguientes códigos en referencia a la identificación de CL: (a) RA02: Enfermedad post-COVID-19; y (b) RA03: Síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19.<sup>9</sup> Esta clasificación parece insuficiente

y es necesario establecer un código que los denomine específicamente y los diferencie de otras entidades que pueden ocurrir en la enfermedad post-COVID-19 o de otros síndromes inflamatorios multisistémicos asociados. En este sentido, están las guías establecidas por el National Institute for Health and Clinical Excellence, Scottish Intercollegiate Guidelines Network y Royal College of General Physicians que consideran dos entidades dentro de la definición de COVID-19 prolongada:<sup>10</sup> COVID-19 sintomático continuo: signos y síntomas de COVID-19 de 4 a 12 semanas; síndrome post COVID-19: los signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, continúan durante más de 12 semanas y no se explican por un diagnóstico alternativo.

Además, la Haute Autorité de Santé francesa señala tres criterios para identificar los casos que sufren de “síntomas prolongados de COVID-19”:<sup>11</sup> haber presentado una forma sintomática de COVID-19, continuar con uno o más de los síntomas iniciales 4 semanas después y que estos síntomas no puedan explicarse por ningún otro diagnóstico.

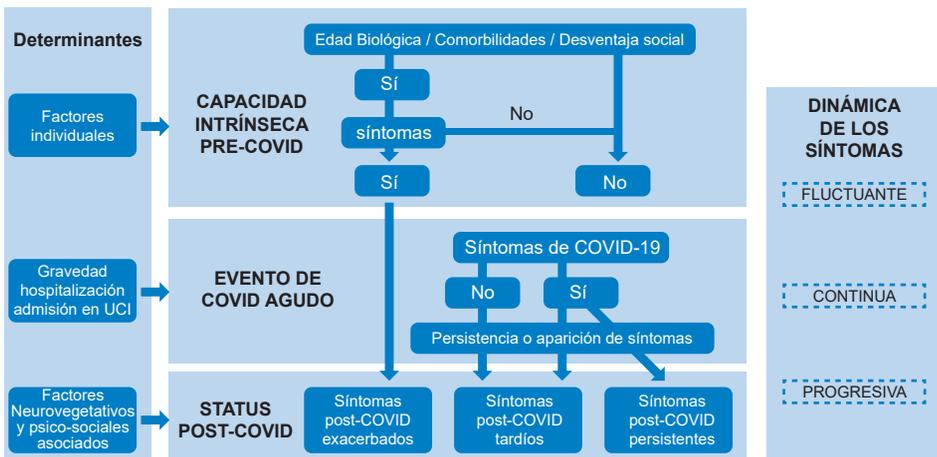


Figura 23-1. Diversidad en la presentación de síntomas prolongados en el contexto de COVID-19 y sus posibles determinantes (elaboración propia).

La pandemia nos ha traído una ola de estas muy diversas manifestaciones de una nueva enfermedad crónica e incapacitante, que aún debe explorarse más a fondo. Según los datos disponibles hasta ahora, al menos el 10% de los sobrevivientes agudos de COVID-19 lo desarrollan. Más específicamente, 1 de cada 5 personas tiene algunos síntomas después de 5 semanas de infección y 1 de cada 10 personas tiene algunos síntomas después de 12 semanas de infección.<sup>12</sup> Esto compromete a un gran número de personas que desarrollan CL y sus consecuencias a largo plazo son preocupantes, porque puede afectarles independientemente de la gravedad inicial de la enfermedad. Esta reflexión pretende contribuir a disminuir la incertidumbre y ayudar a la comprensión de esta nueva enfermedad al abordar los antecedentes, la participación, los mecanismos de acción en la etiopatogenia de la enfermedad, la clínica, la probabilidad de desarrollar LC, la discapacidad asociada, los biomarcadores para el seguimiento y los posibles tratamientos. Sin embargo, aún se desconoce mucho al respecto, en particular sus factores de riesgo, falta por explorar a profundidad sus múltiples presentaciones sintomáticas y su fisiopatología, que van desde el daño a largo plazo a múltiples sistemas, la desregulación inmune hasta la inflamación no resuelta de origen diverso. El CL sigue siendo un síndrome cuya etiopatogenia y tratamiento deben investigarse más a fondo.

## HIPÓTESIS ETIOPATOGÉNICAS

A este respecto, falta aún mucha evidencia. Hay claridad solamente respecto a la heterogeneidad de las posibles causas. Al momento prevalecen tres teorías:

1. Persistencia del virus que origina una infección crónica o latente.<sup>13,14</sup>
2. La infección desencadena una tormenta inflamatoria crónica y persistente<sup>15</sup> que

difiere de la observada en el periodo agudo donde predominan la elevación de interleucinas 6 y 10.

3. Presencia de autoanticuerpos que pueden actuar contra proteínas inmunomoduladoras.<sup>16</sup>

Cabe mencionar que otros investigadores han dirigido su atención a la microbiota y/o a cambios en la metabolómica, entre otros dominios de interés.<sup>17</sup> Interacciones del SARS-CoV-2 con el microbioma/viroma del huésped, problemas de trombosis/coagulación, señalización disfuncional del tronco encefálico/nervio vago, actividad continua de las células cebadas y autoinmunidad debido al mimetismo molecular entre el patógeno y las proteínas del huésped. La naturaleza polimorfa de los síntomas del CL sugiere que se pueden requerir diferentes enfoques terapéuticos para manejarlo.

## EL ENVEJECIMIENTO COMO FACTOR DE RIESGO: EL IMPACTO DE LA EDAD BIOLÓGICA

A este respecto, un aspecto subestimado de la pandemia es el papel de la edad biológica y el envejecimiento acelerado, no sólo en la susceptibilidad y en la recuperación, sino también en la pensión al CL, así como los efectos secundarios de las intervenciones de mitigación de la pandemia que han contribuido a exacerbar las manifestaciones adversas del envejecimiento.

Los desenlaces, generalmente adversos, relacionados con la edad en COVID-19, si bien se explican en parte por el aumento de las comorbilidades, incluida la demencia y la diabetes tipo II, pueden muy bien estar impulsadas por un mayor envejecimiento biológico acelerado, más que por la edad cronológica.<sup>18</sup> Como factores que contribuyen a acelerar el envejecimiento están: la desventaja social, los

obstáculos cotidianos para un estilo de vida saludable, donde la falta de actividad física, el tabaquismo, la mala alimentación y el consumo excesivo de alcohol son factores insidiosos cuyo efecto se ha visto magnificado en estos meses de confinamiento y que están además directamente asociados con muchas enfermedades no transmisibles relacionadas con la edad que contribuyen al envejecimiento poco saludable y acelerado y a la mortalidad precoz. Estos cambios sistémicos en gran parte de la vida debido a la pandemia han llevado al incremento de comportamientos poco saludables (por ejemplo, disminuciones en la calidad del sueño, aumento en el tiempo frente a la pantalla y disminución en el tiempo que se pasa al aire libre).

Además, ha habido un aumento del estrés cotidiano y de los factores estresantes interpersonales (por ejemplo, el aislamiento social y la soledad), que se asocian con el envejecimiento acelerado y el aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, el deterioro cognitivo, la demencia, la depresión, la discapacidad y la falta de participación en comportamientos saludables, lo que contribuye a la reducción de la esperanza y la calidad de vida. Cabe destacar que el impacto de las diferencias en los estilos de vida y comportamientos experimentados en todo el rango de edad se han visto amplificadas por las mayores restricciones impuestas a las personas mayores en las medidas de distanciamiento social durante el COVID-19. Por ejemplo, las personas mayores sufren más las consecuencias del aislamiento social y la soledad, la desnutrición y la disminución de la actividad física. Amén del impacto suplementario que se ve en contextos de desventaja social, donde se amplifican las disparidades de salud existentes y se generan otras nuevas al modificarse, por ejemplo, las vías de acceso a los servicios de salud (una mayor brecha digital al crecer los servicios de telemedicina).

## PREVALENCIA

A falta de registros clínicos rigurosos, se estima que la prevalencia se sitúa en alrededor de un 10% de los afectados y la prevalencia autorreportada en general es mayor en personas de 35 a 69 años, mujeres, personas que viven en áreas más desfavorecidas, aquellos que trabajan en atención médica, atención social o enseñanza y educación y aquellos con otra condición de salud o discapacidad que limita la actividad.<sup>19</sup> La prevalencia del síndrome post-COVID-19 en adultos mayores es de alrededor del 9.3%. Los síntomas más comunes reportados por los adultos mayores después de 90 días después de la recuperación fueron fatiga, seguida de tos y disnea. La mayoría de los adultos mayores conservaron su estado funcional basal después de 90 días de recuperación de COVID-19 agudo.<sup>20</sup>

## CUADRO CLÍNICO

El CL comprende a un grupo de pacientes heterogéneos con perfiles sintomáticos diferentes que quizá podrían relacionarse con vías de causalidad igualmente heterogéneas. A grandes rasgos, podemos distinguir tres grandes grupos:<sup>21</sup> (Figura 23-2)

- Con afectación predominantemente neurovegetativa.
- Con brotes sintomáticos recurrentes con febrícula asociada a fatiga.
- Con alteraciones neurocognitivas.

Más allá de los mecanismos biológicos subyacentes, cabe considerar además cómo esta condición es un ejemplo más de la categoría de síndromes clínicos misteriosos, indefinidos y crónicos, posinfecciosos o no, que confunden a los clínicos y que pesan sobre un importante número de enfermos que hasta ahora no reciben suficiente atención y son con frecuencia

ignorados o clasificados como enfermos psicosomáticos o “difíciles”: el síndrome de fatiga crónica, la fibromialgia, rickettsiosis, brucelosis y dengue ejemplifican estos síndromes que han recibido, hasta ahora, poca atención. En efecto, el CL exhibe un punto ciego en la medicina. Los modelos neuropsiquiátricos contemporáneos presentan esta polarización como una falsa dicotomía y destacan la relevancia de factores predisponentes.<sup>22</sup> Ello puede resultar en disfunción de los circuitos que gobiernan la

interacción del sistema nervioso con el resto del organismo.<sup>23</sup> Además, hay heterogeneidad significativa entre las subpoblaciones de enfermos con este cuadro que esperan a ser identificadas.

El deterioro cognitivo merece particular atención. Probablemente el reporte más exhaustivo al respecto proviene del Reino Unido, donde reportan el análisis de un gran conjunto de datos que comprende datos detallados de evaluación cognitiva y cuestionarios relacionados con la infección por COVID-19, de decenas de



Figura 23-2. Sintomatología atribuible a COVID largo (elaboración propia).

miles de personas que abarcan una gran sección transversal del público en general, alrededor de la época de la primera ola en el Reino Unido.<sup>24</sup> Las personas que se recuperaron de COVID-19, incluidos los casos confirmados biológicamente que permanecieron en casa y no recibieron apoyo médico, tienen un desempeño peor en variedad de pruebas cognitivas de lo que se esperaría, dada su edad detallada y perfiles demográficos.

En la presentación entre las personas mayores, destacan además otras condiciones que son directa o indirectamente atribuibles al COVID-19:

- Agravamiento de la soledad y aislamiento.
- Descondicionamiento físico resultante del confinamiento.
- Deterioro funcional por enfermedad y/o confinamiento.
- Agravamiento y descontrol de condiciones preexistentes por falta de seguimiento.

A pesar de saber que el estilo de vida, los comportamientos, los factores estresantes y el medio ambiente son factores clave en el envejecimiento y se están viendo comprometidos en la pandemia actual, poco se les ha prestado atención (por ejemplo, apenas ha habido un enfoque en la falta de actividad física) y sus consecuencias como las caídas<sup>25</sup> y faltan estudios exhaustivos que evalúen la interrelación de múltiples factores y sus influencias en el envejecimiento en el contexto de una pandemia recurrente y de larga duración. Por ejemplo, los componentes individuales de un estilo de vida saludable, los comportamientos y las exposiciones ambientales positivas pueden contribuir a un envejecimiento saludable, como la dieta (por ejemplo, a través de la restricción calórica o los nutrientes que actúan como bioactivos), la actividad física (por ejemplo, a través de disminuciones en la presión arterial y en la mejora de la función metabólica mediante un aumento

en la síntesis de proteínas musculares), el sueño (por ejemplo, aumentos en la calidad y la duración del sueño) y el uso de espacios verdes (por ejemplo, con oportunidades para la actividad física, la promoción de la interacción social y el aumento de la vitamina D). Estos pueden mitigar los efectos mentales y psicológicos adversos del entorno sobre el envejecimiento o en su defecto, agravarlos como ha sido el caso durante el confinamiento. Abordar favorablemente estos factores a nivel colectivo conduciría no sólo a su mitigación, sino también a una mejor comprensión de su papel en el envejecimiento biológico acelerado; y ayudaría a crear intervenciones para mitigarlo, al tiempo que permitiría identificar biomarcadores que informen de un posible aumento del riesgo de progresión de la enfermedad por COVID-19 a la luz del envejecimiento acelerado.

Para capturar todos los factores en juego, al aproximarse al caso individual, conviene hacerlo a través de una evaluación exhaustiva (**Figura 23-3**) complementada con una valoración geriátrica integral (**Figura 23-4**) para tener una imagen completa de la situación clínica y estar en posibilidad de generar un plan de cuidados personalizado y centrado en las necesidades de la persona.

## RESPUESTA DE SALUD PÚBLICA

Al mismo tiempo, se necesitan soluciones de salud pública para los aspectos colectivos del estilo de vida y los comportamientos para lograr un envejecimiento saludable en el contexto de las medidas de mitigación de COVID-19. Las tecnologías de la información y digitales han sido un recurso valioso que merece mayor difusión. Por ejemplo, se ha sugerido el uso de herramientas para la conexión social, como *software* de mensajería instantánea, videoconferencia y redes sociales, además de *call centers* abiertos para disminuir el aislamiento

social; del mismo modo, se podría hacer un mayor uso de las tecnologías digitales para la prestación de servicios y atención, como las terapias cognitivo-conductuales, la atención plena, la meditación y los ejercicios físicos, además de otros servicios de salud proporcionados en forma remota, como la orientación nutricional y los servicios de salud mental.

Sin embargo, hay algunos inconvenientes inherentes a las intervenciones digitales que

merecen atención. En particular, existe una gran brecha digital relativa a las personas mayores. Las intervenciones digitales además pueden fracasar debido a numerosas barreras que prevalecen en nuestro medio, incluido el acceso limitado a internet o equipos digitales, habilidades operativas deficientes y/o capacidades cognitivas o físicas deterioradas. Por lo tanto, se necesita un esfuerzo específico para superar las brechas digitales con servicios y equipos disponibles, asequibles y

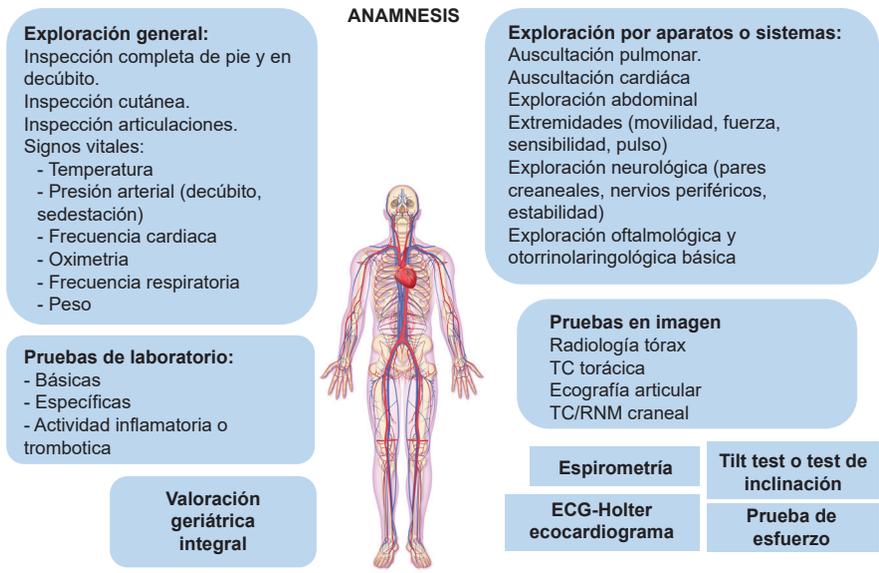


Figura 23-3. Examen clínico en el contexto de un COVID largo (elaboración propia).

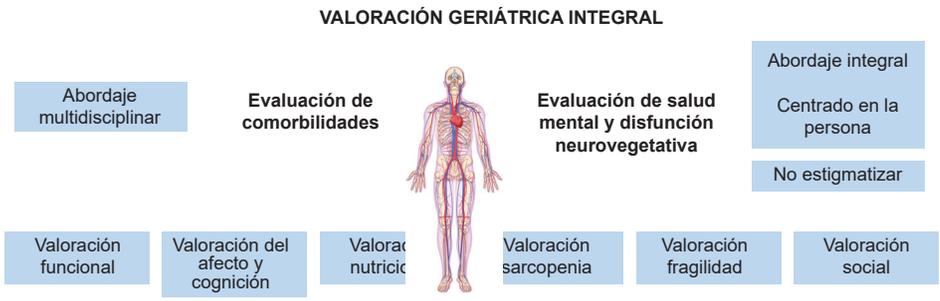


Figura 23-4. Valoración geriátrica en el contexto de un COVID largo (elaboración propia).

accesibles. Aunado al efecto de las medidas de contención vigentes debido a COVID-19, muchas personas mayores han interactuado menos con el exterior y en particular en espacios verdes. Por lo tanto, los beneficios y las consecuencias de las medidas de distanciamiento social deberán evaluarse a fondo y, mientras tanto su uso, para permitir un envejecimiento saludable, deberá equilibrarse con las precauciones indispensables para evitar la exposición al contagio. Por último, los modelos alternativos o paralelos para lograr un envejecimiento saludable en una pandemia necesitan más estudio y apoyo, incluyendo la participación presencial en el apoyo social y estilos de vida y comportamientos saludables manteniendo el distanciamiento social, pero aprovechando el uso de espacios al aire libre, la implementación de sistemas de filtración efectivos en espacios interiores, junto con el uso apropiado del cubrebocas, entre otros recursos.

## Y AHORA, ¿QUÉ SIGUE?

Como se desprende de la lectura de las líneas que anteceden, es evidente que prevalecen aún huecos muy importantes en el conocimiento

para poder abordar de manera eficaz las consecuencias individuales y colectivas del COVID-19 sobre las personas mayores. De acuerdo con las conclusiones de la revisión del tema por parte de un grupo británico recientemente publicadas, las principales incógnitas aún por despejar son:<sup>26</sup>

- ¿Cuál es la epidemiología exacta del CL y cómo afectarán las nuevas variantes a la epidemiología y la gravedad del mismo?
- ¿Cuáles son los principales factores de riesgo para el CL y cuál es la mejor manera de reducir el riesgo de una persona de desarrollar síntomas post-COVID-19 a largo plazo?
- ¿Qué síntomas, o conjunto de síntomas, podemos utilizar para clasificar el CL, clínica y fenotípicamente, con el objetivo de mejorar el diagnóstico y manejo?
- ¿Cuál es la estrategia óptima de tratamiento y manejo para el CL y es esta estrategia inespecífica o requerirá dirigirse y adaptarse a pacientes específicos?

Ciertamente, queda un largo camino por andar.



## CONCLUSIONES

Si bien la pandemia ha puesto de relieve lo poco preparados que estamos para proteger a las poblaciones que envejecen y lograr un envejecimiento saludable, el doble desafío de lograr un envejecimiento saludable y vivir en una pandemia es una oportunidad para abordar colectivamente los impulsores del envejecimiento acelerado, reconsiderar los efectos del envejecimiento y evaluar mejor sus determinantes para fomentar la longevidad saludable. El momento es propicio también para desarrollar intervenciones destinadas a mitigar el efecto de las disparidades en materia de salud y reimaginar nuestra sociedad, los sistemas de salud y de apoyo social y los esfuerzos necesarios para lograr un envejecimiento saludable. Necesitamos también personal capacitado; desarrollar, evaluar e implementar nuevos enfoques para la prestación de atención integrada; esforzarnos por lograr una atención centrada en el paciente y desarrollar los cuidados paliativos y al final de la vida; desarrollar la estructura y la financiación de los servicios de cuidados a largo plazo y fortalecer el papel de la salud pública para propiciar una longevidad saludable, haciendo

del envejecimiento un componente esencial en sus acciones. Esos esfuerzos requerirán una mayor investigación interdisciplinaria y la participación de varios actores para desarrollar esfuerzos multidisciplinarios y amplios para aliviar y compensar los impactos de la pandemia y contribuir, así, a crear un país más propicio para el envejecimiento.

## REFERENCIAS

- INEGI. características de las defunciones registradas en México durante 2020. Comunicado de prensa núm. 592/21 28 de octubre de 2021. Disponible en: <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2021/EstSociodemo/DefuncionesRegistradas-2020preliminar.pdf> (acceso 17 de enero 2022)
- Soto-Perez-de-Celis E. Social media, ageism, and older adults during the COVID-19 pandemic. *EclinicalMedicine*. 2020 Dec;29:100634. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100634. Epub 2020 Nov 20. PMID: 33235988; PMCID: PMC7677091.
- Antonio-Villa NE, Fernandez-Chirino L, Pisanty-Alatorre J, Mancilla-Galindo J, Kammar-García A, Vargas-Vázquez A, González-Díaz A, Fermin-Martínez CA, Márquez-Salinas A, Guerra EC, Bahena-López JP, Villanueva-Reza M, Márquez-Sánchez J, Jaramillo-Molina ME, Gutiérrez-Robledo LM, Bello-Chavolla OY. Comprehensive evaluation of the impact of sociodemographic inequalities on adverse outcomes and excess mortality during the COVID-19 pandemic in Mexico City. *Clin Infect Dis*. 2021 Jun 22:ciab577. doi: 10.1093/cid/ciab577. Epub ahead of print. PMID: 34159351.
- Márquez-Salinas A, Fermín-Martínez CA, Antonio-Villa NE, Vargas-Vázquez A, Guerra EC, Campos-Muñoz A, Zavala-Romero L, Mehta R, Bahena-López JP, Ortiz-Brizuela E, González-Lara MF, Roman-Montes CM, Martínez-Guerra BA, Ponce de Leon A, Sifuentes-Osornio J, Gutiérrez-Robledo LM, Aguilar-Salinas CA, Bello-Chavolla OY. Adaptive Metabolic and Inflammatory Responses Identified Using Accelerated Aging Metrics Are Linked to Adverse Outcomes in Severe SARS-CoV-2 Infection. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2021 Jul 13;76(8):e117-e126. doi: 10.1093/gerona/glab078. PMID: 33721886; PMCID: PMC7989655.
- Dong, E., Du, H. & Gardner, L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis*. 20, 533–534 (2020).
- Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F. & Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 324, 603–605 (2020).
- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV; WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis*. 2021 Dec 21:S1473-3099(21)00703-9. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9. Epub ahead of print. PMID: 34951953; PMCID: PMC8691845.
- Fernández-Hézar D, Sánchez-Serrano N, Mielgo-Ayuso J, García-Hernández JL, González-Bernal JJ, Seco-Calvo J. Long COVID a New Derivative in the Chaos of SARS-CoV-2 Infection: The Emergent Pandemic? *J Clin Med*. 2021 Dec 11;10(24):5799. doi: 10.3390/jcm10245799. PMID: 34945095; PMCID: PMC8708091.
- World Health Organization (WHO). International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11). 2020.
- The National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19; NICE Guideline [NG188]; The National Institute for Health and Care Excellence (NICE): London, UK, 2021; pp. 1–111.
- L'Assurance Maladie (ameli.fr). Symptômes Prolongés Suite à la Covid-19: Diagnostic et Prise en Charge. *Médecin*. 2021.
- Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021 Sep 28;18(9):e1003773. doi: 10.1371/journal.pmed.1003773. PMID: 34582441; PMCID: PMC8478214.
- Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, Franz J, Thomas C, Mothes R, Laue M, Schneider J, Brünink S, Greuel S, Lehmann M, Hassan O, Aschman T, Schumann E, Chua RL, Conrad C, Eils R, Stenzel W, Windgassen M, Rößler L, Goebel HH, Gelderblom HR, Martin H, Nitsche A, Schulz-Schaeffer WJ, Hakroush S, Winkler MS, Tampe B, Scheibe F, Körtvelyessy P, Reinhold D, Siegmund B, Kühl AA, Elez Kurtaj S, Horst D, Oesterhelweg L, Tsokos M, Ingold-Heppner B, Stadelmann C, Drosten C, Corman VM, Radbruch H, Heppner FL. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021 Feb;24(2):168-175. doi: 10.1038/s41593-020-00758-5. Epub 2020 Nov 30. PMID: 33257876.
- Gaebler C, Wang Z, Lorenz JCC, Muecksch F, Finklin S, Tokuyama M, Cho A, Jankovic M, Schaefer-Babajew D, Oliveira TY, Cipolla M, Viant C, Barnes CO, Bram Y, Breton G, Hägglöf T, Mendoza P, Hurley A, Turroja M, Gordon K, Millard KG, Ramos V, Schmidt F, Weisblum Y, Jha D, Tankelevich M, Martinez-Delgado G, Yee J, Patel R, Dizon J, Unson-O'Brien C, Shimeliovich I, Robbiani DF, Zhao Z, Gazumyan A, Schwartz RE, Hatzioannou T, Bjorkman PJ, Mehndru S, Bieniasz PD, Caskey M, Nussenzweig MC. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature*. 2021 Mar;591(7851):639-644. doi: 10.1038/s41586-021-03207-w. Epub 2021 Jan 18. PMID: 33461210; PMCID: PMC8221082.
- Dan JM, Mateus J, Kato Y, Hastie KM, Yu ED, Faliti CE, Grifoni A, Ramirez SI, Haupt S, Frazier A, Nakao C, Rayaprolu V, Rawlings SA, Peters B, Krammer F, Simon V, Saphire EO, Smith DM, Weiskopf D, Sette A, Crotty S. Immunological memory to SARS-CoV-2 assessed for up to 8 months after infection. *Science*. 2021 Feb 5;371(6529):eabf4063. doi: 10.1126/science.

- abf4063. Epub 2021 Jan 6. PMID: 33408181; PMCID: PMC7919858.
16. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Liu F, Zheng NS, Zhou T, Israelow B, Wong P, Lucas C, Silva J, Oh JE, Song E, Perotti ES, Fischer S, Campbell M, Fournier JB, Wyllie AL, Vogels CBF, Ott IM, Kalinich CC, Petrone ME, Watkins AE; Yale IMPACT Team, Cruz CD, Farhadian SF, Schulz WL, Grubaugh ND, Ko AI, Iwasaki A, Ring AM. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19. medRxiv [Preprint]. 2021 Feb 1:2020.12.10.20247205. doi: 10.1101/2020.12.10.20247205. Update in: Nature. 2021 Jul;595(7866):283-288. PMID: 33330894; PMCID: PMC7743105.
  17. Proal AD, VanElzakker MB. Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front Microbiol.* 2021 Jun 23;12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169. PMID: 34248921; PMCID: PMC8260991.
  18. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. Biological Aging Predicts Vulnerability to COVID-19 Severity in UK Biobank Participants. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 07 13 2021;76(8):e133-e141. doi:10.1093/gerona/glab060
  19. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv [Preprint]. 2021 Jan 30:2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617. Update in: *Sci Rep.* 2021 Aug 9;11(1):16144. PMID: 33532785; PMCID: PMC7852236.
  20. P S, Madhavan S, Pandurangan V. Prevalence, Pattern and Functional Outcome of Post COVID-19 Syndrome in Older Adults. *Cureus.* 2021;13(8):e17189. Published 2021 Aug 15. doi:10.7759/cureus.17189
  21. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, Redfield S, Austin JP, Akrami A. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34308300; PMCID: PMC8280690.
  22. Burke MJ, Del Rio C. Long COVID has exposed medicine's blind-spot. *Lancet Infect Dis.* 2021 Aug;21(8):1062-1064. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00333-9. Epub 2021 Jun 18. PMID: 34153235; PMCID: PMC8213360.
  23. Barizien, N., Le Guen, M., Russel, S. et al. Clinical characterization of dysautonomia in long COVID-19 patients. *Sci Rep* 11, 14042 (2021).
  24. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, Jolly AE, Grant JE, Patrick F, Mazibuko N, Williams SC, Barnby JM, Hellyer P, Mehta MA. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19. *EClinicalMedicine.* 2021 Sep;39:101044. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101044. Epub 2021 Jul 23. PMID: 34316551; PMCID: PMC8298139.
  25. De La Cámara MÁ, Jiménez-Fuente A, Pardos AI. Falls in older adults: The new pandemic in the post COVID-19 era?. *Med Hypotheses.* 2020;145:110321. doi:10.1016/j.mehy.2020.110321
  26. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ.* 2021 Jul 26;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ.* 2021 Aug 3;374:n1944. PMID: 34312178.



## El paciente oncológico

Raquel Gerson Cwilich, Daniela Shveid Gerson



### INTRODUCCIÓN

La pandemia por el virus de SARS-CoV-2 dejó huellas dramáticas en cada uno de los aspectos globales del ecosistema de salud. El cuidado y manejo del cáncer no ha sido la excepción. A través de los continentes, la consecuente disrupción en los servicios del cáncer alentó el obtener diagnósticos, retrasó los tratamientos y trastornó las terapias ya en vigencia. Esto, generado por una multitud de factores: aislamientos o cuarentenas locales, nacionales e internacionales, cierre parcial de fronteras, la angustia del paciente de acudir a citas presenciales por temor de contraer el virus, un sistema sanitario reducido en su capacidad debido a la necesidad de priorizar los servicios, indicaciones de redireccionar los recursos y al propio personal de salud.

Los proveedores de servicios de salud, apoyados por los mismos pacientes y sus cuidadores, se han adaptado con agilidad sorprendente para tratar de reducir el impacto hasta donde es posible. No obstante, para futuras experiencias en los cuidados de los pacientes, es mandatorio aprender de las lecciones generadas dentro de nuestra experiencia de los últimos 24 meses. Si se adolece de esta forma de pensamiento, se podría arriesgar la reversibilidad de los avances logrados en años recientes en el manejo del cáncer. Es un momento crítico y, a medida que salimos de la pandemia, debemos continuar mejorando los cuidados de los pacientes oncológicos y expandir el acceso a tratamientos innovadores.

### IMPACTO MUNDIAL EN LOS CUIDADOS DEL CÁNCER

El SARS-CoV-2 surgió a finales de 2019 como el tercer coronavirus humano identificado en el siglo XXI. A principios de 2020, se siguen reconociendo nuevos impactos del virus. Este se dirige inicialmente a las células epiteliales, a las endoteliales y a los macrófagos alveolares a través de las proteínas ACE2 y de la proteasa TMPRSS2, causando síntomas atribuibles a los pulmones, tracto digestivo, riñones, corazón, cerebro y otros órganos.

El cáncer es un conjunto complejo de enfermedades cuyo pronóstico depende del momento del diagnóstico y la intervención terapéutica.

En general, cuanto antes se recibe tratamiento contra el cáncer, mejores son los resultados. El cáncer causa más de 2 millones de muertes al año en Europa. El Centro Nacional de Estadística de los Estados Unidos de Norteamérica proyectan que para 2022 habrá 1 918 030 nuevos casos y 609 360 muertes por cáncer. Se prevé que para 2040 habrá un incremento del 65% de casos nuevos en México.

Desde el inicio de la pandemia se había reportado una fuerte caída en los diagnósticos de cáncer en los Estados Unidos; sin embargo, no existe fundamento para sustentar que la incidencia real de cáncer haya disminuido. Los cánceres que se pasan por alto, no detectados ahora todavía, saldrán a la luz con el tiempo, pero en

una etapa posterior más avanzada con peores pronósticos. En muchos hospitales, los llamados tratamientos y cirugías contra el cáncer “electivos” han perdido prioridad para preservar la capacidad clínica para los pacientes con COVID-19. Algunos están recibiendo quimioterapia y/o radioterapia menos intensa. En otros casos, se están retrasando cirugías oncológicas. Por ende, los desafíos y las consecuencias en la aplicación de los tres métodos básicos de tratamiento se han visto mermados, ya sea en cirugía, radioterapia o terapia médica: quimioterapia, terapia hormonal, biológica dirigida, inmunoterapia, además de los cuidados paliativos y de apoyo continuo, parte fundamental en el tratamiento multidisciplinario de paciente oncológicos.

Posponer los procedimientos y diferir la atención como resultado de la pandemia fue prudente en un momento, pero la propagación, la duración y los picos futuros de COVID-19 siguen sin estar claros. Sin embargo, ignorar durante demasiado tiempo las condiciones que no son del COVID-19 y que amenazan la vida, como el cáncer, puede convertirse en una crisis de salud pública. Dada la larga línea de tiempo entre la investigación básica del cáncer y los cambios en la atención del mismo, los efectos de detener la investigación hoy pueden conducir a una desaceleración en el progreso del cáncer durante muchos años.

## CÁNCER Y COVID-19: UNA COMBINACIÓN PELIGROSA

Para febrero de 2022, el ritmo de personas infectadas en el mundo con el SARS-CoV-2 aumenta de forma alarmante. La enfermedad tiene un impacto importante en todos los aspectos de la vida, pero uno de los mayores que se relaciona a las ciencias médicas y de salud es el efecto en el cáncer. Para mayo de 2020, 2% de pacientes con COVID-19 tenían cáncer. Las estadísticas son temerarias, ya que para

septiembre de 2021 la Sociedad Europea de Cáncer ya reporta que el 15% de pacientes con esta enfermedad presenta efectos a largo plazo al recuperarse del COVID-19.

El foco analítico se basa en las asociaciones moleculares entre COVID-19 y cáncer, como inflamación, inmunidad, papel de enzima convertidora de angiotensina 2. La severidad puede incrementarse por las medidas de restricciones impuestas por las autoridades para el control del problema sanitario. El impacto puede variar entre cada uno y los factores pueden incluir un retraso en el diagnóstico, dificultad del manejo en la terapia oncológica y en la del COVID-19 al mismo tiempo, al igual que en los problemas en el monitoreo rutinario de pacientes con cáncer.

El riesgo de la infección es alto en estos al tener disminuida la inmunidad contra el SARS-CoV-2. Como parte de la terapia anticáncer, los pacientes utilizan agentes inmunosupresores, así como agentes inmunoestimuladores, que conducen a un estado de inmunosupresión en el paciente oncológico. La edad y etapa clínica del cáncer son factores de riesgo en estos.

La estratificación del riesgo mostró en diversos estudios que los tumores hematológicos, nasofaríngeos, cerebrales, digestivos y pulmonares eran de alto riesgo de mortalidad en COVID-19, mientras que los tumores genitourinarios, genitales femeninos, de mama y de tiroides los tumores tenían un riesgo moderado.<sup>1</sup> En pacientes y sobrevivientes de cáncer se reporta tres veces mayor riesgo de presentar eventos severos y muerte además de riesgo aumentado de ser infectado por COVID-19. Específicamente, existe mayor riesgo en pacientes que se sometieron a tratamientos oncológicos recientes.<sup>2</sup> Se visualiza la necesidad imperiosa de estudiar los varios aspectos, sin duda desafortunados, de pacientes que sufren dicha dualidad. La severidad del COVID-19 es 76% mayor en pacientes con cáncer que en los no oncológicos.

El surgimiento de células de inmunidad innata, especialmente citoquinas que causan inflamación e infiltración de neutrófilos responsables de condiciones severas, son experimentados por pacientes con cáncer. Las citoquinas inmunosupresoras se encuentran aumentadas en el cáncer y son responsables del estado de inmunidad del organismo. Existe un aumento gradual en la citoquinas después de la infección por COVID-19. La tormenta por citoquinas del síndrome de distrés respiratorio es causa de muerte por COVID-19. El estado de inflamación conduce al ritmo de progresión del cáncer y las metástasis son factores importantes para considerar la etapa clínica y el tipo de cáncer, en el ritmo en el cual la tormenta de citoquinas ocurre después de la infección por COVID-19, define la severidad y conduce a las estrategias terapéuticas en este dúo mortal de COVID-19 y cáncer. La respuesta del huésped al brutal daño exhibido por la tormenta de citoquinas crea la respuesta inmune hiperactiva en el distrés respiratorio. La condición puede llevar a la falla orgánica múltiple y en casos extremos a fatalidad con cáncer e infección. Es de importancia en las investigaciones clínicas de IL-6 y IL-10, ya que pueden predecir la susceptibilidad de COVID-19 en pacientes con cáncer. Basado en estos datos las citoquinas pueden servir como marcadores diagnóstico para la estimación de la severidad de la condición y del manejo de este binomio fatal o grave.

El SARS-CoV-2 gana la entrada al organismo humano vía interacción ACE2 y la presencia de esta enzima a través del organismo crea una mayor susceptibilidad a alteraciones cardiacas, diabetes e infección, todas estas probables razones por la falla orgánica múltiple. EL ACE2 desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer. La inflamación, el acúmulo de citoquinas, la vasoconstricción y el aumento en la permeabilidad del endotelio vascular son comunes tanto en cáncer como en COVID-19.

La expresión de ACE2 es mayor en algunos cánceres como pulmón, cervix, páncreas y riñón, mientras que su expresión está disminuida en los de mama, próstata e hígado. La condición depende principalmente del tipo de tumor y de la etapa clínica. Por considerar al sistema renina, angiotensina-aldosterona tiene un papel crucial en el cáncer y es responsable de la proliferación celular, la angiogénesis y la inflamación, debido al cáncer sobre la regulación de citoquinas, factores de crecimiento y de transcripción. El acúmulo de todas estas condiciones conduce a la inmunidad suprimida en pacientes.

Es importante considerar que el consumo de tabaco es un factor pronóstico para COVID-19 en pacientes con cáncer y esto puede ser debido a que la expresión del gen del ACE2 es mayor con la utilización de tabaco. Aun cuando el ACE2 está expresado en varios órganos, el nivel en humanos sanos y en pacientes con cáncer, así como en COVID-19, son diferentes, esto probablemente a su expresión en diferentes órganos y en varios tipos de tumores. En la actualidad se estudian los diferentes tipos de cáncer y COVID-19 en relación con la expresión de la ACE2. Sin embargo, aún se requieren estudiar los mecanismos relacionados.

El receptor serina 2 proteasa transmembrana es un sitio de unión del SARS-CoV-2. Su unión se desarrolla con la formación de la proteína S. Es interesante que la transcripción de esta enzima en los pulmones se altera por andrógenos o derivados de ellos, causando una reducción de niveles de andrógenos en pacientes con cáncer de próstata, lo que directamente afecta la infección por COVID-19 y su severidad. Por lo tanto, en pacientes con cáncer de próstata existe una mayor expresión de la enzima en comparación con los de tipo renal, pulmón, colorrectal o páncreas.

El desbalance entre niveles normales de fibrinógeno, antitrombina III Dímero D son

conducentes a coagulopatía, generalmente protrombótica, como resultado de la infección por COVID-19 con involucro directo de factores de coagulación y plaquetas alterados por el aumento de citoquinas. En cáncer, el riesgo de coagulación es una condición conocida que se origina debido a la presencia del propio cáncer y el riesgo asociado con trombosis dependiente de la etapa de la enfermedad, el tiempo de diagnóstico, tipo de tumor y terapia anticáncer. Es de mencionarse que el tipo modifica el riesgo de severidad de la coagulación: adenocarcinomas, cáncer de pulmón, páncreas, gastrointestinal y ovario presentan un riesgo elevado de coagulación, mientras que el riesgo es bajo en mama, melanoma y próstata.

## MECANISMOS ONCOGÉNICOS VIRALES: LISTA CRECIENTE

La resistencia a la muerte celular programada, la apoptosis, es una de las características fundamentales del cáncer y de la infección viral. Los virus ofrecen numerosos mecanismos para resistir la apoptosis. La heterogeneidad de las células tumorales es una característica central del cáncer. Los virus pueden ser a su vez muy heterogéneos, así como inducir un fenotipo más heterogéneo en las células del huésped.

La diversidad de mecanismos oncogénicos y la plasticidad de las células cancerosas plantean enormes retos en el desarrollo de terapias de precisión. Para la mayor parte de los cánceres, la detección precoz ofrece la mejor oportunidad para un tratamiento eficaz. Los cánceres virales tienen la ventaja de contar con objetivos y biomarcadores específicos del virus. En última instancia, podemos concluir que la comprensión de las fuerzas motrices evolutivas y termodinámicas de la infección por virus y la carcinogénesis proporcionará un marco conceptual más coherente para la investigación y nuevas vías para la terapia.

## ¿RELACIÓN ESTRÉS OXIDATIVO, INFLAMACIÓN Y CÁNCER? MECANISMOS CLAVES EN ESTA DELICADA PAREJA

Durante las últimas dos décadas, una amplia investigación ha revelado el mecanismo por el cual el estrés oxidativo continuo puede conducir a la inflamación continua, la que a su vez podría mediar la mayoría de las enfermedades crónicas, incluyendo cáncer, inflamación, obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, neurológicas y pulmonares.<sup>3</sup> El estrés oxidativo activa diversos factores de transcripción, como NF- $\kappa$ B, AP-1, p53, HIF-1 $\alpha$ , PPAR- $\gamma$ ,  $\beta$ catenina/Wnt y Nrf2. La activación de estos factores de transcripción puede conducir a la expresión de más de 500 genes diferentes, incluidos los de los factores de crecimiento, citoquinas inflamatorias, quimiocinas, moléculas reguladoras del ciclo celular y las moléculas antiinflamatorias. El estrés oxidativo activa las vías inflamatorias que conducen a la transformación de una célula normal en una tumoral, la supervivencia de las células tumorales, la proliferación, la quimiorresistencia, radiorresistencia, la invasión, la angiogénesis y a la supervivencia de las células madre. En general, las observaciones realizadas hasta la fecha sugieren que el estrés oxidativo, la inflamación crónica y el cáncer están estrechamente relacionados.

Existe un modelo de equilibrio entre prooxidantes y antioxidantes. En condiciones normales, los antioxidantes superan a los prooxidantes, pero en condiciones de oxidación, los prooxidantes prevalecen sobre los antioxidantes, lo que puede provocar enfermedades inflamatorias, incluido el cáncer. La inflamación crónica se ha relacionado con varios pasos implicados en la carcinogénesis, como la transformación celular, la promoción, la supervivencia, la proliferación, la invasión, la angiogénesis y la metástasis. El cáncer es un proceso

de múltiples etapas definido por al menos tres fases: iniciación, promoción y progresión. El estrés oxidativo interactúa con las tres etapas de este proceso.

Las complicaciones potenciales a largo plazo de esta infección resultan de la persistencia de las partículas virales en los tejidos del organismo que interactúan con la maquinaria de autofagia de las células del huésped en el contexto del desarrollo del cáncer, progresión del cáncer y metástasis. La autofagia es aún un interrogante clave en el binomio cáncer y COVID-19.

Aunque el SARS-CoV-2 no se considera un virus oncogénico, no se puede descartar la posibilidad de un mayor riesgo de cáncer entre los sobrevivientes de COVID-19. En particular los cánceres relacionados con la obesidad, entre ellos el colorrectal, pueden presentarse como resultado de defectos en la autofagia y el bloqueo del flujo autofágico y también escape inmune en sobrevivientes de COVID-19. Existe una interacción de las partículas virales con la maquinaria de autofagia del huésped; planteamos la hipótesis de que el SARS-CoV-2 podría ser potencialmente un virus oncogénico al bloquear el flujo de autofagia y, también, conducir a un escape inmunológico por la desregulación del MHC-I. También se considera que la desregulación resultante en la autofagia celular podría afectar la respuesta al tratamiento en las células cancerosas.<sup>4</sup>

## DESEQUILIBRIO REDOX VINCULA EL COVID-19 Y LA ENCEFALOMIELITIS MIÁLGICA/SÍNDROME DE FATIGA CRÓNICA

La respuesta del organismo a las enfermedades es complicada y abarca todos los sistemas, aun con un solo componente. Puede causar sensaciones de cansancio, neblina mental, dolor y otros síntomas. Un ejemplo prominente es el

comportamiento de células, cuando demasiadas moléculas de oxígeno se acumulan en una célula: el estrés oxidativo o desbalance redox.

Se describe de forma importante que la relación bidireccional entre el desbalance redox, la inflamación, los déficits metabólicos de energía y el estado hipometabólico, se encuentran en ambas enfermedades<sup>10</sup>.

Un subgrupo en el estudio de COVID largo desarrolla el síndrome que se denomina COVID-19 largo, reminiscente de la encefalitis crónica miálgica o síndrome de fatiga crónica, la cual es considerada una enfermedad debilitante, a menudo desencadenada por infecciones virales o bacterianas. Esta acarrea síntomas debilitantes que se pueden extender por un periodo largo: fatiga profunda, malestar posefuerzo físico, sueño no reparador, déficits cognitivos e intolerancia ortostática. Algunos autores consideran que ambos síndromes evidencian anomalías biológicas e incluyen dentro de su biología: el desequilibrio redox, disfunción mitocondrial, inflamación sistémica y la neuroinflamación, una capacidad deteriorada para generar trifosfato de adenosina y un estado hipometabólico. Alteraciones relacionadas al desequilibrio REDOX compartidas por COVID-19 y síndrome de fatiga crónica se pueden valorar en relación con: hierro y metabolismo de la hemoglobina, homocisteína, respuesta de neutrófilos y proliferación de linfocitos T, los niveles de superóxido, triptófano, glutatión, cisteína, selenio, vitamina C y E entre otros.

## EFFECTOS CLÍNICOS E IMPACTO EN LA MORTALIDAD

Los oncólogos se cuestionan si los sobrevivientes de cáncer a largo plazo tienen más probabilidad de tener una mayor carga de enfermedad y cómo manejar a los sobrevivientes que pueden presentar COVID de largo plazo. Según el tipo de cáncer, los efectos tardíos

pueden incluir complicaciones cardiovasculares, pulmonares, neurológicas, ortopédicas y de salud mental. De manera relacionada, los síntomas de COVID prolongado pueden incluir: disnea, fatiga, tos, dolor torácico o abdominal, cefalea, palpitaciones, dolores articulares y musculares, además, se han identificado efectos multiorgánicos o efectos autoinmunes que ocurren durante un periodo prolongado, pueden extenderse semanas o meses después de la enfermedad por COVID-19.

Los síntomas a largo plazo entre ambas entidades patológicas son potencialmente indistinguibles, por lo que es importante preguntar: ¿cómo se conduce al COVID largo?, ¿cómo abordarlo, evaluarlo y administrarlo?

Al profundizar en la problemática, surgen, por tanto, una serie de disyuntivas:

- a) Posibles conexiones y efectos interactivos de ambas enfermedades.
- b) Seguimiento a largo plazo de estos supervivientes duales.
- c) Precauciones adicionales particulares de acuerdo con daño orgánico.

Estos interrogantes nos invitan a un análisis interdisciplinario. Se requiere de estudios en profundidad que analicen efectos a largo plazo de COVID-19 en la población de sobrevivientes de cáncer. Se requiere profundizar sobre la integridad de la información: el tipo de cáncer, la exposición al tratamiento y tiempo transcurrido desde el tratamiento. La supervivencia puede haber empeorado por los efectos con COVID-19.

Las personas en vías de recuperación de cáncer y que han tenido COVID-19, podrían atribuir erróneamente sus síntomas a COVID prolongado; sin embargo, es mandatorio tener presente que podría estar relacionado con el cáncer. Al principio de la pandemia, nos preocupaba que la supresión inmunológica asociada al administrar a alguien quimioterapia pudiera incrementar el riesgo de COVID-19.

Ahora sabemos que es de mayor riesgo no tratar un cáncer que lo requiere.

En relación con reportes de registros internacionales se observó una reducción en el diagnóstico de cáncer del 26%. Se presentó una importante disminución de casos referidos para diagnóstico temprano de cáncer, una caída reportada del 75% en el Registro Nacional de Holanda.<sup>5</sup> Esta reducción en el diagnóstico de pacientes presentó una pérdida de vida de difícil estimación, que algunos países, como el Reino Unido, reportan 18 mil vidas perdidas. El retraso en la atención impacta sin duda en la calidad de vida de los pacientes.

En relación con los reportes de la República Mexicana, investigadores de la Unidad Académica de la Universidad Autónoma de Zacatecas<sup>6</sup> reportan sobre la persistencia de síntomas de COVID-19 después de su recuperación en población mexicana. En un estudio de casos y controles, en donde participaron 219 pacientes, 3 a 22% refirieron como síntoma predominante disnea, seguido de náusea y anosmia. Por otro lado, investigadores del Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México, en su estudio de pacientes con cáncer de pulmón, reportan altos niveles de ansiedad y depresión, así como retrasos en los tratamientos durante el transcurso de la pandemia.

Un informe de pacientes de una institución privada en la Ciudad de México, investigadores reportan: sexo masculino y patología cardíaca mostraron mayor riesgo de gravedad. Neoplasias hematológicas se asociaron a mayor hospitalización. Neoplasias en etapas avanzadas, terapia blanco y diabetes mostraron mayor riesgo de muerte.<sup>7,8</sup>

## LECCIONES APRENDIDAS DE UNA PANDEMIA GLOBAL

Conocemos las siguientes definiciones:

COVID prolongado: Persistencia de síntomas

presentados o no al inicio de la infección después de 4 semanas de infección con curso permanente, recurrente/remiteo o de mejora progresiva.

Secuelas: Daños reversibles a los tejidos después de 12 semanas, que pueden desencadenar distintos grados de disfunción, en algunos casos permanentes, con la correspondiente sintomatología.

Aunque persisten sin conocerse las causas exactas del COVID prolongado o sus secuelas, se han propuesto como posibles mecanismos los cambios fisiológicos generados por el virus, las alteraciones inmunológicas secundarias a la interacción virus-huésped y el daño inflamatorio como respuesta a la infección aguda. A partir de julio de 2021, el “COVID largo”, también reconocido como las condiciones post-COVID, puede considerarse ya una discapacidad según la Ley de Estadounidenses de Discapacidades (ADA).

El PACS (*Post Acute Coronavirus Syndrome*) o COVID largo, COVID-19 postagudo, síndrome post-COVID o síndrome COVID-19 postagudo, se ha definido como aquel que se extiende más allá de tres semanas desde el inicio de los primeros síntomas y se ha propuesto el término COVID-19 crónico para referirse a los casos de PACS en los que los síntomas se extienden más allá de 12 semanas. Existen varias definiciones en distintos estudios, por lo que es evidente que no existe acuerdo sobre la definición de COVID largo. Los estudios difieren en la forma de referirse al fenómeno estudiado. Un marco de trabajo subdivide a los pacientes de COVID largo en tres grupos en función de sus síntomas a largo plazo, si estos son principalmente de naturaleza respiratoria tras un COVID-19 grave con ARDS, *Acute Respiratory Disease Syndrome*, si presentan una enfermedad multisistémica con manifestaciones cardíacas, respiratorias y/o neurológicas de daño orgánico final, o si sus síntomas primarios son fatiga persistente y otros síntomas que no indican necesariamente daño orgánico.

## COVID LARGO: UN NUEVO DERIVADO EN EL CAOS DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2: ¿LA PANDEMIA EMERGENTE?

Los pacientes con COVID prolongado pueden desarrollar un complejo sintomático multiorgánico que permanece entre 4 y 12 semanas después de la fase aguda de la enfermedad, con síntomas que persisten de forma intermitente en el tiempo.<sup>9</sup> Los mecanismos subyacentes en el COVID prolongado no se conocen con claridad, aunque se han establecido algunas hipótesis que podrían implicar lo siguiente: cambios fisiopatológicos generados por la persistencia del virus localizado en reservorios tisulares o células del sistema inmune donde permanecería activo, alteraciones inmunológicas secundarias a la interacción virus-huésped que generarían una respuesta inmune aberrante, daño tisular de origen inflamatorio que continúa tras la respuesta a la infección aguda y por la hiperactivación de la coagulación y las plaquetas, aunque cada síntoma clínico del COVID prolongado podría tener sus propias vías.

La alteración de la respuesta inmune en los pacientes con COVID largo debido a la persistencia de la infección se traduce en una inadecuada respuesta inmune innata, reducción de la actividad del sistema de interferón, cambios patológicos en los mecanismos inflamatorios, mal funcionamiento de los macrófagos en etapas tempranas, alteraciones en la inducción de la respuesta inmune adaptativa a través de la estimulación de las células T efectoras con propiedades proinflamatorias e ineficaz para eliminar el SARS-CoV-2.

La causa de la inadecuada respuesta inmune en los pacientes con COVID largo podría ser consecuencia de alteraciones en el componente genético de la inmunidad-haplotípico del complejo mayor de histocompatibilidad. La participación de las células B en la autoinmunidad

debe ser considerada en la etiopatogenia del COVID largo. Se ha descrito una alteración de la función tiroidea en el 15-20% de los pacientes con COVID-19. La disfunción tiroidea podría desempeñar un papel en la etiopatogenia de la autoinmunidad asociada al COVID prolongado, al igual que las deficiencias nutricionales, las cuales se consideran mediadores preresolución especializados, producidos por las células del sistema inmune innato.

La disbiosis de la microbiota intestinal tras la resolución de la enfermedad podría contribuir a la persistencia de los síntomas gastrointestinales y neurológicos, tomando en cuenta que la infección producida por el SARS-CoV-2 es sistémica. Los pacientes con COVID largo pueden no ser capaces de eliminar completamente el SARS-CoV-2 después de la fase de infección aguda debido a una respuesta inmunitaria alterada. Esta se reactiva periódicamente cuando se producen cambios en la homeostasis del sistema inmunitario, provocando brotes de sintomatología. En la infección aguda por SARS-CoV-2, los síntomas gastrointestinales (pérdida de apetito, náuseas, vómitos, diarrea y molestias abdominales) afectan del 10 al 20% de los pacientes.

El desarrollo del COVID largo podría estar asociado a: a) desarrollo de hipercoagulabilidad con aumento significativo de moléculas inflamatorias circulantes; b) presencia de microcoagulación circulante e hiperactivación de los trombocitos; c) generación de un sistema fibrinolítico aberrante, que induce hipofibrinólisis y microcoagulación persistente.

Los pacientes suelen informar que se ven emocionalmente afectados por el COVID largo<sup>10</sup> y experimentan una mayor discapacidad y una menor calidad de vida. Comprender las necesidades de estos pacientes permitirá desarrollar los recursos sanitarios, de rehabilitación y lo necesario para apoyar su recuperación. Dada la heterogeneidad de las presentaciones clínicas de los individuos con manifestaciones clínicas

prolongadas, es probable que el manejo clínico deba adaptarse a cada individuo. Sin embargo, la estrategia en su manejo sigue siendo un reto, con base en que aún no existen directrices basadas en la evidencia.

La mayor parte de los estudios realizados hasta la fecha utilizan métodos basados en encuestas para determinar los síntomas de COVID largo comunicados por los pacientes; algunos estudios comienzan a utilizar técnicas de imagen y diversas tecnologías para identificar los signos físicos del daño orgánico. Los signos vitales son una categoría de indicadores que probablemente resulten valiosos en los esfuerzos por investigar COVID largo.

Un equipo de investigadores de la Universidad de Johns Hopkins, publicó similitudes entre ciertos síntomas que se han prolongado después de recuperarse de COVID: “COVID largo” con la encefalomiелitis o síndrome de fatiga crónica (SFC), un desorden complejo y debilitante. Síntomas de ambas condiciones pueden involucrar una respuesta biológica de control orgánico frente a ciertas infecciones u otras amenazas ambientales. El SFC es una condición difícil que asemeja en algunos casos al cáncer. Se caracteriza por un conjunto de síntomas, incluyendo fatiga severa debilitante, sueño inconsistente e interrumpido, dificultad al pensar, “neblina mental”, anomalías del sistema nervioso autónomo y malestar después del esfuerzo, una erupción de varios síntomas que siguen el ejercicio o actividad física o hasta con solo pensar. El equipo de investigadores espera que sus resultados puedan impulsar y enfocar la investigación sobre la base molecular de COVID largo y SFC. Se han propuesto conjuntos de directrices para la clasificación de los fenotipos de la enfermedad relacionada con el COVID-19 y sus secuelas, en la aplicación de la medicina de precisión. Así el paralelismo con el diagnóstico genómico y manejo fenotípico conductual actual del cáncer.

## DESAFÍOS EN LA DEFINICIÓN DEL COVID LARGO, MARCADAS DIFERENCIAS EN LA LITERATURA

El SARS-CoV-2 ha introducido un amplio abanico de retos sanitarios a nivel mundial. Además de manifestar una presentación aguda compleja que puede afectar a múltiples sistemas orgánicos, cada vez aparece un número mayor de pruebas que apuntan a que las secuelas a largo plazo son comunes y traducen gran impacto.<sup>10</sup> El COVID largo tiene el potencial de generar una segunda crisis de salud pública después de la pandemia. Los esfuerzos proactivos para identificar las características de esta condición heterogénea son imperativos para investigar y mitigar esta amenaza.

Algunos pacientes experimentan síntomas residuales y otros desarrollan nuevos síntomas mucho tiempo después de la infección inicial. Estos síntomas pueden presentarse en una amplia gama de sistemas de órganos y tejidos. Algunos informes describen a pacientes con síntomas continuos hasta un año después de la infección. Paralelamente es importante analizar las secuelas postagudas después de otras infecciones, las cuales se asocian también a un mayor riesgo de secuelas postinfecciosas e incluyen síntomas como fatiga incapacitante, dolor musculoesquelético, dificultades neurocognitivas y alteraciones del estado de ánimo. Además de la fatiga, los estudios informaron de efectos sobre la salud y la capacidad pulmonar, la salud psicológica, ósea y el metabolismo de los lípidos, atribuidos estos dos últimos a los tratamientos con grandes dosis de esteroides se reporta que la mayoría de las mejoras entre los pacientes con SARS aparecieron en los primeros uno o dos años tras la infección, y algunos siguieron experimentando una disminución de la calidad de vida durante más de una década tras la enfermedad aguda.

## BIOMARCADORES BÁSICOS EN EL COVID LARGO

Actualmente, dado que no existe especificidad de las pruebas de laboratorio en el COVID largo o prolongado, la evaluación de los biomarcadores debe basarse en los hallazgos de la exploración física y la sintomatología. Las variaciones en los niveles de dímero D, PCR y linfocitos parecen ser consistentes y pueden servir como posibles biomarcadores. Los predictores serológicos de mortalidad estudios de pacientes con COVID-19 y cáncer incluían la anemia y los niveles elevados de LDH, dímero D y ácido láctico.<sup>1</sup>

Algunas sociedades médico-científicas y colectivos de pacientes han propuesto una serie de parámetros analíticos básicos que deberían evaluarse una vez superadas las 4-6 semanas en las que la infección aguda por el SRAS-CoV-2 debería estar resuelta, pero los síntomas persisten en los pacientes. Los biomarcadores básicos a analizar serían los siguientes: recuento sanguíneo completo y velocidad de sedimentación globular (VSG); glucosa; perfil lipídico; perfil renal: creatinina, urea, filtrado glomerular; iones: sodio, potasio; perfil hepático: bilirrubina, ALT y AST, GGT, fosfatasa alcalina; albúmina; LDH; PCR; pruebas de función tiroidea; metabolismo del hierro; vitamina B12, folato, vitamina D; minerales (calcio, fósforo); pruebas de coagulación con pruebas de determinación de anticuerpos y estudios de inmunidad celular. La FDA ha validado recientemente la primera prueba para detectar la inmunidad celular específica: la prueba TDetect COVID-19 desarrollada por Biotecnologías Adaptativas.

## IMPACTO EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER

Al afectarse en los cuidados del cáncer, gravemente impactan y afectan el tratamiento.

El retraso en el diagnóstico modifica en forma significativa completa los parámetros del tratamiento oncológico. Debe tomarse en cuenta que este tiene que ser administrado, a la vez que cuidar los factores adicionales del riesgo del COVID-19 asociado al cáncer. Ciertos tratamientos oncológicos han requerido un compromiso en relación con la inmunidad y la muerte celular del cáncer; entre las medidas y los ajustes efectuados se enumera: en el manejo de la radioterapia, se sugiere reducir la frecuencia de sesiones pequeñas instituidas para restringir los riesgos de la infección por COVID-19 durante la terapia; en relación con la quimioterapia, seleccionar la hospitalización o cuando es posible la terapia oral. Existe evidencia que la terapia antiviral altera el tratamiento contra el cáncer, ejemplo de ello es la sugerencia de retrasar la quimioterapia en pacientes con cáncer que muestran resultados positivos al virus de la hepatitis C, mientras que la terapia antiviral progresa. En pacientes con cáncer de ovario después de haber sido vacunadas por influenza no generaron respuesta de anticuerpos durante la quimioterapia. Otro ejemplo sería la reactivación de la tuberculosis que se reporta en pacientes con cáncer después de quimioterapia, así como daño hepático secundario a la infección por virus de hepatitis B en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.

De forma similar, el tratamiento para COVID-19 y el tratamiento para el cáncer pueden interferir uno con el otro; sin embargo, todavía no existen datos para concluir la forma como la quimioterapia interfiere con la terapia anti-COVID-19 y viceversa. Es reconocido que el uso de agentes inmunosupresores en la terapia oncológica puede ser un factor de riesgo para la reinfección, pero en los lineamientos de sociedades oncológicas se advierte que la administración de quimioterapia citotóxica debe detenerse hasta que el virus es negativo en el organismo. En la práctica actual, el posponer la terapia del cáncer tiene sus propias consecuencias, que

abarcan desde la progresión de esta enfermedad hasta una variedad de complicaciones, entre ellas la ansiedad. La decisión del inicio de quimioterapia después de la infección depende de la condición del paciente.

La progresión del cáncer puede ser un desafío en caso de retrasar cirugías. Tumores como páncreas, pulmón y neoplasias hematológicas como leucemia requieren tratamiento de inmediato. Los profesionales de la salud deben trabajar con mayor presión, seguir medidas preventivas de protección de la infección y usar las nuevas armas como telemonitoreo, la inteligencia artificial y minimizar los factores de riesgo de los pacientes con cáncer.

Mientras que para diseñar una terapia para el manejo de esta dualidad (COVID-19 y cáncer) se deberá considerar algunos puntos clave, que incluyen las posibles interacciones que pueden ocurrir debido a las medidas requeridas en la terapéutica y la severidad de la enfermedad. El uso de agentes en el manejo del COVID-19 no sólo deberá ser eficiente en eliminar la infección, sino idealmente de utilidad como un agente dual en el tratamiento del cáncer.

## SECUELAS POSTERIORES

Con respecto a la infección por SARS-CoV-2, el número de personas afectadas y la variedad de síntomas asociados al COVID largo no tienen precedentes para su definición. La naturaleza multisistémica de este, en comparación con las secuelas postagudas de los coronavirus humanos estudiadas anteriormente, ha planteado preguntas sobre cómo identificar con mayor eficacia los indicadores del COVID largo. Los cinco síntomas más comunes evaluados en la literatura fueron la fatiga, cefalea, el trastorno de atención, la pérdida de cabello y la disnea. Estudios han reconocido hasta 205 características fenotípicas asociadas al COVID largo. Los pacientes que reportaron

síntomas de más de 6 meses de duración experimentaron una media de 14 síntomas, el 86% observó recaídas durante el periodo evaluado. Es importante subrayar el ejercicio, la actividad física o mental y el estrés como desencadenantes comunes. En la **tabla 24-1** se pueden apreciar las manifestaciones fenotípicas ontológicas observadas en 21 estudios COVID-19 postagudo. Con el fin de desarrollar estrategias de manejo clínico para prevenir o mitigar el COVID largo, será esencial que los estudios utilicen una definición unificada del COVID largo y sus subformas; un marco riguroso para evaluar COVID largo también ayudará a dilucidar los sistemas de los órganos implicados en la enfermedad.

El fenotipo ontológico provee de un vocabulario estandarizado para describir las anomalías fenotípicas observadas en la enfermedad humana. La revisión de la literatura reveló una variedad de criterios para identificar a los pacientes con secuelas.

El COVID largo se asemeja a la fatiga crónica.<sup>11</sup> Se caracteriza por un conjunto de síntomas

que incluyen fatiga severa y debilitante, sueño interrumpido y no reparador, dificultad para pensar de forma adecuada, llamada “niebla mental”, anomalías del sistema nervioso autónomo y malestar postejercicio: un brote de múltiples síntomas después de un esfuerzo físico o cognitivo. Al examinar la prevalencia de la fatiga en personas recuperadas de la fase aguda mediante posibles predictores de fatiga, indicadores de gravedad de COVID-19, marcadores de activación inmunitaria periférica y citocinas proinflamatorias circulantes se denominó fatiga postviral.<sup>12</sup> La fatiga es emocional y físicamente debilitante a largo plazo en personas que han tenido cáncer que afecta su calidad de vida. Es pertinente referir un estudio que indicó que 75% de pacientes con cáncer de próstata reportan fatiga, mientras que los niveles de esta son “significativamente más altos” que los de la población general en pacientes de 15 tipos de cáncer, de acuerdo con un reporte de 2020. Como corolario importante, se debe estar alerta a este síndrome en pacientes con cáncer y grupos que sufren de fatiga crónica.<sup>13</sup>

**Tabla 24-1.** Manifestaciones fenotípicas ontológicas en 21 estudios COVID-19 postagudo<sup>10</sup>.

Sistema	Término HPO (fenotipo humano ontológico)
Nervioso	Disminución capacidad concentración Insomnio Deterioro memoria a corto plazo Deterioro función operativa Deterioro cognitivo Parestesia HPO frecuencia <50%
Respiratorio	Disnea Tos discapacitante HPO frecuencia <50%
Emocional	Fatiga Opresión en el pecho Malestar posesfuerzo HPO frecuencia <50%
Cardiovascular	Taquicardia HPO frecuencia <50%

## CÁNCER Y COVID LARGO, ESTUDIOS

La prevalencia reportada de secuelas postagudas varía ampliamente entre 10 y 87%. Con este propósito se diseñó un estudio en pacientes con cáncer del Hospital MD Anderson, de Houston.<sup>14</sup> Los investigadores concluyeron que 60% de los pacientes con cáncer presentaron COVID largo y puede persistir hasta 14 meses después de enfermedad aguda. Los síntomas más comunes son fatiga, alteración en el sueño, mialgias, malestares gastrointestinales y cefalea. Este estudio en pacientes con cáncer y COVID largo invita a reflexionar acerca de varios aspectos: sería interesante relacionar la persistencia de síntomas para el sexo femenino con el tipo de tumor y tratamiento, aun cuando la duración observacional es corta: de 6 meses, los síntomas persistieron por más de 12 meses. En otros estudios en pacientes no oncológicos la fatiga y las alteraciones del sueño encabezaron la lista de la sintomatología postaguda, seguidos de dolores musculares, molestias gastrointestinales y el siguiente término los relacionados al aparato respiratorio, en este doble agravio a la salud. Como corolario, el margen de edad fue importantemente amplio desde gente muy joven hasta pacientes en la novena década de la vida.

En un estudio de la Sociedad Europea de Oncología realizado en 2020 dirigido por el oncólogo cirujano Alessio Cortellini, se reportó que el 15% de los pacientes con cáncer presenta efectos a largo plazo tras recuperarse de la infección aguda de COVID-19. En el estudio, denominado OnCOVID, por las siglas Oncología y COVID, llevado a cabo en el Reino Unido por el Imperial College de Londres, los investigadores informaron que en una mediana de seguimiento posterior al COVID-19 de 128 días, las secuelas se asociaron con un aumento del 76.0% del riesgo de muerte, tras ajustar por sexo, edad, comorbilidades, características del tumor, terapia anticancerosa y gravedad. Las secuelas incluyeron síntomas

respiratorios 49.6%, fatiga 41.0% y problemas neurocognitivos 7.3%, siendo los efectos persistentes significativamente más frecuentes en hombres, pacientes de edad  $\geq 65$  años, quienes tenían al menos dos comorbilidades y los que tenían antecedentes de tabaquismo. Los pacientes con hospitalización previa por COVID-19, de tipo complicada o que habían recibido terapia también tenían una probabilidad significativamente mayor de presentar secuelas, además de riesgo aumentado de COVID largo.

Aproximadamente el 80% de pacientes con cáncer sobreviven a dicho virus gracias a las directrices implementadas; no obstante, continúa sin respuesta la pregunta sobre el impacto de los síndromes en ellos y, en particular, en su continuidad con los cuidados oncológicos. Existen estudios en donde se ha observado mayor presencia de COVID-19 prolongado en hombres frente a mujeres 54.5% *vs.* 47.2%, personas de 65 años o más frente a menores de 65 años 55.1% *vs.* 48.1%, individuos con dos o más *vs.* menos comorbilidades 48.3% *vs.* 36.4% y aquellos con o sin antecedentes de tabaquismo 55.9% *vs.* 42.3%. Los investigadores también informaron asociaciones de secuelas con antecedentes de hospitalización previa por COVID-19, 72.2% *vs.* 41.2%, complicaciones previas por COVID-19, 54.3% *vs.* 20.9% y recepción de terapia con COVID-19, 65.8% *vs.* 52.6%. Las razones para el cese de la terapia oncológica incluyeron el deterioro del estado funcional 61.3%, la progresión de la enfermedad 29.0% y la disfunción orgánica residual 9.7%. Se presentaron ajustes de dosis/régimen para evitar la inmunosupresión 50.0%, la asistencia al hospital 25.8%, administración intravenosa 19.1% u otros eventos adversos 7.9%.

En un estudio de la CDC o el Centro de Control de Enfermedad de los EE. UU.,<sup>15</sup> se comparan elementos de la salud entre pacientes con cáncer y con COVID largo (Tabla 24-2). Se encontró que las personas que sufren de

COVID-19 durante mucho tiempo reportan peor salud que las personas que luchan contra el cáncer. Los resultados del impacto sintomático entre las dos entidades se dividen de la siguiente manera.

### INFECCIÓN PERSISTENTE POR SARS-COV-2 Y RIESGO DE CÁNCER

Algunos autores contemplan la hipótesis que el SARS-CoV-2 puede ser capaz de mantener una infección persistente dentro del huésped y que dentro de algunos años podríamos observar aumento en la incidencia de algunos tumores por efectos carcinogénicos de este coronavirus. Para que esto se pueda presumir, deben verificarse, simultáneamente, dos supuestos principales: infección persistente por SARS-CoV-2 y evidencia de mecanismos carcinogénicos por esta.<sup>16</sup> El SARS-CoV-2 puede ser capaz de perjudicar directamente al gen del retinoblastoma pRb y al gen p53, guardianes clave con funciones supresoras de tumores. El COVID-19 muestra una respuesta inflamatoria preeminente con un marcado estrés oxidativo, lo que actúa tanto como iniciador como promotor de la carcinogénesis aspecto crucial a estudiar y determinar en el COVID largo.

En caso de que exista un riesgo carcinogénico asociado al SARS-CoV-2, las implicaciones para la salud pública son trascendentes, ya que los pacientes infectados deben ser vigilados de cerca durante largos periodos de seguimiento. La investigación adicional para establecer o

excluir la posibilidad de una infección persistente es primordial para identificar y prevenir posibles complicaciones en el futuro.

El estrés oxidativo está reconocido como iniciador y promotor de la carcinogénesis, a través de la acción mutagénica directa de las especies reactivas al oxígeno ROS, la promoción de rupturas de la cadena simple y doble del DNA, el cruzamiento del DNA y la inhibición de los mecanismos de reparación de los desarreglos del DNA. Además, a través de las interacciones con las vías de señalización intracelular, las ROS pueden promover la proliferación, la invasión de los tejidos, la angiogénesis y la supervivencia de las células cancerosas e incluso la quimiorresistencia. Basado en el conocimiento fisiopatológico, es el riesgo de neoplasias malignas que puede convertirse en una preocupación de salud pública en las próximas décadas.

Aún no se dispone de respuestas definitivas, por tanto, los pacientes afectados por COVID-19 deben mantener un seguimiento a largo plazo, en vista de que todavía no puede excluirse la posibilidad de que se produzcan complicaciones tardías. Un tiempo significativo después de la infección, los virus dejan rastros, no siempre destruyen a las células que infectan. Investigaciones de la Universidad de Basilea han mostrado que la células tienen el poder de autorrecuperarse y eliminar al virus, sin embargo, estas células sufren cambios a largo plazo: “se observa paralelismos significativos con estudios de pacientes de hepatitis C

**Tabla 24-2.** Comparación de elementos de la salud entre pacientes con cáncer y con COVID largo.

	Pacientes COVID largo %	Pacientes con cáncer %
Salud general	32.9	25.4
Salud física	44.1	32.6
Dolor	40.5	24.8
Capacidad funcional	34.3	16.0
Salud mental	19.1	15.3

curados, las células hepáticas que se encontraban infectadas muestran cambios en el material genético que influyen en la programación, lo que sugiere que los cambios a largo plazo son una de las razones principales por la que los pacientes de hepatitis C curados presentan un mayor riesgo de cáncer de hígado. Esto plantea dos cuestiones desde el punto de vista médico: cómo se podría evitar que los virus se propaguen de célula a célula en una infección crónica y afecten a un número importante de células y si es posible revertir los cambios en el perfil genético y así evitar los daños ulteriores; son estos puntos claves por estudiar y determinar en una infección viral persistente.

## TRATAMIENTO POTENCIAL DEL COVID LARGO

Actualmente no se dispone de un tratamiento específico para el COVID prolongado debido a la gran variabilidad sintomática, los múltiples órganos implicados y al mecanismo fisiopatológico causante de los síntomas. Así, la persistencia viral, el estado inflamatorio exacerbado y la hiperreactividad inmunitaria serían dianas terapéuticas a investigar. Podrían incluirse aquellos que restablezcan los equilibrios nutricionales, metabólicos y de la flora intestinal, mediante fármacos o suplementos nutricionales. Además, se podrían utilizar tratamientos locales y/o sintomáticos. Dos grupos principales de síntomas, la sintomatología física y la emocional/cognitiva, podrían ser los mejores candidatos. Dado el carácter multisistémico de esta enfermedad, deben participar múltiples especialistas, rehabilitadores, que faciliten la atención e integren la calidad de vida.

Respecto a la vacunación para COVID-19 en pacientes con cáncer un estudio de cohorte determinó tasas más bajas de infección por SARS-CoV-2, sin embargo, algunos subgrupos inmunosuprimidos, como pacientes con

neoplasias hematológicas y en tratamiento activo, pueden permanecer en riesgo temprano a pesar de la vacunación, con tasas más bajas de seroconversión. Se requiere de mayor investigación de estrategias adicionales para reducción de riesgos.<sup>17</sup>

Estamos alertas a "el día después de mañana" y preguntaremos: ¿Cómo debemos abordar la organización del sistema sanitario para tratar a los pacientes con cáncer después del pico de la epidemia?<sup>18</sup> Determinamos 3 fases en esta pandemia. La fase 1 de inicio; la fase 2, "la tormenta", con un número de casos que se duplica muy rápidamente, y la fase 3, de recesión, a la que puede seguir una vuelta a la normalidad o un nuevo ciclo que correspondería a una segunda ola. Esta adaptación debe permitir continuar con la atención del cáncer mientras el virus siga persistiendo durante un tiempo indeterminado. La solución vendrá de la inteligencia colectiva para lograr conjuntar todos los recursos para tratar tanto a los síntomas por COVID largo como las consecuencias de una neoplasia.

## RECUPERACIÓN DE COVID LARGO: MAYOR DIFICULTAD QUE LA REHABILITACIÓN DEL CÁNCER

En comparación con las personas remitidas para rehabilitación del cáncer, se reporta que aquellas personas con síntomas de COVID-19 que duraron más de 4 semanas mostraban 2.3 veces más probabilidades de informar dolor, 1.8 de informar una peor salud física y 1.6 veces mayor probabilidad de informar dificultades con actividades físicas.<sup>19</sup>

En comparación con los pacientes de control inscritos en un programa de rehabilitación del cáncer, los pacientes adultos posteriores al COVID-19 derivados a los servicios de rehabilitación informaron peor salud física y menor capacidad para realizar actividades físicas

y cotidianas. Los recuperados de COVID-19 también requerían en forma significativa mayor atención médica que los pacientes de control.

Los que se recuperan requieren en su mayor parte servicios de rehabilitación física y mental personalizados. Los tratados con corticosteroides durante la fase aguda presentaban 1.5 veces más probabilidades de experimentar fatiga o debilidad muscular después de 12 meses en comparación con los que no habían recibido corticosteroides. El 88% de pacientes regresó a su trabajo original dentro de los 12 meses y 32% mencionó una función física disminuida.

Los síntomas causados por un proceso biológico relacionado con la infección del virus o la respuesta inmune del cuerpo a este podrían estar relacionados con la reducción del contacto social, la soledad, la recuperación incompleta de la salud física o la pérdida de empleo asociada con la enfermedad.

Se invita a la comunidad científica y médica a colaborar para explorar el mecanismo y la patogenia del COVID prolongado, estimar la carga de la enfermedad a nivel mundial y regional,

Se debe además investigar los tratamientos para COVID largo con un enfoque de medicina de precisión para dirigir los tratamientos al fenotipo relevante, potencialmente antiinflamatorio, reducción de peso y rehabilitación para restaurar la calidad de vida relacionada con la salud. Diversas estrategias han sido implementadas por las instituciones de atención al cáncer en todo el mundo en respuesta a la pandemia. De cara al futuro, muchos de estos cambios, como la atención virtual, los modelos de prestación de atención basados en la comunidad y los ensayos pragmáticos y de innovación, probablemente transformarán la forma de prestar la atención oncológica en el futuro.

La pandemia ha exigido cambios rápidos en la atención y la prestación de servicios oncológicos como nunca antes se había visto.

## LECCIONES: EFECTOS COVID LARGO Y CÁNCER CREAN POBLACIÓN DE “SOBREVIVIENTES DUALES”

Un principio mecanístico en esta doble problemática de salud nos conduce a una densa e importante reflexión: los oncólogos se cuestionan si los sobrevivientes de cáncer afectados con COVID largo tienen alta probabilidad de presentar una carga mayor de enfermedad neoplásica y el cómo manejar a los sobrevivientes de cáncer y mejorar su calidad de vida. La cirugía, la radiación, la quimioterapia y la inmunoterapia podrían manifestar un efecto multiorgánico a largo plazo similar al del COVID prolongado.<sup>20</sup>

Es evidente el desafío en el seguimiento a largo plazo que precisan estos supervivientes duales, profundizar aún más en el tipo de cáncer, exposición a tratamiento y tiempo transcurrido de cada entidad. La supervivencia al cáncer puede haber empeorado con el COVID-19, aún se requiere de mayor información.

Se han establecido clínicas multidisciplinarias de supervivencia para abordar los efectos similares de esta dualidad de cáncer y COVID largo durante la pandemia; estas intervenciones originadas por la necesidad resultan en un modelo valioso inclusive para otras áreas de la medicina y la supervivencia al cáncer. A medida que aprendemos más, modificamos nuestras recomendaciones.

No parece que esta situación sanitaria vaya a desaparecer pronto y recalca su importancia en los pacientes inmunocomprometidos de un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte.

## SÍNDROMES POST-COVID POTENCIALES Y ESPERADOS

Es trascendente reconocer que COVID-19 dejará un impacto significativo en temas complicados de salud; los problemas causados por el daño tisular directo y la respuesta del

organismo deben ser anticipados en su curso clínico para las expresiones sintomáticas de la enfermedad. Una de las secuelas persistente ha sido el síndrome de fatiga postviral y la asociación persistente de síntomas somáticos y psiquiátricos, estas dificultades predecibles también representan una oportunidad de descubrir la fisiología que subyace en los síndromes postvirales, incluyendo el cómo los virus originan algunos cánceres y la enfermedad neurológica. Esto podría representar la primera vez en la historia de la humanidad donde es posible estudiar de forma prospectiva los cambios en la operación y el manejo que acompañan a la transición de un estado de normalidad al del síndrome de fatiga postviral.

## IMPACTO DE LA PANDEMIA EN LA INVESTIGACIÓN Y ATENCIÓN DEL PACIENTE CON CÁNCER

La Asociación Americana de Investigación en Cáncer reportó en febrero de 2022 que en el

paciente oncológico el riesgo de COVID-19 grave es elevado, los retrasos e interrupciones empeoran los resultados del cáncer. En el 2020 se perdieron cerca de 10 millones de estudios para detección de cáncer, lo que representa diagnósticos en etapa avanzada y un aumento de mortalidad en los próximos años. Las mujeres, minorías raciales, étnicas y otras poblaciones desatendidas no solo han soportado una carga desproporcionada de la infección, sino mayores consecuencias por las interrupciones en dicha atención. Pacientes con cáncer hematológico, además de mayor riesgo, quienes reciben terapias dirigidas a células B, muestran respuestas deficientes a vacunas disponibles.<sup>21</sup>

El detrimento en referencias para diagnósticos preliminares manifestó un aumento de 11% de cáncer inoperable o metastásico de marzo a diciembre de 2020 en comparación del mismo periodo en 2019. Los centros de cáncer informan retrasos en tratamientos oncológicos e impacto negativo en la salud mental de pacientes, sobrevivientes y cuidadores.



## CONCLUSIONES

Es importante concientizar COVID largo en pacientes con cáncer y aplicar tratamiento temprano al reconocer las secuelas. La necesidad de una respuesta de despliegue rápido basada en evidencias es urgente y aún no satisfecha. La próxima pandemia no es hipotética –volverá a suceder– y se deben generar orientaciones para evitar que pacientes con cáncer sufran daños semejantes.

Se propone un abordaje multidisciplinario que active una correcta política de planificación en salud para su atención en los diferentes subgrupos. Establecer un panorama general con las experiencias aprendidas enfocada en estado nutricional, trastornos neurológicos y emocionales y salud física. Se pueden desarrollar y mejorar climas éticos y de apoyo a través de colaboración comunitaria. Las iniciativas de programas y organizaciones son vitales para empoderar a los oncólogos a enfrentar situaciones moralmente angustiosas durante y después del COVID-19, reforzar la resiliencia moral y la satisfacción profesional.

Esta pandemia ha exigido cambios rápidos en la atención y prestación de servicios oncológicos como nunca antes se había visto; ha reavivado el interés y la necesidad de reinventar la asistencia, la atención virtual, los modelos de prestación comunitaria y los ensayos clínicos pragmáticos que tienen el potencial de transformar el sistema existente en una infraestructura mucho más accesible, colaborativa, eficiente y centrada en el paciente.

De manera colectiva, las instituciones deberán aprovechar este impulso para innovar, revisar e integrar infraestructuras pasadas y fragmentadas, analizar en forma rigurosa el impacto de estos nuevos paradigmas asistenciales en los resultados, satisfacción y el bienestar del personal. Se requieren sistemas de salud resilientes para garantizar respuestas eficientes y efectivas a desafíos futuros. Los estudios deberán justificar los tratamientos para COVID largo bajo un enfoque de medicina de precisión dirigidos al fenotipo relevante, la inflamación sistémica, reducción de peso, rehabilitación y la inclusión de grupos vulnerables.

Se requiere alcanzar niveles gubernamentales de concientización y una alerta al Congreso para incluir financiación a los institutos de salud en la investigación de COVID-19 persistente y efectos a largo plazo.

## REFERENCIAS

1. Chai C. et al. One-year mortality and consequences of COVID-19 in cancer patients: A cohort study; *IUBMB Life*; 2021; 73:1244–1256.
2. Chávez-McGregor M. et al.. Evaluation of COVID-19 Mortality and Adverse Outcomes in US Patients With or Without Cancer; *JAMA Oncology* ; [Published online October 28, 2021].
3. Reuter S. et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked?; *Free Radical Biology & Medicine* ; 2010; 49. 1603–1616.
4. Habibzadeh P. et al.. Autophagy-The Potential Link between SARS-CoV-2 and Cancer; *Cancers* ; 2021; 13, 5721. .5. McLaughlin D. Healio HemOnc today. Long-Term COVID-19 effects impact 15% of patients with cancer, may impair outcomes.
6. Galván-Tejada C. et al.. Persistence of COVID-19 Symptoms after Recovery in Mexican Population; *Int. J. Environ. Res. Public Health* ; 2020; 17, 9367.
7. Shveid-Gerson D. et al. Oncologic patients with covid 19: A mexican endeavor; *Revista Médica del Hospital General de México*; 2021; 84(4).
8. Arrieta O. et al.. Clinical Impact of the COVID-19 Pandemic in Mexican Patients with Thoracic Malignancies; *The Oncologist*; 2021; 25:1–9.
9. Fernández-Lázaro D. et al. Long COVID a New Derivative in the Chaos of SARS-CoV-2 Infection: The Emergent Pandemic?; *J. Clin. Med.* ; 2021; 10, 5799.
10. Rando H. et al.. Challenges in defining Long COVID: Striking differences across literature, Electronic Health Records, and patient-reported information; [Available from: medRxiv doi: <https://doi.org/10.1101/2021.03.20.21253896>]; [Posted March 26, 2021].
11. Butch R. Johns Hopkins Medicine. COVID-19 NEWS: For Many, Long COVID Looks a Lot Like Chronic Fatigue.
12. Townsend L. et al.. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection; *PLoS ONE* ; 2020; 15(11): e0240784.
13. Crompton S. CancerWorld.net. Cancer-related fatigue: Might research into long-Covid help find causes and cures?
14. Dagher H. et al. Long COVID in Cancer Patients: Preponderance of Symptoms in Majority of Patients Over Long Time Period; *Open Forum Infectious Diseases*; November 2021; Vol 8, Issue Supplement\_1; Pages S256–S257. .15. Aarons J. abc10 News. In-Depth: Long COVID patients report worse health problems than cancer.
16. Alpalhão M. et al.. Persistent SARS-CoV-2 infection and the risk for cancer; *Medical Hypotheses* ; 2020; 143-109882.
17. Wu JT. et al.. Association of COVID-19 Vaccination With SARS-CoV-2 Infection in Patients With Cancer: A US Nationwide Veterans Affairs Study.
18. Tuech J. et al.. The Day after Tomorrow: How Should We Address Health System Organization to Treat Cancer Patients after the Peak of the COVID-19 Epidemic?; *Oncology* ; 2020; 98:827–835.
19. McNamara D. WEBMD HEALTH NEWS. ‘Long Haul’ COVID Recovery Worse Than Cancer Rehab for Some.
20. Byrne J. Healio HemOnc today. Healio HemOnc today; Byrne J. Long-term effects of COVID-19 and cancer create population of ‘dual survivors’.
21. AACR News Release. Report Outlining Impact of COVID-19 Pandemic on Cancer Research and Patient Care.



## Fatiga crónica

Jorge Carlos Salado Burbano, Andrea Victoria Pacheco Sánchez, José Halabe Cherem

### ANTECEDENTES

La COVID-19 ha tenido un impacto trascendente a nivel global. Al 17 de enero del 2021, se han diagnosticado más de 328 millones de casos y han ocurrido más de 5.54 millones de muertes.

El virus responsable, SARS-CoV-2 (*Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2*), invade las células a través del receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), el cual se encuentra en varios tejidos, incluyendo: mucosa oronasal, pulmones, corazón, tracto gastrointestinal, hígado, riñones, bazo, cerebro y endotelio vascular. Lo anterior le permite al virus afectar múltiples órganos y desencadenar una plétora de manifestaciones clínicas de gravedad variable, pudiendo ir de cuadros asintomáticos detectados por tamiz radiológico, hasta casos de enfermedad crítica con falla multiorgánica.

Con el paso del tiempo, otras consecuencias de la pandemia se han vuelto evidentes; tal es el caso de numerosos pacientes que persisten con síntomas y/o disfunción orgánica tras el cuadro agudo de COVID-19. Diversas organizaciones a nivel internacional han propuesto distintas denominaciones para dicho fenómeno, incluyendo: síndrome post-COVID-19,

COVID largo, secuelas postagudas de COVID-19, entre otras. La disparidad entre estos términos llevó a que el 6 de octubre de 2021 la Organización Mundial de la Salud publicara una definición operacional de síndrome post-COVID-19 obtenida por método Delphi (**Tabla 25-1**).

Se han reportado tasas de incidencia altamente variadas de este síndrome, fluctuando entre 9.9% y 96%, dependiendo del tiempo de evolución transcurrido al momento del estudio. A pesar de no poder brindar un estimado muy confiable, dichas cifras han alarmado no sólo a la comunidad científica, sino también a pacientes, profesionales de la salud y gobiernos, ya que sugieren que una proporción significativa de las personas que han sido infectadas requerirán tratamiento y apoyo a largo plazo.

Algunos estudios han descrito ciertos factores de riesgo asociados al síndrome post-COVID-19, como edad avanzada ( $\geq 50$  años), presencia de múltiples ( $\geq 3$ ) comorbilidades, sexo femenino, antecedente de hospitalización, oxigenoterapia o ventilación mecánica durante la fase aguda de COVID-19.

El amplio espectro de manifestaciones clínicas del síndrome post-COVID-19 puede ser clasificado por aparatos y sistemas: cardiovascular, respiratorio, neurológico, gastrointestinal,

### **Tabla 25-1.** Definición operacional del síndrome post-COVID-19.

Síndrome que ocurre en individuos con antecedente de una infección por SARS-CoV-2 probable o confirmada, usualmente en los 3 meses a partir del inicio del cuadro de COVID-19 con síntomas que duran por lo menos 2 meses y no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo. Síntomas comunes incluyen fatiga, disnea, disfunción cognitiva, entre otros; y generalmente impactan al funcionamiento cotidiano. Los síntomas pueden ser de nuevo inicio posterior a la recuperación del cuadro de COVID-19 agudo o persistir desde la enfermedad inicial. Los síntomas también pueden fluctuar o recurrir a lo largo del tiempo.

endócrino, nefrourinario y musculoesquelético. A nivel neurológico, una de las manifestaciones más prevalentes hasta cuatro semanas después de la infección aguda es la fatiga (hasta en un 50%).

## FATIGA

El término “fatiga” puede tomar distintos significados dependiendo del contexto en que se emplea. Puede hacer referencia al cansancio de la vida diaria (“fatiga cotidiana”), o a aquel que acompaña a la enfermedad (“fatiga patológica”). Puede ser una sensación puramente subjetiva (síntoma) o intentar cuantificarse de manera objetiva con instrumentos, como cuestionarios empleados por clínicos.

Otro punto por considerar es que, cuando un paciente se queja de fatiga, puede referirse a otros tipos de molestias (e.g. debilidad, disnea, dificultad para concentrarse, somnolencia, ánimo decaído). A pesar de estos problemas semánticos, ha sido el síntoma más frecuentemente reportado tras recuperarse de COVID-19 en múltiples estudios.

Desde un punto de vista evolucionista, puede considerarse una alarma homeostática dirigida hacia la conservación de energía. Dicho mecanismo es evidente durante la respuesta a un sinfín de enfermedades agudas infecciosas, donde a menudo se repite la misma colección estereotipada de manifestaciones, incluyendo: fiebre, fatiga, somnolencia, dolor músculo-esquelético, anorexia y/o alteraciones del estado de ánimo y/o cognitivas.

Varios factores centrales, periféricos y psicológicos probablemente contribuyen al desarrollo de la fatiga en el síndrome post-COVID-19. Una teoría postula que el daño a nivel de nervio olfatorio aumenta la resistencia al drenaje de líquido cefalorraquídeo a través de la lámina cribosa, causando congestión del sistema glinfático y acumulación de sustancias tóxicas

a nivel del sistema nervioso central. También se ha documentado hipometabolismo a nivel del lóbulo frontal y cerebelo, probablemente mediado por inflamación sistémica y mecanismos inmunes mediados por células. En cuanto a factores periféricos, la infección directa de músculo esquelético, resultando en inflamación y daño a fibras musculares y uniones neuromusculares, puede contribuir a la debilidad y fatiga. Finalmente, factores psicológicos y sociales también se han asociado a fatiga crónica.

## ENFERMEDAD SISTÉMICA DE INTOLERANCIA AL ESFUERZO (ESIE)

Clásicamente, se ha considerado 6 meses como punto de corte para hablar de fatiga crónica, la cual solía dividirse principalmente en casos de fatiga crónica idiopática y el síndrome de fatiga crónica.

Con el paso de los años, este síndrome ha recibido 3 nombres distintos (síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica/enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo), y 9 juegos de criterios diagnósticos (actualizados por última vez en 2015 por la US National Academy of Medicine; **Tabla 25-2**). A pesar de ser una enfermedad que condiciona un grado de morbilidad importante para millones de personas a nivel mundial, varios clínicos aún no la conocen o dudan de su legitimidad. Consecuentemente, se estima que hasta 91% de los pacientes afligidos no han sido diagnosticados.

Varias enfermedades infecciosas (e.g. mononucleosis infecciosa, enfermedad de Lyme, COVID-19) pueden presentar síntomas persistentes (incluyendo fatiga) como secuela.

Aunque la fatiga postviral suele autolimitarse, el riesgo de cronicidad se asocia a factores biológicos, sociales, cognitivos, emocionales y conductuales; además de la gravedad y duración de la infección aguda. Tal es el caso de los cuadros de ESIE, que suelen ser antecedentes por

**Tabla 25-2.** Criterios diagnósticos de la enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo.

El diagnóstico requiere que se cumplan los siguientes 3 síntomas:

- Reducción sustancial en la habilidad para realizar actividades ocupacionales, educativas, sociales, o personales, a niveles preenfermedad, que persiste durante más de 6 meses y se acompaña de fatiga, a menudo profunda, de inicio nuevo, no debido a esfuerzo excesivo y que no mejora con el descanso
- Malestar postesfuerzo
- Sueño no reparador

Y por lo menos una de las siguientes dos manifestaciones:

- Alteración cognitiva
- Intolerancia ortostática

El diagnóstico debe cuestionarse si los síntomas no están presentes por lo menos más de la mitad del tiempo con intensidad moderada, sustancial o grave.

cuadros aparentemente infecciosos en 80% de las ocasiones, aunque en la mayor parte de los casos no se identifique un patógeno específico. Debido a esta relación, se ha empleado con mayor frecuencia el término “síndrome de fatiga postinfeccioso”.

En el caso de los pacientes con manifestaciones del síndrome post-COVID-19, se ha observado que al menos la mitad cumplen criterios para ESIE y se estima que la pandemia duplicará la cantidad de casos de la misma.

La ESIE ocurre 3 veces más en mujeres que en hombres; la edad promedio de inicio son los 33 años y tanto la gente de raza negra como latinos a menudo se ven más frecuentemente y gravemente afectados. La gravedad del cuadro también es altamente variable, fluctuando desde casos donde los pacientes podrán seguir trabajando limitando solo ciertas actividades, hasta casos donde se mantendrán postrados la mayor parte del tiempo.

La ESIE se caracteriza por un curso crónico con remisiones y recaídas, con una probabilidad de recuperación completa del 5%.

El malestar postesfuerzo es probablemente la característica más distintiva de este padecimiento. Tanto en individuos sanos como enfermos, el ejercicio físico suele mejorar la fatiga, sueño, dolor, cognición y ánimo. En pacientes con ESIE, un estresor previamente tolerado (físico, cognitivo, ortostático, emocional, o sensorial) suele exacerbar la sintomatología y

reducir aún más la funcionalidad del individuo. La intensidad y duración de la exacerbación a menudo es desproporcional al estresor (e.g., tener que acostarse durante una hora después de trabajar sentado un par de horas) y, a veces, puede ocurrir horas después de este.

Otros tipos de síntomas también complementan la fisiopatología de esta enfermedad y demuestran que no se trata tan sólo de un ciclo vicioso de desacondicionamiento físico y miedo irracional a la actividad física, como previamente se creía y por lo que lamentablemente se estigmatizaba a estos pacientes.

Síntomas “inmunológicos”, como dolor difuso, odinofagia y ganglios dolorosos se han asociado a niveles aumentados de interleucina 1, interleucina 10, productos de degradación de complemento y mayor estrés oxidativo. También se ha descrito una alteración en la actividad de las células NK (*natural killer*) en estos pacientes.

Las alteraciones del sueño como el insomnio también son comunes e incluso si logran tratarse de manera aparentemente exitosa (logrando una cantidad de sueño adecuada), los pacientes a menudo continúan refiriendo cansancio o malestar al despertar. Esto parece ocurrir debido a una disminución de la actividad parasimpática con respecto a la simpática durante el sueño. Otros datos de disfunción autonómica, como disminución en la variabilidad de la frecuencia cardíaca, también han sido descritos.

Las alteraciones cognitivas más comúnmente reportadas incluyen disminución en la velocidad de procesamiento de información, tiempo de reacción disminuido, memoria de trabajo alterada y dificultad para mantener la atención. La velocidad motora, habilidades verbales y razonamiento global generalmente no se ven afectados. A nivel patológico, se han descrito inflamación cerebral y disminución de materia blanca (y posiblemente gris) en estos pacientes.

Hasta 95% de los pacientes presentarán datos de ortostatismo. El mantener una posición vertical prolongada (de pie o sentado) tenderá a exacerbar ciertos síntomas (mareo, náusea, fatiga, palpitaciones, alteraciones cognitivas) y el sentarse/acostarse a menudo los mejorará. La intolerancia ortostática incluye la hipotensión ortostática, síndrome de taquicardia ortostática postural e hipotensión neuralmente mediada.

## ABORDAJE DIAGNÓSTICO

Aproximadamente 5-10% de las consultas de atención primaria son por fatiga. Se trata de un síntoma que puede tener un diagnóstico diferencial extremadamente amplio y, en ocasiones, potencialmente fatal, por lo que un abordaje racional es crítico. El realizar abordajes paraclínicos exhaustivos rara vez asiste en el diagnóstico, por lo que es esencial entender que el abordaje de fatiga es fundamentalmente clínico, centrándose en realizar un buen interrogatorio y exploración física.

Tanto el diagnóstico de síndrome post-COVID-19 (**Tabla 25-1**) y ESIE (**Tabla 25-2**) son clínicos. Debe recordarse que la fatiga puede formar parte del síndrome post-COVID-19 y que no todo paciente con este cumplirá criterios para ESIE.

A pesar de que el abordaje es principalmente clínico, la US ME/CFS Clinical

Coalition recomienda realizar una batería de estudios básicos para identificar diagnósticos alternativos o comórbidos comunes, potencialmente fatales, o fácilmente tratables en todo paciente con sospecha de ESIE (**Tabla 25-3**). En caso de sospecharse alguna enfermedad posterior a la valoración inicial, se puede considerar solicitar estudios dirigidos adicionales. La **tabla 25-4** incluye varias enfermedades a considerar en el diagnóstico diferencial del paciente con fatiga crónica.

También debe revisarse que los tamizajes adecuados para el paciente se hayan realizado. Estos pueden incluir pruebas para VIH, hepatitis C, cáncer y depresión. Existen ciertas escalas que pueden ayudar a distinguir a la fatiga de otros síntomas o identificar si ciertos padecimientos pueden estar contribuyendo a la misma. Estas incluyen a la Epworth Sleepiness Scale para somnolencia y al Patient Health Questionnaire-9 para depresión. La Chalder Fatigue Scale puede ser útil para cuantificar el grado de fatiga de un paciente.

## MANEJO DE LA FATIGA

Existen aún pocas guías de práctica clínica que aborden el tratamiento del síndrome post-COVID-19 y, específicamente, la fatiga. De estas, cabe mencionar las guías del The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), los Centers for Disease Control and Prevention (CDC), el Royal Australian College of General Practitioners (RACGP) y la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMGP).

En general, estas últimas cuatro organizaciones enfatizan el hecho de que no existe aún evidencia de un tratamiento farmacológico específico para síntomas comunes relacionados al síndrome post-COVID-19, por lo que el tratamiento de estos pacientes debe buscar optimizar su funcionalidad y calidad de vida

**Tabla 25-3.** Abordaje paraclínico de rutina en caso de sospecha de ESIE.

- Biometría hemática
- Glucosa, nitrógeno ureico en sangre, creatinina
- Electrolitos séricos
- Pruebas de función hepática
- Colesterol, triglicéridos, ácido úrico
- Examen general de orina
- Ferritina
- Vitamina B12, 25-OH vitamina D
- Velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva
- Anticuerpos antinucleares, factor reumatoide
- Hormona estimulante de tiroides, tiroxina libre
- Cortisol sérico en AM, \*cortisol salival al despertar/a las 12:00/a las 16:00/al acostarse

\*Se ha observado una curva aplanada de cortisol en los pacientes con ESIE. Dicho hallazgo apoya el diagnóstico, sin embargo, no justifica el iniciar tratamiento con hidrocortisona.

**Tabla 25-4.** Diagnósticos diferenciales a considerar en casos de fatiga crónica.

- Trastornos endócrinos: insuficiencia adrenal, hipercortisolismo, hipertiroidismo, hipotiroidismo, diabetes, hipercalcemia, hipogonadismo.
- Enfermedades infecciosas: infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), enfermedad de Lyme u otras enfermedades transmitidas por garrapatas, hepatitis B o C, tuberculosis, giardiasis, virus del oeste del Nilo, fiebre Q, coccidioidomicosis, sífilis, infección por virus de Epstein-Barr, parvovirus B19.
- Trastornos gastrointestinales: enfermedad celíaca, alergia o intolerancia a alimentos, enfermedad inflamatoria intestinal, sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado, cirrosis.
- Exposición a sustancias tóxicas: trastorno por abuso de sustancias, metales pesados (e.g., plomo, mercurio), moho/micotoxinas, reacciones adversas a medicamentos, enfermedad de la guerra del Golfo.
- Trastornos reumatológicos: lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide, miopatías inflamatorias, polimialgia reumática, fibromialgia.
- Trastornos del sueño: síndrome de sueño insuficiente, insomnio, apnea obstructiva del sueño, narcolepsia, trastorno de movimientos periódicos de extremidades.
- Trastornos cardiovasculares: insuficiencia cardíaca, enfermedad arterial coronaria, hipertensión pulmonar, valvulopatías, arritmias.
- Trastornos respiratorios: asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, tromboembolia pulmonar.
- Trastornos oncológicos: neoplasias.
- Trastornos neurológicos: esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, miastenia gravis, deficiencia de vitamina B12, enfermedad vascular cerebral, trastornos convulsivos, polineuropatía, fuga de líquido cefalorraquídeo, malformación de Chiari, traumatismo craneoencefálico, estenosis espinal, inestabilidad cráneo-cervical.
- Trastornos psiquiátricos: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno depresivo mayor, trastorno bipolar, trastornos de la conducta alimentaria, trastorno de déficit de atención.
- Trastornos hematológicos: anemia, sobrecarga de hierro.
- Misceláneos: obesidad grave (IMC >40 kg/m<sup>2</sup>), osteoartritis, trastornos hidroelectrolíticos, insuficiencia renal, desajuste físico, síndrome de sobreentrenamiento, embarazo.

a través de equipos multidisciplinares de rehabilitación con un abordaje físico y psicológico posterior a descartar condiciones de salud que pongan en riesgo la seguridad del paciente.

En cuanto a recomendaciones de tratamiento para la fatiga post-COVID-19, el

RACGP y la SEMG sugieren optimizar las medidas de higiene del sueño, relajación y nutrición, así como actividad física supervisada por rehabilitación y terapia ocupacional.

Por otra parte, los CDC establecen que emplear estrategias de tratamiento similares a

aquellas utilizadas para la ESIE podrían ser de utilidad en individuos con síndrome post-COVID-19.

## MANEJO DE LA ESIE

Previamente, dos medidas que se recomendaban para el manejo de la ESIE eran la terapia cognitiva conductual y la terapia de ejercicio gradual. Ambos tipos de terapia buscaban aprovechar la teoría anticuada que postulaba que los síntomas de esta enfermedad se perpetuaban por el desacondicionamiento físico, derivado de un miedo irracional y disminución resultante de la actividad física. Sin embargo, en años recientes se ha adquirido más evidencia sobre alteraciones biológicas a nivel de múltiples sistemas que ha contribuido a deshacerse del estigma que a menudo acompañaba a estos pacientes por teorías fisiopatológicas erróneas. Además, los estudios que apoyaban estos dos tipos de terapia han sido ampliamente criticados por su metodología. Tras ajustar los análisis de este tipo de estudios se notó que dicho tipo de terapias no ofrecían mayor beneficio que el placebo. Incluso se notó un potencial daño para la terapia de ejercicio gradual, ya que si se exige un esfuerzo físico mayor al que el paciente es capaz de realizar, probablemente conducirá a una exacerbación de los síntomas (malestar postesfuerzo), lo cual volverá aún más difícil poder continuar con otras actividades.

El validar la experiencia del paciente es fundamental, ya que a menudo llevan años acudiendo con profesionales de la salud que minimizan sus molestias, sintiéndose estigmatizados y/o recibiendo tratamientos para diagnósticos erróneos. El educar al paciente y a sus contactos cercanos acerca de la existencia y naturaleza de este diagnóstico suele ayudar a que puedan entender, explicar, lidiar y buscar apoyo para su enfermedad. Esto es particularmente importante para que el paciente pueda recibir

una atención digna y adecuada en cuanto al aspecto de la discapacidad que puede causar la enfermedad según su gravedad. El involucrar a profesionales de otras ramas como terapia física o terapia ocupacional puede contribuir a que el paciente reciba el apoyo que requiere para maximizar su funcionalidad y calidad de vida. También es importante que pueda recibir la documentación relevante para poder justificar apoyo o acomodación especial en entornos como el trabajo o escuela (e.g., ajuste de horarios, estacionamiento preferencial).

El  *pacing*  (ir a su ritmo) es una técnica personalizada de conservación y manejo de energía utilizada para minimizar la frecuencia, duración y gravedad del malestar postesfuerzo. Considerando la fisiopatología de esta enfermedad, los pacientes deben planear cómo gastar su reserva limitada de energía. Usualmente esto implica reducir su actividad total diaria y evitar la exposición a estímulos que pudieran inducir malestar postesfuerzo. El minimizar la ocurrencia del malestar postesfuerzo es fundamental, ya que puede ayudar a disminuir fatiga, alteraciones cognitivas, alteraciones del sueño y dolor. Pueden utilizarse dispositivos tanto para ahorrar (e.g., sillas de regadera, *scooters* motorizados) o monitorizar (e.g., pedómetros, monitores de frecuencia cardíaca) energía. Llevar un diario también puede ayudarle al paciente a identificar cuándo excede sus límites. Si el paciente empieza a implementar dichas técnicas en su vida de manera efectiva (i.e., sin inducir malestar postesfuerzo), puede considerar agregarse periodos de actividad muy cortos para intentar aumentar su capacidad funcional. Sin embargo, la condición del paciente a menudo es desafiante y el grado de mejoría puede ser pequeño.

Es importante recordar que los estímulos sensoriales también pueden desencadenar el malestar postesfuerzo, por lo que el uso de tapones de oídos y/o lentes oscuros y evitar ambientes perfumados también pueden complementar al manejo.

Para las molestias de intolerancia ortostática puede ser útil aumentar el consumo de líquidos y sal, utilizar medias de compresión y evitar estar sentado o de pie durante tiempos prolongados. Puede considerarse el realizar ejercicio estando sentado, acostado o en el agua si esto le es más fácil al paciente.

Mantener una buena higiene del sueño también es importante, pudiendo complementarse con técnicas de meditación o relajación. El uso de taponos de oídos y/o antifaces también puede ser útil en este contexto. Por último, la fototerapia y/o uso de filtros para luz azul también pueden ser empleados por su influencia en el ritmo circadiano.

El  *pacing*  también puede emplearse para las alteraciones cognitivas (e.g., enfocarse en una tarea a la vez, limitar el tiempo de lectura). El uso de calendarios, recordatorios y/o notas pueden ayudar al paciente con alteraciones de la memoria.

En caso de dolor pueden emplearse medios físicos como calor o frío local. La terapia física, masajes, liberación miofascial, acupuntura, quiropraxia, meditación, relajación y técnicas de neuroretroalimentación también pueden ser útiles.

Algunos pacientes pueden presentar síntomas gastrointestinales, los cuales pueden estar asociados a ciertos alimentos (e.g., café, alcohol, picantes, aspartame, azúcar, lácteos, gluten). Es importante identificar estos estímulos para intentar minimizar la exposición a ellos. Una dieta variada, saludable y baja en alimentos procesados suele ser un buen punto de inicio para la mayoría de los pacientes.

No se ha aprobado el uso de ningún medicamento en específico para el tratamiento de la ESIE, aunque varios medicamentos han sido utilizados para alivio sintomático fuera de indicación (**Tabla 25-5**).

**Tabla 25-5.** Medicamentos utilizados fuera de indicación para alivio sintomático en ESIE.

- Intolerancia ortostática: fludrocortisona, beta bloqueadores, alfa agonistas, piridostigmina, desmopresina, ivabradina.
- Alteraciones del sueño: trazodona, antidepresivos tricíclicos (e.g., amitriptilina, doxepina), mirtazapina, antiepilépticos (e.g., gabapentina, pregabalina), clonazepam, ciclobenzaprina, zolpidem, eszopiclona, tizanidina, suvorexant, topiramato, hidroxicina, alfa bloqueadores (e.g., clonidina, guanfacina, prazosina), difenhidramina.
- Alteraciones cognitivas: metilfenidato, modafinilo, armodafinilo, amantadina.
- Dolor: naltrexona, inhibidores de recaptura de serotonina y norepinefrina (e.g., duloxetine, milnacipran), antiepilépticos (e.g., gabapentina, pregabalina), relajantes musculares (e.g., ciclobenzaprina, tizanidina, baclofeno), marihuana medicinal, antiinflamatorios no esteroideos (e.g., celecoxib, meloxicam), paracetamol, amitriptilina, tramadol.



## CONCLUSIONES

Se espera que una gran cantidad de personas presenten síntomas persistentes posterior a la infección aguda por SARS-CoV-2. La fatiga es el síntoma más común del síndrome post-COVID-19. El abordaje del paciente con fatiga es fundamentalmente clínico, por lo que el uso de estudios paraclínicos debe ser mínimo, limitándose a descartar otras causas de ella. En caso de que la valoración inicial sugiera un diagnóstico diferencial específico, estará justificado solicitar pruebas adicionales dirigidas. Debe mantenerse un alto índice de sospecha para ESIE al abordar un paciente con fatiga crónica. Hasta el momento no se cuentan con medicamentos específicos aprobados para el tratamiento del síndrome post-COVID-19 o la ESIE, por lo que es fundamental familiarizarse con

intervenciones no farmacológicas y coordinar un manejo multidisciplinario apropiado. Continúan surgiendo cada vez más estudios sobre el síndrome post-COVID-19, por lo que será esencial que el profesional de la salud procure actualizarse constantemente.

### LECTURAS RECOMENDADAS

- Bateman L, Bested AC, Bonilla HF, Chheda BV, Chu L, Curtin JM, et al. Myalgia Encephalomyelitis / Chronic Fatigue Syndrome: Essentials of Diagnosis and Management. *Mayo Clin Proc* 2021; 96(11): 2861-2878.
- CDC. Evaluating and Caring for Patients with Post-COVID Conditions: Interim Guidance 2021.
- Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid - mechanisms, risk factors, and management. *BMJ* 2021; 374: n1648.
- Dukes JC, Chakan M, Mills A, Marcaud M. Approach to Fatigue. *Med Clin N Am* 2021; 105: 137-148.
- Garber, T. Assessment and management of post-COVID fatigue. *BMJ* 2021; 25(1): 36-39
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021; 27(4): 601-15.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) and Royal College of General Practitioners (RCGP). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19.
- Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, Bryant AD, Kamholz J. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci.* 2020;10(12).
- US ME/CFS Clinician Coalition. Testing recommendations for suspected ME/CFS. February 20, 2021.
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.

NOTA: Los números con “f” y “t” hacen referencia a las páginas con figuras y tablas.

## A

- Ab humano con reactividad cruzada, 161f
- Adicciones y patología dual en la pandemia, 55
- Afección pancreática, COVID-19 y, 112-113
  - por virus SARS-CoV-2, 113
    - asociada con la generación de, endotelitis, 113
      - fibrosis pancreática, 113
      - microtrombosis, 113
    - síntomas frecuente en, cefalea, 113
      - diarrea, 113
      - disnea, 113
      - fiebre, 113
- Alteraciones en la función suprarrenal, gonadal e hipofisaria, 125-134
  - función adrenal, 126-128
    - disfunción adrenal asociadas a COVID-19, 127-128
      - e insuficiencia adrenal preexistente, 127
      - en etapa aguda e insuficiencia adrenal, 127
      - insuficiencia adrenal, 127
      - y síndrome de Cushing, 128
    - virus SARS-CoV-2 en, 126-127
  - función gonadal, 128-131
    - alteraciones en la función testicular, 128-129
    - efecto sobre la función gonadal en la mujer, 129-130
      - embarazo, 130-131
      - infertilidad, 130
  - función hipofisaria, 131-133
    - enfermedad hipofisaria preexistente, 132
    - en pacientes sin patología preexistente, 132-133
- Animo decaído, 238
- Anorexia, 102
- Anosmia, 19-26
  - como primer síntoma de COVID-19, 22
  - epidemiología, 22-23
    - anosmia como primer síntoma de COVID-19, 22
    - media de recuperación de 9 días, 22
    - metaanálisis publicado en mayo de 2020, con pérdida del gusto y del olfato, 22
    - pérdida del olfato en 85 a 98% por COVID-19, 22
  - exploración de la función olfatoria, 24-25
  - fisiología del olfato, 20
    - flujo de aire orto y retranasal, 20f

- neuroepitelio olfatorio desde la capa mucosa hacia la membrana basal, 20f
- hiposmia-anosmia, 21-22
- mecanismos propuestos para, 23-24
- olfato: origen y definición, 19
  - términos para describir la función y disfunción olfatoria, 19-20t
- origen del Covid-19, 21
  - primera infección humana en mercado de mariscos de Wuhan, 21
  - transmisión de persona a persona, 21
- tratamiento, 25-26
  - apoyo psicológico y nutricional, 25
  - dejar de fumar para disminuir los síntomas del sistema olfatorio, 25
  - farmacológico, 25-26
    - corticoesteroides orales, 26
    - corticosteroides sistémicos y/o intranasales, 25
    - gotas nasales de betametasona, 26
    - plasma rico en plaquetas, 26
    - spray nasal de fluticasona, 26
  - terapia de rehabilitación olfatoria, 25
- virología molecular del Covid-19, 21
  - estructura del SARS-CoV-2, 21f
  - síntomas de sistema nervioso central,
    - alteración del nivel de conciencia, 21
    - alteraciones del olfato, 21
    - cefalea, 21
    - mareo, 21
  - síntomas de sistema nervioso periférico, hipogeusia, 21-22
    - hiposmia, 21-22
  - virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario, 21
- Ansiedad y trastornos afectivos, 53
- Antígeno de superficie microbiano, 161f
- Artralgias, 162f
- Artritis reactiva, 157
  - post-COVID-19, 162-163
- Artropatía, 159-167
  - abordaje diagnóstico, 162-163
    - artritis reactiva post-COVID-19, 162-163
      - investigaciones antes del diagnóstico de, en pacientes sospechosos, 165t
      - información clínica, 165t
      - pruebas de laboratorio e imagen para todos los pacientes, 165t
      - pruebas de laboratorio e imagen para pacientes selectos, 165t
      - reportes de caso relacionada a infección por SARS-COV-2, 164t
  - dolor articular inespecífico síntoma relacionado a síndrome post-COVID, 161-162
  - factores de riesgo, 159-160
    - artritis reactiva posteriores a infección por COVID-19 en sexo masculino, edad 40

- a 70 años, 160
- incremento de la edad, 159
- índice de masa corporal, 159
- predicción de COVID prolongado comparado con COVID en fase aguda, 160, 160f
- investigación futura, 166
- mecanismos fisiopatológicos, 161-162
  - mimetismo molecular potencial por la glucoproteína spike S del coronavirus, 161, 161f
- post-COVID, espectro clínico de la, 160-162, 162t
  - manifestación de, artralgias inespecíficas, 161
    - artritis aguda, 161
  - manifestaciones musculoesqueléticas, dactilitis, 161
    - entesitis, 161
    - tenosinovitis, 161
- prevalencia de síntomas musculoesqueléticos en sobrevivientes a COVID-19 a 3 y 6 meses, 162, 163t
- tratamiento, 163-165
  - artralgias, 163-165
  - estrategias terapéuticas actuales en medidas farmacológicas y no farmacológicas encaminadas a la atenuación o desaparición de los síntomas, 165
- Asma, 116-117
- Atletas, daño miocárdico/miocarditis en, 68-69
- Atrapamiento aéreo, 89t
  
- B**
- Blefaritis, 173t, 174
- Bronquiectasia / bronquiolocistitis, 89t
  
- C**
- Caída de pelo. Véase también Manifestaciones cutáneas y postvacuna
  - entidades relacionadas, alopecia androgenética, 148
  - efluvio telógeno, 148
- Cáncer y COVID-19, largo, estudios, 230-231
  - tipos de, 221
    - colorrectal, 221
    - páncreas, 221
    - próstata, 221
    - pulmón, 221
    - renal, 221
  - una combinación peligrosa, 220-222
- Cardiacos, problemas, 15
- Catarata, 177t
- Cefalea, 29-35
  - abordaje diagnóstico, 32
  - estudios de gabinete, 32

- estudios de imagen cerebral en caso de presentarse “bandera roja”, 32, 33t
- asociada a COVID-19, patrones clínicos de la, 32t
- en infección aguda, 29
  - características clínicas, 30
    - de duración prolongada >24 horas, 30
    - de intensidad moderada o grave, 30
    - de predominio frontal bilateral, 30
    - holocraneana, 30
    - opresiva, 30
    - persistente a lo largo de varios días, 30
  - fisiopatogenia, 29
- epidemiología, 31-32
- evolución clínica, 31
- frecuencia de la, como síntoma agudo, 29-30
- post-COVID-19, definición de, 30
  - fisiopatogenia, 30-31
    - activación autoinmune crónica, 31
    - liberación neurovascular de neurotransmisores e interleucinas, 31
    - persistencia del virus en tejido nervioso/meningovascular, 30-31
    - presencia de daño residual sistémico, 31
  - síndrome neurológico, 30
  - “síndrome COVID-19 post-agudo”, 30
- prolongada, factores de riesgo para, 32
- pronóstico, 34-35
- tratamiento, 32-34
- Células de Kupffer, 117
- Celulitis orbitaria, 173t, 175
- Chalazión, 173t, 174
- Coagulopatía. Véase también Síndrome post-COVID y anticuerpos antifosfolípidos en COVID-19, principales datos de laboratorio de, 186, 186t
  - elevación de, 186t
  - calicreína plasmática, 186t
  - dímeros-D, 186t
  - fibrinógeno, factor VIII, factor vonWillebrand, factor tisular, 186t
  - generación de trombina, 186t
  - PAI-1 and tPA, 186t
  - resistencia a lisis del coágulo, 186t
- Colangitis esclerosante secundaria, 119
- Conjuntivitis, 173t
- Consolidación, 89t
- COVID-19, 7
  - alternativas diagnósticas y terapéuticas en, fenómeno de búsqueda de, 11
  - crónico, 12
  - fenomenología del, 7

- grave, úlceras por presión como secuela de infección por, 148
  - cara anterior de piernas, 148
  - genitales, 148
  - mejillas, 148
  - pabellón auricular, 148
  - reborde costal, 148
  - rodillas, 148
- opinión de la OMS acerca del, enfermedad extremadamente debilitante (febrero de 2021), 10
- palabras finales, 12
- prolongado, reflexiones en torno a las narrativas del, desde las Ciencias Sociales, 5-12
  - síndrome post-COVID o, 10
- servicios del IMSS para pacientes, 10
  - apoyo psicológico, 10
  - capacitaciones para ejercicios en casa, 10
  - terapias físicas, 10
- tratamientos farmacológicos inútiles para, 12
  - azitromicina, 12
  - cloroquina, 12
  - ivermectina, 12
- y afección pancreática, 112-113
- “COVID Persistente, México Comunidad Solidaria”, 10
  - una enfermedad nueva en México, 9

## D

- Dacrioadenitis, 173t, 175
- Daño viral citopático directo, 117
- Debilidad, 238
  - muscular, 157
- Demencia, 54-55
- Deterioro cognitivo, 37-45, 229t
  - evolución de la infección aguda por SARS-CoV-2 y el síndrome de COVID largo, 43, 43f
  - fisiopatología y epidemiología del, 38-40
    - consecuencias negativas secundarias de respuestas inflamatorias sistémicas excesivas, 39
    - neurotropismo y capacidad directa, 38-39
  - impacto del deterioro cognitivo, 40-41
  - manifestaciones neurológicas agudas, 37-38
    - Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, 37
      - valoración de pacientes con infección SARS-CoV-2, 37
        - anosmia, 38
        - cefalea, 38
        - disgeusia, 38
        - eventos neurológicos intrahospitalarios, 38
        - mialgia, 38
  - observaciones al término “niebla mental” y proyecciones a futuro, 42-43

- síndrome de COVID largo y, 41-42
  - síntomas neuropsiquiátricos más frecuentes, 41
    - alteración del sueño, 41
    - ansiedad, 41
    - deterioro cognitivo objetivo, 41
    - estrés postraumático, 41
    - fatiga, 41
  - tratamiento, 43-44
- Deterioro, función operativa, 229t
  - memoria a corto plazo, 229t
- Diabetes mellitus, 117, 128
- Diarrea, 102-103
- Dificultad para concentrarse, 238
- Disfunción, pancreática por apoptosis de células  $\beta$ , 111
  - tiroidea en pacientes infectados por SARS-CoV-2, 237
- Disnea, 65, 70, 238
- Distorsión arquitectural, 89t
- Dolor, abdominal, 102
  - cólico difuso, 103
  - retroorbitario, 173t

## E

- Embarazo, 130-131
- Enfermedad(es), dermatológicas, exacerbación de las, 149-150
  - Graves, 137
    - hepática preexistente, reactivación de la, 119
    - hipofisaria preexistente, 132
    - inflamatoria intestinal, 105
    - psiquiátricas en la pandemia, 52
- Enfisema orbitario, 177t
- Entesitis, 162f
- Enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), receptor de, 117, 237
- Erosiones articulares, 162f
- ESIE. Véase Enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo
- Esquizofrenia, 53
- Esteatohepatitis, en contexto de COVID-19

## F

- Facebook “COVID” Persistente México Comunidad Solidaria, 9
- Facultad de Medicina de la UNAM, 10
- Fatiga, 103, 228, 229t
- Fatiga crónica, 237
  - antecedentes, 237
  - abordaje diagnóstico, 240

- diagnósticos diferenciales, 241t
- enfermedad sistémica de intolerancia al esfuerzo, 238
  - abordaje paraclínico de rutina en caso de sospecha de, 241t
  - critérios diagnósticos, 239t
    - alteración cognitiva, 239t
    - alteraciones del sueño como el insomnio, 239
    - intolerancia ortostática, 239t
    - malestar postesfuerzo, 239t
    - reducción sustancial en la habilidad para realizar, 239t
      - actividades ocupacionales, 239t
      - educativas, 239t
      - sociales, 239t
      - personales, a niveles preenfermedad, 239t
    - sueño no reparador, 239t
    - síntomas “inmunológicos”, 239
      - alteración en la actividad de las células NK (natural killer), 239
      - dolor difuso, 239
      - odinofagia, 239
- manejo de la, 240
  - ESIE, 242
- postviral, 238
  - riesgo de cronicidad asociado a factores, 238
    - biológicos, 238
    - cognitivos, 238
    - conductuales; además, 238
    - emocionales, 238
    - sociales, 238
- síndrome post-COVID-19, 237t
  - factores de riesgo asociados a, de hospitalización, 237
    - edad avanzada ( $\geq 50$  años), 237
    - oxigenoterapia o ventilación mecánica durante la fase aguda, 237
    - presencia de múltiples ( $\geq 3$ ) comorbilidades, 237
    - sexo femenino, 237
  - manifestaciones clínicas, 237
- tipos de molestias por, 238
  - ánimo decaído, 238
  - debilidad, 238
  - dificultad para concentrarse, 238
  - disnea, 238
  - somnolencia, 238
- Fibrilación auricular, 66
- Fibrosis, hepática, 119-120
  - muscular, 157
- Fragilidad ósea, aumento de la, 157

Función gonadal en la mujer, efecto sobre la, 129-130

## H

Hígado, 115-121

- afectación del, durante la hospitalización, 116
  - en edad avanzada, 116
  - y riesgo de disfunción hepática, 116
- fisiopatología, 116-117
- graso no alcohólico, 116
- mecanismos de daño hepático, 117
  - colangitis esclerosante secundaria, 119
  - daño viral citopático directo, 117
  - esteatohepatitis, en contexto de COVID-19
  - fibrosis hepática, 120
  - hipoxia hepatocelular, 117
  - inmunidad innata sistémica y hepática desregulada, 118
  - lesión hepática, inducida por fármacos, 118
    - mediada por enzima convertidora de angiotensina 2, 117
  - metabolismo lipídico, 118
  - reactivación de la enfermedad hepática preexistente, 119

Hipercortisolismo crónico, 128

Hipertensión ocular, 177t

Hipopituitarismo, 125f, 132

Hipoxia hepatocelular, 117

## I

Identidad del sujeto ante su padecer, 9

IMSS, servicios del, para pacientes con COVID-19, 10

- apoyo psicológico, 10

- capacitaciones para ejercicios en casa, 10

- terapias físicas, 10

Infecciones de vías respiratorias altas por, Coxsackie A y B, 136

- Echovirus o virus sincicial respiratorio, 136

Infertilidad, 130

Inflamación pancreática, COVID-19 e, 109-112

Inmunidad innata sistémica y hepática desregulada, 118

Insomnio, 229t

Insuficiencia suprarrenal, 125f, 126, 128, 132t

- primaria debido a hemorragia o infarto suprarrenal, 127

## L

Lesión hepática, inducida por fármacos, 118

- mediada por enzima convertidora de angiotensina 2, 117

Lesiones tipo perniosis (COVID Toes), COVID-19 persistente, 147-148

Ligando humano, 161f

## M

Maculopatía media paracentral aguda, 173t, 174

Malestar posesfuerzo, 228, 229t

Manifestaciones cutáneas y postvacuna, 147-152

caída de pelo, 148

entidades relacionadas, alopecia androgenética, 148

efluvio telógeno, 148

exacerbación de las enfermedades dermatológicas, 149-150

lesiones tipo perniosis (COVID Toes), COVID-19 persistente, 147-148

reacciones postvacunación, 150-151

adversas cutáneas, 150

aumento en la sensibilidad, 150

dolor, 150

eritema, 150

hinchazón, 150

prurito, 150

reacciones de hipersensibilidad por excipientes de la vacuna, 150

en especial al polietilenglicol y polisorbato en, 150

AstraZeneca®, 150

BioNTech Pfizer®, 150

Johnson & Johnson®, 150

Moderna®, 150

adversas cutáneas graves, 150

manifestaciones cutáneas compatibles, 150

con síndrome de Stevens-Johnson, 150

eritema multiforme extenso, 150

necrólisis epidérmica tóxica, 150

síndrome de DRESS, 150

síndrome de Sweet, 150

adversa de la vacuna con los rellenos dérmicos y toxina botulínica, 150

agudización de enfermedades, 151

ampollosas autoinmunes, 150

autoinmunes vasculares, 150

vasculitis, 150

exantemas, 151

lesiones tipo perniosis, 151

reacciones de urticaria, 151

reacciones eccematosas, 151

trombocitopenia trombótica inmune inducida por vacuna, 150-151

síndrome inflamatorio multisistémico (MIS), 148-149

úlceras por presión como secuela de infección por COVID-19 grave, 148

cara anterior de piernas, 148

- genitales, 148
- mejillas, 148
- pabellón auricular, 148
- reborde costal, 148
- rodillas, 148
- Manifestaciones gastrointestinales, 101-107
  - clínicas, 102-104
    - anorexia, 102
    - diarrea, 102-103
    - dolor abdominal, 102
      - cólico difuso, 103
    - fatiga, 103
    - náusea, 102
    - vómito, 102-103
      - pérdida del olfato o del gusto, 103
  - diarrea síntoma común en el brote de SARS en 2003, 101
  - enfermedad inflamatoria intestinal, 105
  - factores de riesgo en presencia de comorbilidades y edad avanzada, 102-103
  - impacto en la microbiota intestinal, 105-106
  - interacción fisiopatológica a nivel gastrointestinal, 102
  - presentación clínica y manifestaciones extrapulmonares, 101-102
  - síndrome post-COVID en el sistema digestivo, 104
  - síntomas de infección respiratoria aguda, disnea, 101
    - fiebre, 101
    - tos seca, 101
- Meningitis y encefalitis, 15-17
  - afectación meningoencefálica, 15-17
  - cefalea crónica y sugerencia de abordaje, 17
    - encefalitis autoinmune, 17
  - daño tisular persistente, 15
  - evidencia recopilada, 17
    - detección de SARSCoV- 2 por PCRtr, 17
    - evaluaciones histológicas e inmunohistoquímicas, 17
      - gliosis reactiva de moderada a severa, 17
  - histopatología, 15
  - síntomas persistentes, 15
    - alteración(es), cognitiva, 15
      - gastrointestinales, 15
      - prolongadas en el gusto y el olfato, 15
    - brain fog a nivel de sistema nervioso central, 15
    - cefalea, 15
    - dolor en articulaciones, 15
    - mialgias, 15
    - problemas cardiacos, 15

- taquicardia, 15
- signos y síntomas asociados a meningitis/encefalitis COVID-19, 18t
  - crisis convulsivas, 18t
  - déficit motor focal, 18t
  - delirio/encefalopatía, 18t
  - fatiga, 18t
  - fiebre, 18t
  - signos meníngeos, 18t
  - tos, 18t
- Meningoencefalitis post-COVID, 17
- Metabolismo lipídico, 118
- Mialgias, 15
- Microbiota intestinal, impacto en la, 105-106
- Miocarditis post-COVID-19, 65-71
  - diagnóstico, 66
    - resonancia magnética, 66-67, 67f
  - manifestaciones clínicas, 65
  - tratamiento, 67-70
    - daño miocárdico/miocarditis en atletas, 68-69
    - dudas que requieren de mayor investigación, 70
    - miocarditis secundaria a vacunas, 69
      - ARNm para COVID-19, 69
      - Vaxzevria de AstraZeneca, 69
    - secuelas a largo plazo y síndrome post-COVID-19, 67-68
- Miocarditis secundaria a vacunas, 69-70
- Miopatía, 153-158
  - efectos biológicos de inflamación sobre el sistema musculoesquelético, 155-156
  - efectos clínicos de infección en sistema musculoesquelético, 153-154
  - impacto de la inflamación sobre sistema musculoesquelético, 157
    - estado proinflamatorio inducido por COVID-19 como causa de, artritis reactiva, 157
    - aumento de la fragilidad ósea, 157
    - debilidad muscular, 157
    - fibrosis muscular, 157
    - tendinopatía, 157
  - rehabilitación, 157-158
  - secuelas musculoesqueléticas en la terapia, 156
- Muerte celular por apoptosis debida al SARS-CoV-2, 197

## N

- Náusea, 102
- Necrosis retiniana aguda, 173t, 174
- Nefropatía por IgA, 143
- Neuritis óptica, 173t, 175
- Neutrófilos, 198-199

**O**

- Obesidad, 116-117
  - y mortalidad por COVID-19, asociación entre, 54
- Oclusión, de la arteria central de la retina neurorretinopatía macular aguda, 173t, 174
  - de vena central de la retina, 173t, 174
- Oftalmología, 171-181
  - cambios en la enseñanza y en la práctica clínica, 178-180
  - detección del virus en estructuras oculares, 172-173
  - manifestaciones oculares, 173-175
    - conocidas COVID-19, 173t
      - neurooftalmológicas, 174-175
      - neuritis óptica, 173t, 175
      - papiloflebitis, 173t, 175
      - parálisis de nervios craneales (VI), 173t, 175
      - ptosis neurogénica, 173t, 175
      - pupila tónica de Adie, 173t, 175
      - síndrome de Miller-Fisher, 173t, 175
    - órbita, 173t, 175
      - celulitis orbitaria, 173t, 175
      - dacrioadenitis, 173t, 175
      - dolor retroorbitario, 173t
    - segmento posterior, 173t, 174
      - maculopatía media paracentral aguda, 173t, 174
      - necrosis retiniana aguda, 173t, 174
      - oclusión de la arteria central de la retina neurorretinopatía macular aguda, 173t, 174
      - oclusión de vena central de la retina, 173t, 174
      - reactivación de coroiditis serpinginosa, 173t
      - vitritis, 173t, 174
    - superficie ocular, 173-174, 173t
      - blefaritis, 173t, 174
      - chalazión, 173t, 174
      - conjuntivitis, 173t
    - pacientes pediátricos, 175
  - la vacuna y sus consecuencias, 175-177
    - reportes de eventos adversos postvacuna, 176t
  - mecanismo de infección a través de los tejidos de la superficie ocular, 172
  - tratamiento de la infección y sus consecuencias en, 177
    - efectos secundarios del, COVID-19, 177t
      - catarata, 177t
      - enfisema orbitario, 177t
      - hipertensión ocular, 177t
- Opacidad en vidrio deslustrado, 89t
- Opresión en el pecho, 228, 229t
- Órganos linfoides, inhibición de la linfopoyesis en cuadros severos por daño directo en, 197

**P****Paciente geriátrico, 207-217**

## cuadro clínico, 211

afectación predominantemente neurovegetativa, 211

alteraciones neurocognitivas, 211

brotes sintomáticos recurrentes con febrícula asociada a fatiga, 211

deterioro cognitivo, 212

sintomatología atribuible a COVID largo, 211, 212f

valoración geriátrica integral, 213

en contexto de un COVID largo, 213, 214f

evaluación de comorbilidades, 214f

evaluación de salud mental y disfunción neurovegetativa, 214f

examen clínico, 213, 214f

exploración por aparatos o sistemas, 214f

pruebas de laboratorio, 214f

pruebas en imagen, 214f

## definiciones, 208-210

patógeno responsable de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), 208

SARS-CoV-2 (coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo), 208

efectos residuales de la infección por, alteraciones cognitivas, 208

condición post-COVID-19 con antecedentes probable o confirmada por, 208

artralgias, 208

depresión, 208

disminución de la calidad de vida, 208

disnea, 208

dolor torácico, 208

fatiga, 208

estado procoagulante inducido por la infección por, 208

envejecimiento como factor de riesgo: el impacto de la edad biológica, 210-211

hipótesis etiopatogénicas, 210

prevalencia, 211

respuesta de salud pública, 213-215

modelos alternativos o paralelos para lograr un envejecimiento saludable, 215

precauciones indispensables para evitar la exposición al contagio, 215

uso de tecnologías digitales para la prestación de servicios y atención, 215

y ahora, ¿qué sigue? 215

**Paciente oncológico, 219-235**

biomarcadores básicos en el COVID largo, 227

cáncer y COVID largo, estudios, 230-231

cáncer y COVID-19: una combinación peligrosa, 220-222

consumo de tabaco factor pronóstico en COVID-19, 221

desafíos en la definición del COVID largo, marcadas diferencias en la literatura, 227

desequilibrio redox vincula el COVID-19 y la encefalomiélitis miálgica/síndrome de fatiga crónica, 223

- efectos clínicos e impacto en la mortalidad, 223
- expresión de ACE2 en cánceres de, cérvix, 221
  - páncreas, 221
  - pulmon, 221
  - riñón, 221
- impacto de la pandemia en la investigación y atención del paciente con cáncer, 234
- impacto en el tratamiento del cáncer, 227
  - manejo de la radioterapia, 227
    - sesiones pequeñas para restringir los riesgos de infección por COVID-19, 227
  - quimioterapia, 228
- impacto mundial en los cuidados del cáncer, 219-220
- infección persistente por SARS-CoV-2 y riesgo de cáncer, 231-232
- lecciones, aprendidas de una pandemia global, 224
  - efectos COVID largo y cáncer crean población de “sobrevivientes duales”, 233
- manifestaciones fenotípicas oncológicas en 21 estudios COVID-19 postagudo<sup>10</sup>, 228, 229t
  - sistema cardiovascular, 228, 229t
    - HPO frecuencia <50%, 228, 229t
    - taquicardia, 228, 229t
  - sistema emocional, 228, 229t
    - fatiga, 228, 229t
    - HPO frecuencia <50%, 228, 229t
    - malestar posesfuerzo, 228, 229t
    - opresión en el pecho, 228, 229t
  - sistema nervioso, 228, 229t
    - deterioro cognitivo, 228, 229t
    - deterioro función operativa, 228, 229t
    - deterioro memoria a corto plazo, 228, 229t
    - disminución capacidad concentración, 228, 229t
    - HPO frecuencia <50%, 228, 229t
    - insomnio, 228, 229t
    - parestesia, 228, 229t
  - sistema respiratorio, 228, 229t
    - disnea, 228, 229t
    - tos discapacitante, 228, 229t
    - HPO frecuencia <50%, 228, 229t
- mecanismos oncogénicos virales: lista creciente, 222
- papel importante de ACE2 en el desarrollo del cáncer, 221
- recuperación de COVID largo: mayor dificultad que la rehabilitación del cáncer, 232
- riesgo de coagulación y riesgo asociado con trombosis, 222
- síndromes post-COVID potenciales y esperados, 233-234
- sistema renina, angiotensina-aldosterona papel crucial en cáncer, 221
- tipos de cáncer y COVID-19, 221
  - colorrectal, 221
  - páncreas, 221

- próstata, 221
- pulmon, 221
- renal, 221
- tratamiento potencial del COVID largo, 232
- Panal de abeja, 89t
- Pancreática, inflamación, COVID-19 e, 109-112
- Pancreatitis, aguda, 109
  - focal, 109
- Papiloflebitis, 173t, 175
- Parálisis de nervios craneales (VI), 173t, 175
- Parestesia, 229t
- Patrón en empedrado, 89t
- Pérdida, de cabello, 113
  - del olfato o del gusto, 103
- Proteína Spike S de SARS-Cov-2, 161f
- Proyecto personal sobre los preceptos socioculturales, 9
- Psiquiatría y salud mental, 47-61
  - adicciones y patología dual en la pandemia, 55
  - afecciones en la salud mental general de la población, 49-52
  - ansiedad y trastornos afectivos, 53
  - asociación entre obesidad y mortalidad por COVID-19, 54
  - demencia, 54-55
  - enfermedades psiquiátricas en la pandemia, 52
  - epidemiología y salud mental, 48-49
  - esquizofrenia, 53
  - modalidades terapéuticas, 56
  - síndrome neuro-COVID, 55-56
  - suicidio, 55
  - trastorno(s), de la conducta alimentaria, 54
    - del neurodesarrollo, 52
    - obsesivo-compulsivo, 53-54
    - una consideración final, 57
- Ptois neurogénica, 173t, 175
- Pupila tónica de Adie, 173t, 175

## R

- Reactivación de coroiditis serpinginosa, 173t
- Rehabilitación, 157-158
- Rehabilitación pulmonar, 73-79
  - educación para el paciente, 78
    - orientación nutricional, 78-79
    - orientación psicológica, 78
  - entrenamiento físico, 77
  - evaluación, de limitaciones funcionales en Long COVID y puntos de corte, 75, 76f

- funcional en, para identificar post-COVID-19, 74
- fisioterapia pulmonar, 77
  - técnicas de conservación de energía, 77-78
  - técnicas de higiene bronquial, 77
  - técnicas de reeducación respiratoria, 77
- prescripción del ejercicio en, 77, 78f
- programa de, 75-76
  - beneficios del, para pacientes con enfermedades crónicas respiratorias, 76
- Renal(es), alteraciones, 141
  - enfermedad(es), crónica, relación entre, e infección por COVID-19, 143
    - glomerulares y tubulares en, 142
    - glomerulopatía membranosa en, 142
    - relacionadas a virus, efectos citopáticos, 141
      - falla multiorgánica, 141
      - inducción de complejos inmunes anormales, 141
      - tropismo renal directo, 141
    - secuelas a largo plazo de la infección por COVID-19 en pacientes con, 143
  - involucro, común en pacientes con infección aguda por SARS-CoV-2, 141
  - terapia de reemplazo, pacientes en, con hemodiálisis o diálisis peritoneal, 142
  - trasplante, 142
    - pacientes por, hospitalizados por infección por COVID-19 y riesgo de morir, 143

## S

- Salud mental, epidemiología y, 48-49
  - afecciones en la, general de la población, 49-52
- Secuelas a largo plazo y síndrome post-COVID-19, 67-68
- Secuelas posteriores del COVID largo en paciente oncológico, 228
  - cefalea, 228
  - disnea, 228
  - fatiga, 228
  - pérdida de cabello, 228
  - trastorno de atención, 228
- Secuelas pulmonares, 81-85
  - afecciones pulmonares, 82
  - en impacto negativo en la funcionalidad y calidad de vida, 83
  - influenciados por diversos factores de riesgo, delirio, 82
    - falla orgánica múltiple, 82
    - infecciones asociadas a la ventilación mecánica, 82
    - intubación prolongada, 82
    - sepsis, 82
  - programa de seguimiento post-COVID-19 implementado en mayo del 2020, 84f
  - “Sentido del padecer”, 7
- Serie blanca, alteraciones en la, 197-199
  - linfocitos, 197-198

- neutrófilos, 198-199
- Signo del halo inverso, 89t
- Síndrome, Cushing, 128, 132
  - Miller-Fisher, 173t, 175
  - neuro-COVID, 55-56
  - post-COVID, 10
    - en el sistema digestivo, 104
- Síndrome post-COVID y anticuerpos antifosfolípidos, 185-193
  - coagulopatía, 186
    - en COVID-19, principales datos de laboratorio, 186, 186t
      - elevación de, 186t
        - calicreína plasmática, 186t
        - dímeros-D, 186t
        - fibrinógeno, factor VIII, factor vonWillebrand, factor tisular, 186t
        - generación de trombina, 186t
        - PAI-1 and tPA, 186t
        - resistencia a lisis del coágulo, 186t
  - COVID-19 y el síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, 187
    - anticuerpos antifosfolípidos, 187-188
    - SAF catastrófico y COVID-19, 188-189
      - activación del complemento, 189
      - daño endotelial, 189
        - liberación de trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis), 189
  - daño endotelial, 189
    - activación del sistema de complemento, 189-190
  - netosis, 190
  - otros autoanticuerpos, 190
  - post-COVID-19, 190-191
  - presencia de microtrombosis en autopsias, 185-186
- Sinovitis, 162f
- Sistema endocrino, en el COVID largo, manifestaciones del, 125, 125f
  - vínculo con, 126
- Sistema nervioso y salud mental. Véase también Nombres específicos
- Somnolencia, 238
- Suicidio, 55

## T

- Tabaco, consumo de, factor pronóstico en COVID-19, 221
- Taquicardia, 15, 228, 229t
- Tendinitis, 162f
- Tendinopatía, 157
- Testicular, alteraciones en la función, 128-129
- Tiroiditis subaguda, 136
  - de Quervain o granulomatosa, 136

- infecciones de vías respiratorias altas por, Coxsackie A y B, 136
  - Echovirus o virus sincicial respiratorio, 136
- síntomas y signos de tirotoxicosis, diaforesis y ansiedad, 136
  - palpitaciones, 136
  - temblor distal, 136
- tratamiento sintomático, antiinflamatorios no esteroideos, 136
  - betabloqueadores, 136
  - rara vez glucocorticoides, 136
- dolorosa en el contexto de COVID-19, 136
- silente no dolorosa, 136
  - antitiroglobulina, 136
  - por infiltración linfocítica de la glándula, 136
  - presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, 136
- Tirotoxicosis, 136
- Tomografía computada de tórax, 87-97
  - en fase aguda, 87-90
    - densitometría pulmonar para cuantificación de, y neumonía por COVID-19, 88, 90f
    - glosario Fleischner de terminología para imagen torácica, 88, 89t
    - infección por COVID-19, 87
    - signos radiológicos y fases de, en vidrio despulido y patrón en “empedrado, 88, 89f
    - sistemas de clasificación en evaluación de, en pacientes con sospecha de neumonía por COVID-19, 88, 88t
  - en fase de recuperación, 90-96
    - evolución de, y signo del “azúcar derretida”, 91, 92f
- Toxicidad retiniana por hidroxiclороquina / cloroquina, 177t
- “Trampas Extracelulares de Neutrófilos” (NETs) o “NETosis”, 198
- Trastorno(s), de la conducta alimentaria, 54
  - del neurodesarrollo, 52
  - del sueño, 113
  - obsesivo-compulsivo, 53-54
- Trastornos hematológicos, 195-203
  - alteraciones, en el metabolismo del hierro y anemia, 195-197
    - en la serie blanca, 197-199
      - linfocitos, 197-198
      - neutrófilos, 198-199
  - plaquetarias y de la coagulación, 199-202
    - alteraciones en la coagulación, 201-202
    - trombocitopenia, 199-201
      - disminución de la producción y acelerado consumo de plaquetas por daño pulmonar, 199
      - infección directa de las células hematopoyéticas en médula ósea, 199
      - inmunitaria secundaria a COVID-19, 201
      - posterior a la infección por SARSCoV-2, persistencia del estado de, 200
      - producción de autoanticuerpos, 200

- tormenta de citocinas e inmunidad celular, 199-200
- Trastornos tiroideos, 135-138
  - autoinmunes, 137
    - infección por SARS-CoV-2 y, 137
      - anemia hemolítica, 137
      - artritis reumatoide, 137
      - esclerosis múltiple, 137
      - lupus eritematoso, 137
      - purpura trombocitopenia, 137
      - síndrome antifosfolípido, 137
      - síndrome de Guillain-Barré, 137
  - síndrome del eutiroideo enfermo, 135-136
    - alteraciones en el sistema tirotrópico, 136
    - mortalidad por, 135
    - prevalencia del, 135
  - tiroiditis subaguda, 136-137
    - en pacientes con COVID-19, 136
    - silente, en contexto de COVID-19, 136-137
      - no dolorosa, antitiroglobulina, 136
        - infiltración linfocítica de la glándula, 136
        - presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea, 136
    - tratamiento sintomático, antiinflamatorios no esteroideos, 136
      - betabloqueadores, 136
      - glucocorticoides, 136
  - secundarios a vacunas, 137-138
- Trombocitopenia, 199-201. Véase también Nombres específicos
  - disminución de la producción y acelerado consumo de plaquetas por daño pulmonar, 199
  - infección directa de las células hematopoyéticas en médula ósea, 199
  - inmunitaria secundaria a COVID-19, 201
  - posterior a la infección por SARSCoV-2, persistencia del estado de, 200
  - producción de autoanticuerpos, 200
  - tormenta de citocinas e inmunidad celular, 199-200

## V

- Vacuna, desarrollo de siete vacunas contra SARS-CoV-2, 137
  - basadas en RNAm (Pfizer y Moderna), 137
  - de vectores adenovirales no replicantes (Oxford-Astra Zeneca, Sputnik, Janssen y Can-Sino), 137
- reacciones de hipersensibilidad por excipientes de la, 150
  - en especial al polietilenglicol y polisorbato en, 150
    - AstraZeneca®, 150
    - BioNTech Pfizer®, 150
    - Johnson & Johnson®, 150
    - Moderna®, 150

Vaxzevria de AstraZeneca, 69  
Vitritis, 173t, 174  
Vómito, 102-103

Halabe • Robledo • Fajardo

# Síndrome post-COVID-19

*Certezas e interrogantes*

Los miembros de la Academia Nacional de Medicina de México, del Instituto Mexicano del Seguro Social y de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, realizaron este texto de los principales síndromes de COVID-19 que han dejado secuelas.

En los dos últimos años y medio hemos vivido con esta enfermedad y hoy debemos estar preparados para enfrentar las secuelas que esto nos ha dejado. Las complicaciones del COVID-19 que se describen en este texto incluyen manifestaciones neuropsiquiátricas, cardiopulmonares, neuromusculares y articulares, entre otras.

Los autores de cada uno de los capítulos fueron seleccionados con base en la experiencia clínica, epidemiológica y social que durante la pandemia experimentaron en el manejo del COVID-19 y, que hoy en día, tratan las secuelas de esta enfermedad, tanto en instituciones de salud, como en el medio privado.

ISBN: 978-607-8546-74-9



Facultad de Medicina

