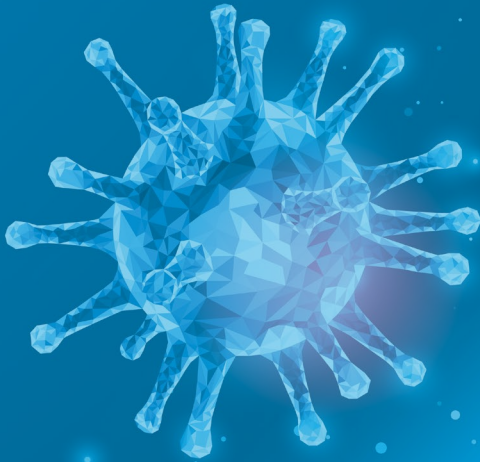


Halabe • Robledo • Fajardo

Síndrome post-COVID-19

Certezas e interrogantes

VOLUMEN 2



Facultad de Medicina



EDITORIAL MEDICA
panamericana

Síndrome post-COVID-19

Certezas e interrogantes

VOLUMEN 2

Síndrome post-COVID-19

Certezas e interrogantes

VOLUMEN 2

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

Título de la obra: Síndrome post-COVID-19. *Certezas e interrogantes. Volumen 2*
© José Halabe Cherem / Zoé Robledo Aburto / Germán Fajardo Dolci

© 2024 Segunda edición
Fecha de edición: 15 de febrero de 2023

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: 978-607-8546-87-9 (tapa rústica)
ISBN: 978-607-8546-88-6 (tapa dura)
ISBN: 978-607-8546-86-2 (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

Expresidente de la Academia Mexicana de Cirugía

JORGE MIGUEL ABDO RODRÍGUEZ

Unidad de Vigilancia Epidemiológica. TECMED Center Tecnológico de Monterrey

ALEJANDRO ALONSO MOLINA

Coordinador de Proyectos de la División de Prevención y Detección de Enfermedades del IMSS

ARTURO ANGULO PÁEZ

Departamento de Medicina Interna. Hospital Ángeles del Carmen Guadalajara, Jal.

MANUEL ANTONIO BAEZA BACAB

Pediatra, especialista en Inmunología Clínica y Alergia

GERARDO BARROSO VILLA

Departamento de Ginecología Centro Médico ABC

LAURA C. BONIFAZ ALFONZO

Coordinación de Investigación en Salud. Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México

VÍCTOR HUGO BORJA ABURTO

Especialista en Salud Pública en la Dirección General del IMSS

AMAYRANI CANO ZARAGOZA

UIM. Enfermedades Endocrino, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

MARTHA KAREN DELGADO VERGARA

Pasante de Medicina, Facultad de Medicina, UNAM

SARAI G. DE LEÓN RODRÍGUEZ

Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

GERMÁN FAJARDO DOLCI

Director Facultad de Medicina, UNAM

CAROLA FAJARDO GALLEGOS

Estudiante de Medicina, Facultad de Medicina La Salle

ALDO FERREIRA HERMOSILLO

UIM. Enfermedades Endocrino, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

DANIEL FLORES PÉREZ

Residente del segundo año de Medicina Interna. Hospital Español

JOSÉ DE JESÚS FLORES RIVERA

Laboratorio de Enfermedades Neurodegenerativas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

JULIÁN A. GAJÓN

Unidad de Investigación Médica en Inmunoquímica, Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda”, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México

JAVIER ANDRÉS GALNARES OLALDE

Clínica de Enfermedades Neuromusculares, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

JOSÉ HALABE CHEREM

Presidente de la Academia Nacional de Medicina de México

LIZ HAMUI SUTTON

División de Estudios de Posgrado, Facultad de Medicina, UNAM

RAFAEL HARARI ANCONA

Departamento de Medicina Interna, Centro Médico ABC

ALBERTO KABLY AMBE

Coordinador del Comité de Residencias Médicas de la Especialidad de Biología de la Reproducción de la Facultad de Medicina, UNAM

JACOBO KERBEL

UIM. Enfermedades Endocrino, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS

YASSHID LEÓN MAYORGA

Departamento de Medicina Interna, Centro Médico ABC

ALBERTO LIFSHITZ GUINZBERG

Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México

ANA ELENA LIMÓN ROJAS

Secretaría Clínica de la Facultad de Medicina de la UNAM

JUAN CARLOS LÓPEZ HERNÁNDEZ

Clínica de Enfermedades Neuromusculares, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

MARÍA FERNANDA LÓPEZ SEPÚLVEDA

Estudiante de Medicina Facultad Mexicana de Medicina, ULSA

HAIKO NELLEN HUMMEL

Internista certificado por el Consejo Mexicano de Medicina Interna

ALEJANDRO E. MACÍAS HERNÁNDEZ

Universidad de Guanajuato, Campus León, Departamento de Medicina y Nutrición, León, Guanajuato, México

ELOY MEDINA RUIZ

Departamento de Medicina Interna. Hospital Ángeles del Carmen Guadalajara, Jal.

IVONNE MEJÍA RODRÍGUEZ

Titular de la División de Prevención y Detección de Enfermedades del IMSS

MOISÉS MERCADO ATRI

UIM. Enfermedades Endocrino, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

JUAN L. MOSQUEDA GÓMEZ

Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Guanajuato, México

RENAN RAMÍREZ CANTO

Jefe de Servicio de Infectología Hospital General de Zona 194 del IMSS

CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA

Unidad Médica de Alta Especialidad Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS

VÍCTOR HUGO RAMÍREZ SANTES

Departamento de Ginecología Centro Médico ABC

JESÚS REYNA FIGUEROA

Director de los Servicios de Salud del Instituto de Salud del Estado de México

MAYELA RODRÍGUEZ VIOLANTE

Laboratorio de Enfermedades Neurodegenerativas. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía

ROMINA ELISABETH SCHAFFER VEGA

Especialista en Ginecología y Obstetricia por el Instituto Nacional de Perinatología

ANA CAROLINA SEPÚLVEDA VILDÓSOLA

Miembro Academia Nacional de Medicina de México
Facultad de Medicina, UNAM

JORGE VALDEZ GARCÍA

Presidente Asociación Mexicana de Escuelas y Facultades de Medicina

EDWIN STEVEN VARGAS CAÑAS

Clínica de Enfermedades Neuromusculares, Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía “Manuel Velasco Suárez”

FACTER ALEJANDRO VÁZQUEZ VIZCAÍNO

Departamento de Ginecología Centro Médico ABC

OLGA LIDIA VERA LASTRA

Jefa del Departamento de Medicina Interna; Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Dr. Antonio Fraga Mouret, Centro Médico Nacional “La Raza”, IMSS

Introducción

Los cambios científicos y tecnológicos en medicina tienen una evolución constante, permanente y deben adaptarse a nuevas realidades. Así es con la pandemia por COVID-19. Actualmente, la realidad nos muestra que lo que sabíamos al inicio de 2020 no era suficiente. Hoy sabemos más sobre métodos diagnósticos, terapia farmacológica y criterios de hospitalización que antes. En medicina, lo aprendido ayer quizá no es válido hoy.

Hace unos meses publicamos y presentamos el libro *Síndrome post-COVID-19. Certezas e interrogantes*. En aquel número el compromiso fue iniciar la discusión sobre los efectos a largo plazo de la pandemia en la salud de las personas.

Lo hicimos desde la ciencia para saber acerca de la pérdida de memoria, el dolor de cabeza, alteraciones en el gusto y olfato, tos, dolor de pecho, dificultad para respirar, dolores articulares y musculares, depresión, ansiedad, problemas de sueño, iteraciones intestinales o erupciones cutáneas.

Con este volumen, el número II, se responde a nuevas interrogantes. Nos hemos dado a la tarea de entender más sobre la vida social, las alteraciones inmunológicas y los pacientes diabéticos en el post-COVID, los cuidadores de pacientes con secuela de COVID, la vasculitis y post-COVID, entre otros temas.

Al igual que como en el número anterior, invitamos a los mejores científicos y expertos en el tema, académicos del Instituto Mexicano del Seguro Social y de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México y de la Academia Nacional de Medicina. Todos los hallazgos aquí encontrados tienen ya una utilidad social. Las tres instituciones que coordinan este libro nos hemos dado a la tarea de informar a la comunidad médica de estos nuevos síndromes relacionados con la infección de dicho virus y creemos que al acechar o detectar tempranamente las secuelas se podrá intervenir más rápido en la rehabilitación.

Estamos conscientes de que esta pandemia está llegando a su final. Sin embargo, debemos continuar aprendiendo más de este virus, sus causas y la mejor manera de hacerle frente.

José Halabe Cherem
Zoé Robledo Aburto
Germán Fajardo Dolci

Prólogo

La pandemia de COVID-19 que inició a finales del 2019 y que aún persiste en este 2023 ha causado cerca de 7 millones de muertes a nivel mundial, pero también ha dejado importantes secuelas en quienes se infectaron y se recuperaron, lo que hoy conocemos como síndrome post-COVID-19 o COVID prolongado. Con más de 674 millones de casos notificados de COVID-19 a nivel mundial, si el 10% desarrolla COVID prolongado, tendremos un grave problema de salud en el futuro.

Hay mucho que conocer sobre este síndrome. 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 han dado a la tarea de estudiar el síndrome e informar al personal de las diferentes ramas del área médica de los efectos secundarios. Hace unos meses se publicó el volumen número I titulado *Síndrome post-COVID-19. Certezas e interrogantes*, en el cual se abordan temas diversos por autoridades con experiencia en el manejo de estos pacientes.

En esta segunda edición se abordan temas importantes, como rabdomiólisis post-COVID-19, neuropatía en el post-COVID-19, disgeusia en el síndrome post-COVID-19, COVID y síndrome post-COVID en personas con VIH, el acompañante del paciente con síndrome post-COVID, impacto en la salud sexual en el post-COVID-19, entre otros.

La enseñanza en la medicina debe ser continua, ya que los cambios científicos y tecnológicos evolucionan con rapidez y lo que ayer sabíamos de muchas enfermedades hoy en día ha cambiado y es seguro que lo vertido en este texto cambiará en un futuro.

De ahí que las tres instituciones que editan este libro estarán pensando con certeza en un futuro próximo en la revisión, actualizando los conceptos que se vierten.

Felicitemos al doctor José Halabe, de la Academia Nacional de Medicina de México, al maestro Zoé Robledo, del Instituto Mexicano del Seguro Social, y a Germán Fajardo, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México, por esta iniciativa que nos pone al día en los conocimientos de esta secuela del COVID-19.

Carlos del Río Chiriboga

Profesor de Medicina, Salud Global y Epidemiología
Universidad de Emory
Secretario Internacional
Academia Nacional de Medicina de los Estados Unidos

Ana Carolina Sepúlveda Vildósola

Facultad de Medicina, UNAM
Miembro de la Academia Nacional de Medicina de México

Índice

Sección 1

El impacto sanitario y social

Capítulo 1. Epidemiología	3
Introducción	3
Características por aparato/sistema	3
Frecuencia de las afecciones post-COVID-19	5
Factores de riesgo para padecer síndrome post-COVID-19	5
Capítulo 2. La educación médica	9
Capítulo 3. El virus que transformó al mundo: un ensayo sobre rupturas, continuidades y cambios sociales	15
Introducción	15
La pandemia, ¿un punto de inflexión en la historia?	15
El vínculo Estado-sociedad	16
Aislados pero relacionados: nuevas modalidades de comunicación social	18
Conclusiones	20
El mundo postpandemia: alcances y limitaciones	20
Capítulo 4. El acompañante del paciente	23
Introducción	23
El acompañante y COVID	22
El acompañante y post-COVID	25
El acompañante como cuidador	26
Acompañamiento personal y virtual	27
Conclusiones	27

Sección 2

Alteraciones inflamatorias e inmunológicas

Capítulo 5. Alteraciones inmunológicas	31
Panorama general de la inmunidad post-COVID-19	31
Inmunidad post-COVID-19 en individuos infectados	32
Efectos adversos post-COVID-19	35

Inmunidad contra SARS-CoV-2 en individuos vacunados	39
Conclusiones	41
Capítulo 6. Vasculitis	45
Vasculitis sistémicas: introducción	45
Vasculitis asociadas a COVID-19	46
Vasculitis asociadas a ANCA y COVID-19	47
Vasculitis leucocitoclástica y COVID-19	50
Síndrome de Kawasaki-Like y COVID-19	50
Síndrome de Susac y COVID-19	51
Vasculitis IgA y COVID-19	51
Diagnóstico y tratamiento de vasculitis y COVID-19	51
Tratamiento	52
Conclusiones	52
Capítulo 7. COVID y síndrome post-COVID en personas con VIH	55
Generalidades	55
¿Cómo se manifiesta el COVID-19 y el SPC en personas con VIH?	56
¿Cómo se previene y se trata el COVID-19 y el SPC en personas con VIH?	56
¿Cuál es la causa del SPC en personas con VIH?	57
¿Protegen las vacunas contra COVID y SPC a personas con VIH?	58
¿Qué tan común es el SPC en personas con VIH?	58
¿Cuál es el manejo del SPC que se perpetúa en personas con VIH?	58
¿Cuál es el pronóstico de COVID y SPC en personas con VIH?	59
Conclusiones	59

Sección 3

Alteraciones sobre la salud sexual y reproductiva

Capítulo 8. Impacto en la salud sexual	63
Introducción	63
Comportamiento sexual	64
Consumo de pornografía y actividades sexuales	65
Comportamiento sexual de alto riesgo	65
Función sexual	66
Satisfacción sexual	66
Salud mental y bienestar sexual	66
Conclusiones	67

Capítulo 9. Alteraciones menstruales	
Introducción	69
Ciclo menstrual femenino y alteraciones	69
COVID-19 y su impacto en el ciclo menstrual	70
Vacunación contra COVID-19 y su impacto en el ciclo menstrual	73
Conclusiones	74

Capítulo 10. COVID-19 y embarazo	77
Introducción	77
Fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2	78
Infección por SARS-CoV-2 y síndrome similar a la preeclampsia	79
Hipertensión inducida por COVID-19	80
Fisiopatología de la preeclampsia	80
Factores antiangiogénicos	81
Desenlaces perinatales	82
Vacunación y COVID-19	83

Sección 4

Otras alteraciones post-COVID

Capítulo 11. Diabetes	89
Introducción	89
Diagnóstico y clasificación actual de la diabetes <i>mellitus</i>	89
Infecciones e hiperglucemias	90
Fisiopatología de la asociación diabetes y COVID-19	91
Severidad y desenlaces de pacientes con diabetes y COVID-19	91
El manejo médico como factor para la hiperglucemia	92
Diabetes de novo y COVID-19	96
Manejo de la diabetes en el contexto del COVID-19	95
Conclusiones	96

Capítulo 12. Neuropatía	97
Introducción	97
Neuropatía de fibra pequeña	98
Síndrome de Guillain-Barré	98
Polineuropatía sensitivo-motora axonal post-COVID-19	99
Neuropatía del paciente crítico con COVID-19	99
Disautonomías asociadas	100
Tratamiento y pronóstico	100

Capítulo 13. Alopecia	103
Introducción	103

Epidemiología	103
Fisiopatología	104
Características clínicas	105
Pronóstico	108
Tratamiento	109
Alopecia areata	110
Conclusiones	111
Capítulo 14. Disgeusia	113
Introducción	113
Conclusiones	117
Capítulo 15. Rabdomiólisis	119
Introducción	119
Rabdomiólisis, características clínicas y fisiopatología	119
Cuadro clínico y diagnóstico	121
Rabdomiólisis y COVID-19	122
Rabdomiólisis post-COVID-19	123
Prevención y tratamiento de la rabdomiólisis	124
Conclusiones	124
Capítulo 16. Diabetes insípida y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en la infección por SARS-CoV-2	127
Introducción	127
Diabetes insípida	127
Síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética	129
Sección 5	
Síndrome post-COVID-19 en pediatría	
Capítulo 17 . COVID prolongado	135
Introducción	135
Epidemiología	135
Manifestaciones clínicas	136
Diagnóstico	137
Conclusiones	137
Capítulo 18. Síndrome multisistémico inflamatorio post-COVID	139
Introducción	139
Epidemiología	139

Factores de riesgo	139
Pronóstico	139
Síndrome inflamatorio multisistémico	140
Conclusiones	147

Índice analítico	151
-------------------------	------------

Sección 1

El impacto sanitario y social

1. **EPIDEMIOLOGÍA**
2. **LA EDUCACIÓN MÉDICA**
3. **EL VIRUS QUE TRANSFORMÓ AL MUNDO: UN ENSAYO
SOBRE RUPTURAS, CONTINUIDADES Y CAMBIOS SOCIALES**
4. **EL ACOMPAÑANTE DEL PACIENTE**

Epidemiología

Víctor Hugo Borja Aburto, Ivonne Mejía Rodríguez, Alejandro Alonso Molina



INTRODUCCIÓN

La enfermedad causada por el SARS-CoV-2 es respiratoria, generalmente moderada en personas jóvenes, pero severa en individuos mayores. Para la mayoría de los pacientes, la recuperación es completa antes de los 21 días después de la infección y, aunque la mayoría de los infectados sobreviven, se tiene una tasa de letalidad aproximada de 1.3%. Adicionalmente, una proporción de personas se encuentran en riesgo de tener secuelas a largo plazo, conocidas como afecciones posteriores al COVID-19 o afecciones persistentes al COVID-19, también llamadas COVID-19 persistente, COVID-19 de larga duración, COVID-19 postagudo, efectos a largo plazo del COVID-19, COVID-19 crónico o síndrome post-COVID-19.

Las afecciones post-COVID-19 pueden ser una variedad de nuevos problemas de salud y recaídas o afecciones crónicas que sufren las personas después de infectarse. Como la mayoría de las personas que desarrollaron este virus mejoran en unos días o hasta cuatro semanas, las afecciones retardadas posteriores inicialmente se clasificaron como aquellas que aparecen o continúan al menos cuatro semanas. Sin embargo, ha habido acuerdo en que los síntomas presentes entre las cuatro y las 12 semanas se consideran parte de la sintomatología del cuadro inicial de la infección; así que la definición más reciente considera al síndrome post-COVID-19 después de las 12 semanas. Este síndrome puede afectar a cualquier persona que se contagió, incluyendo a los asintomáticos. La mayoría de las personas con afecciones post-COVID-19 tienen PCR negativa, lo que indica recuperación microbiológica y además muestran recuperación radiológica y bioquímica.

En octubre del 2021, la Organización Mundial de la Salud (OMS) propuso una definición: “La afección post-COVID-19 tiene lugar en personas con antecedentes de infección presunta o confirmada por el SARS-CoV-2, por lo general tres meses después de contraer el COVID-19 con la manifestación de síntomas que, como mínimo, duran dos meses y no se pueden explicar por un diagnóstico alternativo. Los síntomas más comunes incluyen fatiga, dificultad respiratoria y disfunción cognitiva, pero también hay otros, y generalmente afectan el funcionamiento cotidiano. Los síntomas pueden ser de nueva aparición, tras un periodo de recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19, o persistir desde la enfermedad inicial. También pueden fluctuar o, con el tiempo, ser recurrentes.”¹ De la misma manera, actualmente existe un código de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) que corresponde a la condición post-COVID-19, la U09.9.²

CARACTERÍSTICAS POR APARATO/ SISTEMA

La infección por SARS-CoV-2 puede causar lesión en tejidos y órganos, así como favorecer la aparición de un síndrome posterior. Este

último puede involucrar diferentes disfunciones inmunológicas, como la activación de células de inmunidad innata, la falta de células B y T vírgenes, así como la sobreexposición de moléculas de interferón.³

Se han reportado diferentes grupos para el síndrome post-COVID-19, el cual incluye aquellos pacientes con daño orgánico posterior a egresar de la Unidad de Cuidados Intensivos, aquellos con enfermedad no severa, pero que mantienen síntomas crónicos como dolor, fatiga, debilidad y síntomas neurológicos, como la niebla mental, que afectan la actividad diaria.

El COVID-19 genera fallas en la regulación en diferentes aparatos y sistemas, causando que aproximadamente hasta 68% de los pacientes graves que lo tuvieron, presenten síntomas post-COVID-19.⁴ Las características por aparato y sistema de este síndrome en pacientes que tuvieron enfermedad grave son:

Aparato respiratorio

Después de seis meses de haber padecido la enfermedad, pueden presentar síntomas como disnea (23-50% de los casos), tos (15%) y fibrosis pulmonar en algún grado.^{5,6} Lo anterior genera una alteración en la función respiratoria normal del organismo que puede llegar a la necesidad de uso de oxígeno para mantener los niveles normales en sangre.

Aparato cardiovascular

El aparato cardiovascular se ve afectado debido a una miocarditis (15%) y/o pericarditis mediada inmunológicamente secundaria a la afección del receptor ACE2, lo que se refleja clínicamente como disnea, fatiga, arritmias, palpitaciones (9-11%), dolor torácico (20%), taquicardia, entre otras.^{5,6}

Sistema hematológico

Se puede generar un estado de hipercoagulabilidad;⁴ sin embargo, menos del 5% de los pacientes con síndrome post-COVID-19 han presentado un evento tromboembólico de relevancia, que presente alguna repercusión clínica o que genere alguna alteración.

Sistema renal

Dentro de este sistema, se ha observado la presencia de disminución en la filtración glomerular estimada (35%).⁵

Aparato gastrointestinal

En el aparato gastrointestinal se puede presentar una alteración en el microbiota intestinal, como el aumento de microorganismos oportunistas y el decremento de microorganismos benéficos,⁵ lo cual, a mediano y largo plazos, puede generar deficiencias nutricionales, así como sintomatología gastrointestinal, como diarreas.

Sistema endocrino

Se han reportado pacientes con desmineralización ósea, debut o descontrol de diabetes *mellitus*, así como tiroiditis subaguda.⁵

Sistema musculoesquelético y piel

Las personas con ansiedad y depresión preexistente, es decir, antes de presentar COVID-19, tienen un mayor riesgo de presentar fatiga como parte del síndrome post-COVID-19.³ De igual manera, se han encontrado síntomas como debilidad general y fatiga sin importar los antecedentes que presenten las personas.^{7,8}

Sistema Nervioso Central

Se ha encontrado que pacientes que padecieron COVID-19 presentan alteraciones en el sistema nervioso central, como anosmia, dolores de cabeza y vértigo.⁹ La presencia de cefalea está en 8-15% de los casos con síndrome post-COVID-19 y en aproximadamente 50% de los pacientes durante la hospitalización.¹⁰

Bienestar, salud emocional y psicológica

Fatiga (35-65%), mialgias, ansiedad, depresión (30-40%), TEPT (30%), alteraciones

del sueño se han reportado en 30-40% de los pacientes que en algún momento enfermaron con COVID-19 grave,⁵ además, aproximadamente una quinta parte (20%) de estos presentaron deterioro cognitivo.¹¹

Complicaciones inflamatorias, autoinmunes y reumatológicas

Se han reportado secuelas a nivel sistémico, como pueden ser disfunción o daño endotelial, autoinmunidad, hiperinflamación y disfunción del sistema nervioso autónomo.¹¹

FRECUENCIA DE LAS AFECCIONES POST-COVID-19

En la literatura médica se han reportado prevalencias muy variadas de las afecciones post-COVID-19, sobre todo porque durante los primeros dos años de la pandemia no había una definición adecuada del periodo en el que debiera considerarse entre el inicio de la infección y la persistencia o aparición de los síntomas. Estas frecuencias son también diferentes entre los pacientes ambulatorios y aquellos que, por haber presentado enfermedad grave, fueron hospitalizados. De esta manera, en 2021 se reportó la persistencia de al menos un síntoma después de 60 días en 73% de los pacientes hospitalizados.¹² Con la nueva definición de la OMS, estas frecuencias no serían consideradas como afección post-COVID-19, pues para la OMS solo se considerarían aquellos con persistencia de síntomas tres meses después de la infección.

Algunos metaanálisis de los estudios de seguimiento, por al menos un año, de las primeras cohortes reportaron prevalencias de 28% de fatiga, 18% de disnea, 26% de artromialgia, 23% de depresión, 22% de ansiedad y 19% de pérdida de memoria, después de los 12 meses de seguimiento.¹³ Sin embargo, las prevalencias dependen de la población estudiada y si se incluyen solo personas hospitalizadas.

La prevalencia de síntomas relacionados con el COVID-19 no significa necesariamente que pueden ser consecuencia de la infección, pues a pesar de no haber tenido COVID-19 o antes de la infección, algunas personas tienen estos síntomas generales, como fatiga u otros problemas crónicos. Uno de los estudios más recientes, que tomó en cuenta la sintomatología presente previa, tanto de los pacientes evaluados a través del tiempo y de controles negativos, reportó prevalencias atribuibles más bajas de lo informado anteriormente. Ballering *et al.*, 2022,¹⁴ reportó que la proporción de participantes que tuvieron al menos uno de los síntomas o la exacerbación de alguno de ellos al menos a nivel moderado fue de 21.4% en los pacientes que tuvieron COVID-19, *versus* 8.7% en los controles negativos. De esta manera, la sintomatología atribuible a COVID-19 sería la resta de estas dos cifras, es decir, de 12.7%.

Otro estudio reciente del grupo de la Carga Global de la Enfermedad del COVID de larga duración, del Instituto de Métricas en Salud,¹⁵ que definió el síndrome post-COVID como la presencia de al menos uno de los tres grupos de síntomas (fatiga persistente con dolor del cuerpo, problemas cognitivos o problemas respiratorios), reportó cifras semejantes que pueden resumirse en la siguiente [tabla 1-1](#).

FACTORES DE RIESGO PARA PADECER SÍNDROME POST-COVID-19

En epidemiología, cuando se aborda un padecimiento en particular, un factor de riesgo es una característica o condición de una persona que le confiere una mayor probabilidad de padecer una enfermedad. Hay factores de riesgo inherentes a la persona, como son el sexo o la herencia, y hay otros que dependen de la actitud o comportamiento de las personas y que uno mismo adopta, como son los estilos de vida.¹⁷

Tabla 1-1. Proporción global de individuos con al menos uno de los tres grupos de síntomas de síndrome post-COVID-19

	Proporción de sobrevivientes con síndrome post-COVID-19 con al menos uno de los grupos de síntomas, porcentaje (IC _{95%})	
	Tres meses después del inicio de síntomas	12 meses después del inicio de síntomas
Todos los individuos	6.2 (2.4-13.3)	0.9 (0.3-2.0)
Ambos sexos menores de 20 años	2.8 (0.9-7.0)	0.3 (0.1-0.8)
Mujeres mayores de 20 años	10.6 (4.3-22.2)	1.7 (0.7-3.6)
Hombres mayores de 20 años	5.4 (2.2-11.7)	0.8 (0.3-1.8)
Hospitalizados		
Hospitalizados en salas generales	27.5 (12.1-47.8)	11.1 (4.7-19.7)
Hospitalizadas en salas de terapia intensiva	43.1 (22.6-65.2)	20.5 (9.8-32.9)
No hospitalizados	5.7 (1.9-13.1)	0.7 (0.2-1.5)

Tomado de: Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA*. 2022;328(16):1604–1615. doi:10.1001/jama.2022.18931 Estas proporciones son parecidas a las reportadas por Thompson *et al.*¹⁶ en un metaanálisis de 10 estudios longitudinales en el Reino Unido. La proporción de casos de COVID-19 que reportaron cualquier síntoma después de 12 semanas fue de 7.8 a 17%.

Algunos reportes iniciales encontraron que hasta 60% de los pacientes que padecieron COVID-19 presentan síntomas al menos tres meses después de haber estado contagiados.¹⁸ Se ha encontrado que los pacientes que presentan síndrome post-COVID-19 tienen factores de riesgo para el desarrollo de este síndrome, que son situaciones físicas, fisiológicas o patológicas con las que cuenta una persona antes de iniciar con la enfermedad o el padecimiento en cuestión que favorecen su aparición o desarrollo.

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de síndrome post-COVID son: sexo femenino, hospitalización prolongada durante la enfermedad, presencia previa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibromialgia, ansiedad, depresión, tabaquismo, entre otros.¹⁸⁻²⁰

Existe una diferencia en la evolución de los síntomas ya dentro del síndrome post-COVID-19 según algunas características, como lo

son el sexo y la edad avanzada, asma previa, hospitalización durante COVID-19, la presencia de más de cinco síntomas durante la enfermedad por COVID-19, obesidad, hipotiroidismo.²¹

De igual forma, existen características sociodemográficas y estilos de vida asociadas con la presencia de síndrome post-COVID-19, como son etnicidad y el estatus socioeconómico.¹⁹ Se encontró que la presencia de fatiga, disnea, cefalea, mialgias y anosmia, como parte del cuadro clínico de la enfermedad, están asociados.²¹

Las enfermedades o condiciones como diabetes, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, tumores malignos, receptores de órganos, enfermedad hepática crónica son condiciones que aumentan el riesgo de COVID-19 grave, sin embargo, aún no es clara su participación como factores de riesgo para presentar síndrome post-COVID-19.

REFERENCIAS

- Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis* 2022; 22:e102-7.
- WHO Emergency use ICD codes for COVID-19 disease outbreak.
- Kostev K, Smith L, Koyanagi A, Konrad M, Jacob L. Post-COVID-19 conditions in children and adolescents diagnosed with COVID-19. *Pediatr Res.* 2022;(February):1-6.
- Almas T, Malik J, Alsubai AK, Jawad Zaidi SM, Iqbal R, Khan K, et al. Post-acute COVID-19 syndrome and its prolonged effects: An updated systematic review. *Ann Med Surg* [Internet]. 2022;(April):103995.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(4):601-15.
- Chippa V, Aleem A, Anjum F. Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. *StatPearls* [Internet]. 2021;1-12.
- Zolotovskaya IA, Shatskaya PR, Davydkin IL, O.A S. Síndrome asténico en pacientes con COVID-19. *Rev Neurol y Psiquiatr*. 2021;121(4):25-30.
- Abdel-Gawad M, Zaghoul MS, Abd-elsalam S, Hassem M, Lashen SA, Mahros AM, et al. Post-COVID-19 Syndrome Clinical Manifestations: A Systematic Review. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem.* 2022;21(2):146-51.
- Chakraborty T, Jamal RF, Battineni G, Teja KV, Marto CM, Spagnuolo G. A review of prolonged post-covid-19 symptoms and their implications on dental management. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(10):1-14.
- Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol.* 2021;28(11):3820-5.
- Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2022;101(January):93-135.
- Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e2111417. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11417
- Han Q, Zheng B, Daines L, Sheikh A. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens* 2022, 11, 269. <https://doi.org/10.3390/pathogens11020269>
- Ballerling AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC, Rosmalen JGM; Lifelines Corona Research Initiative. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study. *Lancet.* 2022 Aug 6;400(10350):452-461. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01214-4. PMID: 35934007; PMCID: PMC9352274.
- Global Burden of Disease Long COVID Collaborators. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021. *JAMA.* 2022;328(16):1604-1615. doi:10.1001/jama.2022.1893.
- Thompson, E.J., Williams, D.M., Walker, A.J. et al. Long COVID burden and risk factors in 10 UK longitudinal studies and electronic health records. *Nat Commun* 13, 3528 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41467-022-30836-0>
- Bonita R, Beaglehole, Robert Kjellström T. Basic epidemiology. 2nd ed. World Health Organization. Geneva: World Health Organization; 2006.
- Asadi-Pooya AA, Akbari A, Emami A, Lotfi M, Rostamihosseinkhani M, Nemati H, et al. Risk factors associated with long covid syndrome: A retrospective study. *Iran J Med Sci.* 2021;46(6):428-36.
- Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, Myles P, Williams T, Gokhale KM, et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults. *Nat Med.* 2022;28(8):1706-14.
- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2021;53(10):737-54.
- Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review 2 Running Title: Post COVID-19 Condition Meta-Analysis 3 4. *J Infect Dis* [Internet]. 2022;(jiacl36):1-32.

La educación médica

Germán Fajardo Dolci, Jorge Valdez García, María Fernanda López Sepúlveda

En los años prepandemia, los educadores en ciencias de la salud, medicina en particular, estábamos viviendo tiempos de análisis y discusión sobre la educación basada en competencias, enseñanza interprofesional, trabajo en equipo, responsabilidad social de escuelas y facultades, diferentes innovaciones pedagógicas y cómo esto influenciaba el diseño curricular, las metodologías de enseñanza y el rol de los docentes. El inicio de la década nos tomó en el tiempo en que las escuelas y facultades de medicina incorporan un abordaje temprano del campo de práctica y aumentan la proporción de aprendizaje en escenarios clínicos y de simulación. Nunca imaginamos en los futuros posibles un escenario como el que hemos vivido. La pandemia fue una situación que nos tomó por sorpresa, nadie la imaginó y menos sus repercusiones para la salud y, por supuesto, para la educación médica. Todo cambió durante este periodo en el que, sin duda, el mundo no volverá a ser el mismo.

De manera natural, el distanciamiento social hizo que no pudiéramos llevar a cabo las actividades cotidianas en laboratorios, clases, bibliotecas, centros de salud y hospitales. En otras circunstancias, los estudiantes de medicina siempre estuvieron en la primera línea de batalla, al ser esto tan infeccioso no puede ser el caso, ni de clases en centros hospitalarios, ni de atención médica; sin lugar a duda, esta experiencia modificará para siempre nuestra vida y la educación médica.

Este escenario sanitario planteó nuevas realidades que, de alguna manera u otra, modificaron los supuestos sobre los que operaban las instituciones para la formación de profesionales de salud. Toda crisis es también una

oportunidad para entender la capacidad de respuesta de individuos, grupos y organizaciones a una situación imprevista. Es posible tomarla como una ocasión para ser creativos y ofrecer soluciones.

El escenario de la pandemia se mostró como una amenaza a la salud pública y de nuestros seres queridos. Su descripción incluye palabras como incertidumbre, pérdidas humanas, ansiedad y frustración, por mencionar algunas. En ese mismo escenario de contingencia se desarrolló el aprendizaje de la educación remota de emergencia, el trabajo colaborativo institucional, el diseño y desarrollo de recursos digitales para estudiantes de pre y postgrado, académicos, profesionales y material informativo para el público en general.

La formación médica obedece a un proceso organizado con base en un plan de estudios. Para su desarrollo, se usan escenarios educativos, como aulas, laboratorios, campos clínicos y centros de simulación. Durante estos años, los académicos de las facultades y escuelas de medicina mostraron su compromiso docente, así como su flexibilidad personal y profesional para transitar en muy poco tiempo a la educación en línea, sin el apoyo de disecciones en cadáveres, prácticas con animales ni prácticas en modelos y simuladores. La ciencia se puede aprender en el aula, laboratorio y básicamente en los libros y artículos, no así el arte de la medicina, que se enseña y aprende a un lado de la cama del paciente.

La información, quedó claro, se puede transmitir a distancia con las diferentes plataformas existentes; sin embargo, la formación del estudiante de medicina debe ser presencial y más aún en transformación.

En un inicio no sabíamos cuánto iba a durar la pandemia y, por tal motivo, pensamos que serían soluciones que podrían extenderse unas pocas semanas. Pero la historia fue diferente y las escuelas y facultades tuvimos que dar respuesta a varias situaciones para las cuales no necesariamente estábamos preparadas.

Desde la Asociación Mexicana de Facultades y Escuelas de Medicina (AMFEM) se propuso un modelo de directrices como plan de acción ante la expansión del COVID-19. En primer lugar, se debe privilegiar la protección y seguridad de la comunidad educativa, a través de la disminución o suspensión de actividades no prioritarias, con el propósito de capacitarlos adecuadamente para poder enfrentar la contingencia. En segundo lugar, la continuidad académica con educación a distancia, la cual se logra en diversas etapas que van desde la preparación, el diseño, la implementación y evaluación con un uso intensivo de tecnología, recursos digitales y simulación con escenarios virtuales. Un tercer componente es el de comunicación y acompañamiento emocional de la comunidad académica para atenuar la ansiedad, incertidumbre y soledad de quienes conforman la universidad: estudiantes, profesores, padres de familia y personal de apoyo. Por último, se especifica la respuesta y responsabilidad social que las instituciones para la formación de profesionales de la salud pueden contribuir para la educación, prevención y apoyo a las personas impactadas por la situación de pandemia, permitiendo el desarrollo de competencias.

La primera directriz fue que los alumnos pudieran seguir tomando clase, en este caso a distancia y, si bien las plataformas y tecnologías rápidamente fueron incorporadas a los procesos de enseñanza-aprendizaje, las condiciones para los profesores y alumnos no necesariamente eran las óptimas, en especial para estos últimos, quienes no en todos los casos contaban con la conexión y el equipo necesarios para aprender a distancia. Se contó con

diversos apoyos pedagógicos y tecnológicos innovadores para los alumnos, con el fin de facilitarles la autoevaluación, el autoestudio y repaso, como “Inicia tus clases en línea”, en donde se encuentran herramientas, estrategias y recursos digitales que tienen el propósito de orientar la trascendente tarea que, como estudiantes, tienen para el logro de sus aprendizajes y formación académica. El objetivo principal fue ofrecer un apoyo adicional a los recursos educativos que cada institución académica creó y organizó para este fin. Además, se incorporaron las herramientas digitales orientadas para su uso como estudiantes en las sesiones síncronas y asíncronas.

La segunda directriz fue la formación y capacitación docente para enseñar en estas plataformas. Sin lugar a duda, representó un reto enorme que requirió el compromiso de las y los profesores para poder salir adelante. Algunas de las acciones son “Introducción a la docencia en línea”, “Clases en vivo”, “Aulas virtuales”, “El ABC de la enseñanza a distancia”, “Planeación didáctica en Moodle y Classroom” y “Estrategias didácticas en ciencias de la salud”, entre muchas otras. Como un esfuerzo institucional, los programas de desarrollo docente se han actualizado para abordar los nuevos requisitos. La autoevaluación de los educadores sobre habilidades digitales permitirá a los líderes institucionales adaptar los programas de capacitación y designar equipos de personal para apoyar a los educadores una vez que se reiniciarán las clases.

Todas estas acciones y las que se enumeran más adelante requirieron el apoyo administrativo y logístico de diferentes niveles de funcionarios universitarios, que incluyen la adquisición o aumento de las diferentes plataformas educativas y de conexión además de continuar los procesos académico-administrativos de servicio a alumnos y profesores a distancia.

Desde hace varios años los accesos a las bibliotecas, plataformas y recursos digitales de

información científica pueden ser a distancia, sin embargo, no todo el mundo estaba 100% familiarizado y tampoco se contaba con el número de accesos suficientes para todos al mismo tiempo y a distancia. Era muy importante estar actualizado sobre COVID-19, pero también era muy importante tener acceso a libros de texto de las diferentes asignaturas.

En este contexto histórico, la formación en temas de salud se apoya en la educación en línea o a distancia que, si bien se ha utilizado por varias décadas, continúa el temor de diversos miembros de la comunidad académica sobre la pertinencia de su efectividad como recurso para la enseñanza. Aunque ofrece flexibilidad y autodirección para el participante, algunos formatos indican que el nivel de apego puede ser limitado.

La tecnología educativa tiene un impacto considerable en cómo el estudiante participa de la vivencia estudiantil, facilita el acceso a la información y propicia la colaboración. La incorporación de estas, a fin de obtener continuidad operativa, puede hacerse de forma incremental de acuerdo con la preparación de la organización. Esta transición debe privilegiar el aseguramiento de la calidad académica, independientemente del formato de entrega.

De gran trascendencia fue también la capacitación a los médicos internos y pasantes en medidas de protección personal con el equipo adecuado, quienes estaban en servicio, pero no contaban con el adiestramiento para seguir cumpliendo con sus actividades de formación y de atención médica; importante también fue la participación en la consecución y fabricación de equipo de protección personal para el personal en formación.

El confinamiento prolongado trajo consigo también retos de salud mental para la sociedad en su conjunto, no solo para alumnos y profesores. La detección oportuna, la prevención y el tratamiento fueron y siguen siendo un reto que debe ser atendido con protocolos

específicos, profesionalismo y diligencia y cuyas consecuencias son tratadas en un capítulo especial de este libro.

De gran importancia fue que los alumnos pudieran incorporar, adquirir o profundizar en otras áreas de conocimientos de importancia para su futuro que no estuvieran necesariamente en el plan curricular, como el manejo de algún idioma, actividades humanistas y diversas actividades culturales.

El Consenso Global sobre Responsabilidad Social de las Escuelas de Medicina (GCSA) identificó las características que debe tener una escuela de medicina: dar respuesta a las necesidades de salud actuales y futuras y a las demandas de la sociedad; reorientar sus prioridades educativas y de investigación; reforzar su gobernanza y asociación con los grupos de interés; y utilizar la evaluación y acreditación basada en su desempeño.

Las aportaciones de escuelas y facultades durante la pandemia fueron invaluable y estuvieron mucho más allá de la educación médica, incluyendo investigación básica, clínica, social y, sobre todo, colaboración trans e interdisciplinaria con otras instituciones de educación superior y con instituciones de atención médica y seguridad social, incluyendo gobiernos estatales y federales.

También fue importante la participación en educación para la salud a la población general. Existió una cantidad muy importante de información falsa durante la pandemia y, a través de chats telefónicos, WhatsApp, diversas aplicaciones y páginas web se trató de informar adecuadamente y en lenguaje sencillo a la sociedad en su conjunto.

En relación con el posgrado, la pandemia modificó los programas operativos de las residencias médicas, donde los futuros especialistas, independientemente de la especialidad que cultivaba y la institución de salud, participaron de forma activa en los diferentes procesos de

atención médica del COVID-19, lo que los distrajo, en algunos casos, de su formación original.

La pandemia afectó el programa de residencia de manera diferente, para bien o para mal. Los programas quirúrgicos disminuyeron su práctica, especialmente para los residentes del último año. Para las residencias clínicas se centraron en analizar patologías con COVID-19, disminuyendo la academia para otras patologías. Ningún programa fue preparado para esta situación. Estos eventos sin precedentes representaron un verdadero desafío para todos, incluidos los gerentes de programas y los residentes de primer año. El reto de poder apoyar el área de COVID-19, sin descuidar las principales patologías que se presentan por especialidad y sin abandonar la preparación académica de los residentes, fue muy difícil, por lo que la organización tuvo que lidiar.

En la mayor parte de las especialidades la carga académica aumentó y todos recibieron capacitación para atender a pacientes con COVID-19. Asimismo, la investigación y el número de publicaciones en diversas especialidades aumentaron de forma considerable. Por otra parte, la evaluación remota de residentes en aquellas sedes se fortaleció por las circunstancias de la pandemia, donde esta actividad respondió satisfactoria y adaptativamente a las condiciones cambiantes, las cuales hicieron que se desarrollara una plataforma digital específica para la supervisión académica de los cursos de especialización médica y de visitas virtuales, que permitieran continuar con el otorgamiento de nuevos avales para la apertura de cursos y otras actividades de mejoramiento en su calidad. En relación con la educación continua, los seminarios web y el aprendizaje y actualización a distancia han ganado terreno que no perderán y su uso, practicidad y rentabilidad pueden hacerlos importantes en esta era posterior al COVID. Si bien muchas reuniones médicas de sociedades especializadas se pospusieron o cancelaron, la tecnología

permite reuniones virtuales que pueden ofrecer versatilidad y oportunidades de ahorro de tiempo para los médicos ocupados en la misma u otras localidades. Lo que hemos visto hasta ahora es que las reuniones médicas han adoptado un enfoque híbrido de combinar la experiencia digital con la presencial. Otra parte importante de la educación y atención médica es la telemedicina, la cual obviamente ya existía antes de la crisis del COVID-19, pero las barreras se derrumban rápido para su uso generalizado y los pacientes parecen aceptarlo, incluso cuando los sistemas de atención médica navegan por los complicados problemas de la ciberseguridad y la privacidad del paciente. Los retos ahora son enormes. El retorno a las aulas, los laboratorios y hospitales no ha sido fácil, las condiciones de ocupación, la sana distancia y la ventilación de las aulas en las facultades y hospitales no pueden ser las mismas que en prepandemia, la adecuación de espacios es costosa y complicada. Las actividades presenciales hospitalarias con cubrebocas, lavado de manos frecuente y sana distancia son difíciles de cumplir. Sin embargo, debemos seguir adaptándonos a las nuevas circunstancias para continuar formando mejores médicos generales y especialistas.

Los profesionales del presente y futuro deben formarse para afrontar las adversidades de forma creativa e innovadora. La emergencia sanitaria ha llevado al uso de innovaciones poco exploradas antes, como la atención clínica a distancia, determinación de diagnósticos e intervenciones terapéuticas con técnicas avanzadas y de educación virtual, que está transformando la forma de conceptualizar la educación médica. A medida que una nueva era avanza hacia la atención centrada en el paciente, se hace evidente la necesidad de que las escuelas de medicina del país articulen y expliquen las percepciones públicas y sus obligaciones internas y externas. Las escuelas de medicina deben dejar de autoconceptualizarse

bajo esquemas lineales y aislados para pasar a estructuras flexibles, integradas y activas, había una transformación que tenga un impacto directo en la salud de todos. Los líderes de las instituciones deben involucrar a la comunidad académica y otras partes interesadas de la sociedad en la planificación y ejecución acelerada de políticas, programas e intervenciones que inician un nuevo sistema de salud y de educación médica. Los líderes deben hacerlo ahora, simplemente porque es lo correcto.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Abreu L, Valdes J. *et al.* El reto de covid-19 respecto a la responsabilidad social de las escuelas de medicina: nuevas perspectivas profesionales y humanas. *Gac Med Mex* 156: 307-12; 2022
- Fajardo G. ¡Nunca nos detuvimos! Boletín UNAM DGCS 893-21 octubre 2021.
- Fajardo G, Arbolea H. *et al.* *Universidades*. “Universidad y medicina social en pandemia” Año LXXIII Nueva época Núm 92 abril-junio 2022.
- Fajardo G, Durante I, Macedo L. “La educación médica durante pandemia” en: *La experiencia Covid-19*. Colima, reflexiones y propuestas. José Rivas Guzman 1ª edición 2001. Puertabierta Editores.
- Gaur, U., Majumder, M.A., Sa, B. *et al.* Challenges and Opportunities of Preclinical Medical Education: COVID-19 Crisis and Beyond. *SN Compr. Clin. Med.* 2, 1992–1997 (2020).
- Papapanou M, Routsis E, Tsamakidis K, *et al.* Medical education challenges and innovations during COVID-19 pandemic *Postgraduate Medical Journal* 2022;98:321-327.
- Valdez J, Dominguez G. *et al.* Educative hybrid intervention as a strategy for reintegration to clinical courses of undergraduate students during covid 19. 2021.
- Valdez J, Olivares L. *et al.* Me preparo para ayudar: Respuesta de las escuelas de Medicina ante COVID 19. *Inv Ed Med Vol 9*, n 35 julio-septiembre 2020.

El virus que transformó al mundo: un ensayo sobre rupturas, continuidades y cambios sociales

Liz Hamui Sutton



INTRODUCCIÓN

Pocos pensamos que en el transcurso de nuestra vida experimentaríamos una pandemia. Los efectos sociales del nuevo virus desde 2020 han sido profundos y multidimensionales. En este escrito, no abordaremos los avances científicos y los desarrollos biomédicos para afrontar la enfermedad y la muerte, incluyendo la vacunación. La intención es analizar los cambios sociales, en las relaciones personales y ecosistémicas en la vida cotidiana, así como en los acomodos institucionales a nivel local, regional y global. Nos hemos preguntado si se puede considerar un antes y un después del COVID-19, si se trata de un cambio de época en la coyuntura de la crisis sanitaria. Es cierto que muchos de los procesos que se exacerbaron en los últimos años ya venían dándose desde décadas anteriores; no obstante, la pandemia actuó como acelerador de cambios que afectaron la manera en que se relacionan los individuos, las comunidades y las instituciones y todos ellos con la naturaleza.

LA PANDEMIA, ¿UN PUNTO DE INFLEXIÓN EN LA HISTORIA?

Los cambios en la organización social han implicado una visión epistemológica y ética renovada en la que los seres humanos nos conceptualizamos en el marco del devenir del planeta. La territorialidad rebasa fronteras para atender problemas globales que nos atañen a todos. El aire, el agua, la tierra, el calentamiento climático, han sufrido contaminación y deterioro causados por los procesos productivos de un capitalismo industrial prolongado que afecta también a los seres vivos, lo que provoca pensar modalidades alternativas para preservar el entorno.

La propagación del COVID-19 es un buen ejemplo de la emergencia de problemas globales que requieren respuestas de los Estados. Cuestiones como la posibilidad de fomentar organizaciones supranacionales capaces de homologar las perspectivas, distribuir equitativamente los recursos e intervenir en los países para orientar las acciones necesarias implican un cambio de paradigma, una manera de entender el mundo como integrado y valorar la vida en condiciones de mayor igualdad.

Los modelos de crecimiento anteriores requieren revisión y, con ellos, las fuerzas del mercado, el empleo, el consumo y la distribución del dinero. Las desigualdades en las sociedades se hicieron evidentes en esta coyuntura;

por ejemplo, el confinamiento no fue igual en los barrios pobres, donde las familias estaban hacinadas y con pocos o nulos recursos tecnológicos, que en las colonias de estratos medios y altos con acceso a servicios. Estas diferencias fueron especialmente sensibles en la educación de los niños, donde la distinción se hacía entre quienes podían conectarse a Internet y los desconectados.

Las desigualdades se han expresado en varios niveles, entre continentes, regiones, países y al interior de las naciones, incluso en las más desarrolladas. El reto está en cómo llevar los recursos -entre ellos los sanitarios- para resolver los problemas que aquejan a los humanos y los ecosistemas; hasta dónde los cambios en lo económico implican transformaciones sociales profundas y no solo ajustes momentáneos para afrontar la crisis. La coyuntura actual pone a prueba el orden socioeconómico y jurídico y, en las grietas, emergen voces que manifiestan malestares largamente socavados: los jóvenes reclaman la posibilidad de construir proyectos viables, las mujeres luchan por sus derechos en condiciones más igualitarias, las poblaciones se expresan contra la corrupción y el mal gobierno, muchas familias no dejan de buscar a sus desaparecidos y demandan terminar con la inseguridad y el abuso derivado del narcotráfico y el crimen organizado, y así las diversas causas sociales van minando la confianza y las relaciones sociales.

Según el profesor chileno Manuel Antonio Garretón, a nivel global, en el último siglo, ha habido tres grandes crisis: la Gran Depresión de 1929 en lo económico, la Segunda Guerra Mundial en lo geopolítico y la pandemia actual que pone en el centro la cuestión sanitaria. Las crisis son detonadoras de cambio, aunque no todo se transforma con el mismo ritmo y rumbo, desde las instituciones anteriores (ONU, OMS, PNUD, CEPAL, etc.) se potencian nuevos desarrollos. Sin duda, en esta coyuntura, la ciencia y la tecnología han sido actores

centrales en la reconfiguración de las modalidades de comunicación.

El lenguaje informático de las computadoras y el inglés se han expandido, el comercio mundial ha cambiado sus estrategias de distribución, el sistema financiero se digitalizó, los medios de comunicación ahora desempeñan un papel primordial en la manera de comprender los nuevos tiempos y las redes sociales han creado un mundo virtual que ocupa gran parte del espacio/tiempo de los individuos conectados a dispositivos electrónicos. Estas tendencias que ya venían dándose se aceleraron en la pandemia, el trabajo en casa, *home office*, y la educación a distancia fueron respuestas inmediatas cuando irrumpió la pandemia, permitiendo la operación de las instituciones a distancia.

Sin embargo, esto no trajo consigo mayor bienestar. Las grandes brechas de desigualdad han seguido creciendo y el acceso a la educación, la salud y el trabajo no son una opción para todos. En esta nueva época hay temas que tendrán que ser incorporados, el componente ecológico es ineludible, la perspectiva de género estará vigente, la migración de los más pobres, los derechos de las minorías, la redistribución de los recursos, la seguridad de la vida y la protección del entorno son asuntos presentes en la agenda mundial. Los organismos internacionales y los Estados tendrán que encontrar la manera de intervenir con nuevos diseños socioeconómicos y políticos para el logro de estos fines, que requerirán el apoyo de la ciudadanía.

EL VÍNCULO ESTADO-SOCIEDAD

En el marco de los problemas globales, cada nación ha reaccionado de manera distinta dependiendo de sus recursos económicos, de sus habilidades políticas para negociar, de la cercanía del gobierno con su población y de los valores culturales compartidos desde los que se interpreta el fenómeno pandémico. Uno de los primeros ámbitos en los que se pusieron a

prueba a las instituciones es el sistema de salud pública. Para atender las crisis sanitarias se movilizaron gran cantidad de recursos humanos y materiales, se reconvirtieron procedimientos y tareas en el segundo y tercer nivel de atención. En lo posible, se protegió al personal de salud y se buscó la eficiencia de la atención médica para evitar la morbilidad y mortalidad, así como la saturación de servicios en hospitales y centros de salud. La pandemia ha desafiado la capacidad de las instituciones, pero también ha constituido una oportunidad para solidarizar a la gente y organizar a las sociedades en torno a una ética del cuidado que fomente la cooperación ante la adversidad.

El personal de salud, sobre todo el que estuvo en la primera línea de atención en la primera mitad de 2020, cuando el virus era incontrolable y las personas morían en cuestión de días, desempeñaron un papel imprescindible. Vimos a hombres y mujeres que por vocación y entrega al prójimo sacrificaron sus vidas personales para cuidar a los enfermos en jornadas extenuantes de trabajo. No obstante, también se exhibieron el deterioro y las deficiencias del sistema de salud, la falta de recursos para la atención, de equipos de protección para el personal de salud, de ventiladores necesarios en caso de intubación. La salida del sistema de profesionales de la salud vulnerables al COVID-19, la escasez de medicamentos, la insuficiencia de tanques de oxígeno, la repleción hospitalaria fueron otros de los problemas presentes en la crisis. Este panorama llevó a la desesperación de las familias ante la inminencia de la muerte y a un sufrimiento colectivo mayúsculo que afectó todo el territorio pero, sobre todo, a los centros urbanos. En lo estadístico, se reflejó en un aumento exponencial de la morbilidad y, sobre todo, de la mortalidad, muy por encima de lo proyectado por los epidemiólogos del gobierno.

A pesar del desastre sanitario-político-social que se experimentó en 2020-2021, la investi-

gación biomédica, alojada principalmente en los laboratorios de la industria farmacéutica global, respondió al desafío al poner a disposición de los Estados vacunas de COVID-19. El ansiado agente inmunológico llegó primero a los países ricos, con el poder adquisitivo para comprar el biológico y, poco a poco, a los demás países emergentes que negociaron de manera directa o indirecta con las farmacéuticas; los países pobres prácticamente no las recibieron. Los gobiernos destinaron parte importante de su presupuesto a la obtención de vacunas, lo que descubrió otras áreas prioritarias del gasto social. Esto evidenció de nuevo las desigualdades mundiales y la concentración de recursos económicos en unas cuantas empresas transnacionales. Ni los esfuerzos de la ONU por distribuir de forma equitativa las preciadas vacunas tuvieron fuerza ante los intereses económicos de las farmacéuticas y de los países ricos por proteger primero a su población.

El proceso de aplicación de las vacunas estuvo en manos del Estado, lo que implicó un control estrecho de los datos de las personas por medio del uso de la tecnología de la información, por ejemplo, en el sistema de citas y certificados de vacunación. La recabación de datos de la vida privada por el Estado aumenta el poder de control tecnocrático de los ciudadanos en lo político, lo social, lo económico y lo cultural. En la mayor parte de los casos, las personas confiamos demasiado en la tecnología y los sitios web de Internet, que conocen más de los gustos, preferencias, ideologías, creencias, formas de consumo, modalidades de comunicación y otros rasgos individuales, que el mismo sujeto.

La pregunta que surge es: ¿qué tanto margen de decisión se tiene en un mundo mediado por la tecnología que penetra hasta en los aspectos más íntimos de los sujetos y modela comunidades digitales a las que pertenecen? En la actualidad, la ciudadanía se redefine en las redes sociales y los procesos democráticos

se transforman en un juego individualista en el que el propio *yo* (en la *selfi*, en Facebook...) se expresa sin considerar necesariamente la dimensión colectiva. Esta vía incluso marca los movimientos sociales actuales, en muchos de los cuales se reclaman causas comunes para fines individuales, lo que no aporta a la cohesión social o al sentido de comunidad. En las redes sociales no es común que se discutan los derechos de unos y otros, ni se reconocen las diferencias en el marco de esquemas deliberativos, son escasos los espacios políticos que van más allá de la aglutinación de individuos.

AISLADOS PERO RELACIONADOS: NUEVAS MODALIDADES DE COMUNICACIÓN SOCIAL

La cohesión social pasa por el enfoque microsocial. El distanciamiento social impuesto conllevó una paradoja difícil de resolver. Por un lado, se puso de manifiesto que ante la pandemia se necesitan cada vez más vínculos de cooperación, solidaridad, compañerismo, trabajo en equipo, amistad, por lo que las relaciones intersubjetivas adquieren una centralidad insospechada para mantener la salud mental y el control emocional ante la incertidumbre de los efectos del virus. Por otro lado, el contacto con el otro también era visto como la fuente de contagio y en ese sentido constituía una amenaza a la integridad y la salud de los demás. La fluctuación entre acercarse o alejarse, exponerse o protegerse, marcó la experiencia de prácticamente todos.

El ser humano, como potencial arma letal, llevó al aislamiento, a la negación de la convivencia y de la conversación directa, como un acto de preservación de la vida y de la sociedad. Se dejaron de hacer muchas cosas, las decisiones libres de movilidad se restringieron, las rutinas de la vida cotidiana se transformaron, los espacios se reconvirtieron y resignificaron en torno a la posibilidad de contagio. La tensión

generada pasaba por preguntas como: ¿con quién me junto y con quién no?, ¿cuáles son las nuevas fronteras simbólicas entre lo que está adentro y lo de afuera de mi espacio vital?, ¿qué medidas tomar para no contaminar a los de adentro?, y así una lista inacabable que nos invadió durante la contingencia sanitaria. No obstante, quedarse en casa se convirtió en un acto responsable y generoso, al mismo tiempo que egoísta y excluyente.

El acto de aislarse implicó muchas cosas. Al seguir las recomendaciones del gobierno, tácitamente se le confiere una gran dosis de confianza a las autoridades de salud y se concede credibilidad a las medidas indicadas, lo que le otorga legitimidad al Estado, incluso más allá del marco legal constitucional que garantiza derechos y libertades a los ciudadanos. En palabras de Garretón: “aislamiento y distanciamiento pueden ser un ejemplo de individualismo, pero pueden ser también un ejemplo de solidaridad y de cohesión, y requieren la legitimidad de quien lo ordena y la legitimidad legal como condición necesaria pero no suficiente”. Aceptar aislarse se entiende como deber social, como el apego a un valor colectivo, pero las respuestas pueden ser múltiples, dependiendo de la relación entre los diversos grupos y su relación con los gobernantes. La oscilación entre la confianza y la desconfianza, entre los aciertos y los tropiezos, con el fin de interpretar la realidad, decidir e implementar normas sociosanitarias, pasan por lo político como esencia de la organización y las reglas particulares en la trama de los acontecimientos. En la medida en que las narrativas y los discursos públicos hayan sido capaces de construir representaciones sociales con resonancia en los sujetos, la realidad tiene el potencial de transformarse. Las palabras se vuelven actos y los mensajes que circulan por diversas redes de comunicación inciden en los comportamientos individuales y colectivos.

En el caso de México, la eficacia de las políticas públicas de salud tuvo claroscuros. Por un lado, la respuesta de la ciudadanía fue destacada, la mayoría de los habitantes se quedó en casa y, en la medida de lo posible, ajustaron sus actividades para mantenerse en contacto con otros individuos e instituciones por medios electrónicos, utilizando dispositivos tecnológicos. Sin embargo, muchas personas no dejaron de trabajar, ya sea por falta de recursos o por desempeñar trabajos en servicios esenciales como la atención a la salud, la recolección de basura, la distribución de víveres, etc. Las estrategias del *home office* no fueron del todo exitosas, pues dependieron de la disponibilidad de Internet.

Por ejemplo, en el ámbito educativo, hubo estudiantes que, como mencionamos, se quedaron desconectados y perdieron años de instrucción y convivencia, aunque fuera por Zoom. Por otro lado, el manejo gubernamental de la crisis por COVID-19 fue parcial, insuficiente y contradictorio en los mensajes enviados, por más que el personal de salud en la primera línea de atención desempeñó un papel que podemos describir como heroico. La velocidad del contagio, las limitaciones del conocimiento médico ante el virus, la carencia de recursos en la infraestructura hospitalaria y en los insumos para el diagnóstico y el tratamiento, la escasez de pruebas para detectar la infección por el virus llevaron a experimentar una mortalidad que rebasó por mucho la calculada al inicio. Este descontrol desgastó el discurso de los médicos epidemiólogos a cargo, quienes eran criticados incisivamente por los medios de comunicación, lo que provocaba el cuestionamiento de la sociedad por su irresponsabilidad ante la catástrofe sanitaria que se estaba viviendo. Los gobernantes, incluido el presidente de la República, no observaban las reglas sanitarias, omitían el uso del cubrebocas y no practicaban el distanciamiento social, lo que enviaba un mensaje ambiguo a la población, quitándole credibilidad al gobierno.

El año 2020 será recordado con dolor y tristeza por el sufrimiento exacerbado y la desesperación vivida por familias con enfermos y muertos por COVID-19. Las emociones y los sentimientos profundos ante la pérdida, la impotencia ante el deterioro físico, la radical separación de los enfermos de sus seres queridos que ingresaban a los centros de salud y lo más probable era que no volverían a verlos nunca. Los fallecimientos diarios llevaron a la saturación de las funerarias, que no tenían capacidad para cremar tantos cadáveres.

Todas estas serán escenas imborrables en el imaginario colectivo de la sociedad mexicana. Fueron tiempos en que la economía se frenó, el comercio cerró, la producción de bienes disminuyó y los servicios se redujeron. Las cadenas de distribución se desestructuraron y los transportes se encarecieron. Los despidos laborales fueron masivos y las personas se quedaron sin ingresos en una situación de emergencia como la pandemia, aumentando la pobreza. Ante el confinamiento, el crimen disminuyó en la vía pública, pero aumentó la violencia intrafamiliar, sobre todo de los hombres hacia las mujeres y los niños; la convivencia en el aislamiento no fue fácil. En este contexto, emergieron necesidades de apoyo para atender la salud mental de las personas; la tristeza, la ansiedad y la depresión fueron expresiones comunes en franjas de población de todas las edades. Los niños querían salir de sus casas y jugar al aire libre con otros, regresar a la escuela; los adolescentes, reunirse con sus amigos, divertirse y hacer fiestas; los adultos ansiaban encontrar trabajo y generar el dinero necesario para pagar sus deudas, lo que propició el aumento de la economía informal; los ancianos se quedaron solos y había que aislarlos por ser los más vulnerables. Todas estas rupturas afectaron a los individuos y a la sociedad en su conjunto.

El año 2021 inició con la posibilidad de la vacunación, aunque todavía no se conocían del todo los alcances y los riesgos de la

inmunización y sin duda fue la mejor noticia ante el flagelo del COVID-19. También fue la oportunidad para que los gobiernos ofrecieran a la sociedad la solución para disminuir las muertes y, con ello, la esperanza de recuperar la vida anterior al desastre. Las industrias farmacéuticas tomaron pedidos sólo de los Estados nacionales y fueron entregando los pedidos a quienes apartaron primero sus productos. Los países ricos se vieron beneficiados y comenzaron la vacunación de los adultos mayores de 65 años en enero. Las autoridades de salud diseñaron estrategias exitosas para citar, registrar, aplicar y certificar la vacunación, pero las medidas de sana distancia y uso de cubrebocas se mantuvieron en 2021 y 2022.

En retrospectiva, el efecto de la vacunación masiva en el lapso de casi dos años ha sido positivo, a medida que los diversos grupos etarios han sido inmunizados, el contagio y la letalidad del virus han disminuido. Poco a poco la vida se reestablece, los estudiantes regresaron a las escuelas y universidades, los empleados a sus centros de trabajo y los servicios y comercios volvieron a abrir sus puertas. También la inseguridad ha vuelto a repuntar, el crimen organizado está activo y sigue debilitando las funciones del Estado, lo que ha llevado a la militarización del gobierno como única vía posible, con todos los riesgos políticos y sociales que conlleva.



CONCLUSIONES

EL MUNDO POSTPANDEMIA: ALCANCES Y LIMITACIONES

Muchas preguntas se derivan sobre lo que experimentamos como sociedad durante la pandemia. Surgieron nuevas atribuciones del Estado que limitaron las libertades de las personas, lo que influyó en los procesos productivos y en la transformación de los pactos sociales que parecían inamovibles, por ejemplo, las fronteras entre los servicios de salud públicos y privados, la elaboración de códigos bioéticos enfocados en la prelación de los recursos sanitarios para los enfermos, entre otros. El Estado está llamado a tener un papel transformador en la política, en las regiones, en la economía, en la educación, en la organización de las instituciones de salud y en la inclusión social, lo que en parte depende de su capacidad para articularse con los actores sociales y la ciudadanía. Es en lo relacional, en la concatenación de las mallas que vinculan al tejido social, donde emerge la posibilidad de reconstrucción e innovación y, para lograrlo, se requiere promover la cohesión, la confianza y la inversión de recursos en una distribución más equitativa, menos desigual. El Estado, al vincularse con los ciudadanos, adquiere legitimidad y está en posibilidad de coadyuvar a la solución de problemas públicos como la crisis sanitaria.

Las preguntas obligadas son: ¿qué viene después de la pandemia?, ¿qué posibilidades hay para las nuevas generaciones?, ¿existe un horizonte común con organizaciones autogobernadas pero articuladas a un proyecto compartido?, ¿es posible una comunidad basada en valores colectivos para enfrentar los desafíos locales, regionales y mundiales? Existen asuntos ineludibles por abordar en el presente expandido antes de pensar en el futuro, algunos de ellos serían: la manera de reducir la desigualdad, el reforzamiento de algunas capacidades para la ordenación social de los Estados, plantear un crecimiento económico que preserve los ecosistemas y fomente el desarrollo regional. Esto se puede lograr con soluciones autoritarias, de arriba a abajo, o con los mecanismos democráticos necesarios que les den la voz a los actores sociales, de abajo a arriba.

La sociedad post-COVID tiene el potencial de transformar los acomodos sociopolíticos, la intención sería recuperar lo que consideramos valioso del pasado, pero no regresar a lo anterior, sino tener la capacidad, flexibilidad y voluntad de construir algo mejor, lo que implica un cambio de rumbo, así como la redistribución de los poderes y la riqueza.

De la crisis quedará la sensación de vulnerabilidad individual y social. La incertidumbre y la percepción de fragilidad estarán acompañando los emprendimientos y se tomará en cuenta la previsión a corto, mediano y largo plazo. Se ampliará la conciencia de la importancia de fortalecer los sistemas de salud y la atención oportuna e integral para preservar el bienestar físico y mental de las personas. Habrá nuevas modalidades de relación social, con otros sentidos de asociación, se valorarán a aquellas personas que antes pasaban desapercibidas, pero cuyas labores en la pandemia llevaron a considerar como centrales para el funcionamiento de la vida cotidiana, por ejemplo, médicos, enfermeras, cuidadoras, empleados en los servicios de entrega de paquetes, vigilantes, entre otros.

Otra realidad que llegó para quedarse es la digitalización, que se intensificó en la crisis por COVID-19. Las comunicaciones de todo tipo seguirán mediadas por la tecnología y conectarse a Internet será ineludible. Aumentarán las videoconferencias, las clases en línea, la teleconsulta médica, hasta las reuniones familiares a distancia. Esto puede tener implicaciones múltiples, por ejemplo, en el mercado inmobiliario, ya que los empleados podrán trabajar desde su casa siempre y cuando se enlacen a la red. Las aglomeraciones urbanas bajarán la densidad poblacional y las oficinas tenderán a deshabitarse. Los trabajos serán más flexibles, lo que dará oportunidad a las mujeres que además realizan labores domésticas.

Desde el punto de vista geopolítico, la crisis sanitaria ha venido asociada al surgimiento de un nuevo orden mundial. Las políticas nacionalistas de Estados Unidos en la administración de Trump retrajeron el liderazgo internacional de ese país y el espacio fue ocupado por China. A pesar de que Biden ha reorientado la visión geopolítica, la disputa por el control territorial y económico no sólo alude a China, sino a Rusia. Putin y su sueño imperial nacionalista han hecho estallar en 2022 una guerra para anexarse Ucrania. Los efectos de la conflagración han sido profundos en la pérdida de vidas y en la realineación de las naciones a favor o en contra de la invasión, lo que sienta precedentes políticos para la incorporación unilateralmente de las naciones vecinas; en lo económico, el abastecimiento de energía a Europa, la redefinición de las rutas comerciales y el precio del petróleo. Los principios de respeto, fronteras seguras y convivencia pacífica en los que se funda la ONU se han visto cuestionados y la comunidad de las naciones no ha sido capaz de detener las hostilidades. En esta coyuntura, la crisis sanitaria ha tenido también un efecto acelerador.

El futuro está abierto, pero se construye desde el presente. La pandemia representó una fuerte estocada planetaria que ha obligado a reconsiderar la vida y sus formas de organización. Se visibilizaron y agudizaron problemas preexistentes, la conciencia ecológica, la manera en que la ciencia influye en la sociedad, la concentración de la riqueza, los mecanismos económicos para la distribución de los recursos, el vínculo entre el Estado y la sociedad, la perspectiva de género, la tecnologización, los procesos de atención a la salud física y mental, la educación y las brechas para remontar las desigualdades, son algunos de los problemas presentes de los cuales depende el porvenir.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Garretón MA, Mora C. ¿Cambio epocal? Reflexiones en dos momentos de la pandemia. *Revista Mexicana de Sociología*. 2021; 83:197-215.
- Kortmann B, Schulze GG. El mundo después del coronavirus. ¿Qué perdurará de la vida con la pandemia? 2021. (internet) (Consultado el 17 oct 2022).
- Mazzola R, Vommaro P, compiladores. Debates: COVID-19. Desigualdad y políticas públicas distributivas. Buenos Aires: FLACSO, Fundación Friedrich Stiftung, CLACSO; 2022.
- Peñalosa P, coordinador. *Lo que la pandemia nos dejó*. México: Porrúa; 2021.
- Tezanos JF. *Cambios sociales en tiempos de pandemia*. España: Centro de Investigaciones Sociológicas; 2022.

El acompañante del paciente

Alberto Lifshitz Guinzberg



INTRODUCCIÓN

La epidemia de infección por SARS-CoV-2 no sólo significó la primera gran catástrofe global que experimentamos las generaciones que no vivimos las guerras mundiales, sino que nos sorprendió relativamente desarmados, desorganizados y confiados. Cierto es que la velocidad con la que se puso en operación la investigación científica en todo el mundo ha logrado aclarar muchos de los acontecimientos que desembocaron en la vorágine, que vamos entendiendo un poco mejor los hechos que subyacen y que se van encontrando los remedios. Pero uno de los cuestionamientos quizá aún no resueltos tiene que ver justo con la ubicación nosológica de las distintas expresiones clínicas de la infección.

Todavía no está del todo claro si lo que ahora llamamos síndrome post-COVID o COVID largo es, en efecto, una prolongación de la enfermedad, un conjunto de secuelas, una complicación, una colección de comorbilidades, una respuesta fisiológica a la agresión, una reacción psicológica ante las intensas, amenazantes vivencias y ante los presagios catastróficos, una expresión de cicatrices físicas y anímicas o una percepción exaltada de eventos cenestésicos. Aun con los logros que se han alcanzado en el conocimiento, seguimos en el terreno de la incertidumbre, tal vez más en torno al post-COVID que al COVID mismo. Otro elemento disruptivo fue precisamente el que tuvo que ver con las familias y los acompañantes de los pacientes, donde se tuvieron que tomar medidas extremas, inéditas y crueles. Aquí se discutirá tan sólo uno de los elementos del gran universo que develó la epidemia, el del acompañamiento y los acompañantes, en particular en el post-COVID, aunque esto tiene vínculos obvios con lo que ocurre en la fase aguda de la enfermedad.

EL ACOMPAÑANTE Y COVID

Es sabido que toda experiencia de enfermedad no es sólo de quien la padece sino de muchos allegados a él. Un precepto de la medicina familiar, por ejemplo, es que cuando enferma algún miembro repercute en toda la familia, de una u otra manera. Si en cada caso esto ocurre, en el COVID ha tenido peculiaridades inesperadas. En primer lugar, el riesgo de contagio dejó de ser teórico y amenazó a los más cercanos, pero también a algunos más distantes; por el miedo al contagio los pobres pacientes no pudieron contar con la cercanía física de sus seres queridos,

el afecto directo, el apoyo visible, lo cual, si bien fue perfectamente justificado en términos sanitarios, no por ello fue menos lastimoso y doloroso. Muchos miembros del personal de salud dejaron de ir a dormir a sus casas para no llevar el riesgo de contagiar a sus familias y la famosa sana distancia simbolizó alejamiento afectivo y hasta una justificación para la indolencia.

En los hospitales, los enfermos fueron aislados de sus familiares, quienes no tenían permitido visitarlos; se actualizaron los reglamentos y se satanizó el acompañamiento, hasta que a alguien se le ocurrió sustituir la visita personal por una telepresencia o una visita

virtual, que menguó un tanto la percepción de soledad y abandono. Lamentablemente, muchos familiares no volvieron a ver a sus pacientes con vida una vez que fueron internados en los hospitales. Ni al cadáver podían acercarse y mostrar su afecto como hubieran querido hacerlo. Si ya de por sí los reglamentos hospitalarios suelen restringir la visita de los familiares y amigos, en buena medida para no interferir con el trabajo del personal, casi todos los países hicieron públicas sus políticas para evitar el acceso a los acompañantes de los pacientes con infección por SARS-CoV-2, por supuesto, en razón que mitigar el contagio y controlar la epidemia. Pero las consecuencias psicosociales, tanto para el paciente como para sus familiares, han sido en verdad tristes. Muchos sobrevivientes y sus familias tuvieron que enfrentar conflictos derivados de esta circunstancia, como la desorganización familiar, ciertos resentimientos y desconfianzas, no se diga repercusiones económicas y laborales y muchos se contagiaron a pesar de los reglamentos y recomendaciones. Los familiares de pacientes hospitalizados por COVID desarrollaron también sus propios síndromes,¹ con diversos niveles de ansiedad, depresión y estrés postraumático, tal vez no diferentes de las respuestas psicoemocionales de cualquiera que tiene un enfermo grave en el hospital, pero magnificadas por la alta mortalidad que alcanzó esta enfermedad (al menos en el inicio), los obstáculos que se fueron creando para hacerse presentes ante el enfermo, las trabas burocráticas que se fueron multiplicando por la improvisación ante la falta de previsión y deficiente organización y, por supuesto, lo incierto de los pronósticos una vez hospitalizados, sobre todo, en unidades de cuidados intensivos y la excepcional cantidad de casos afectados. Para el personal de salud no sólo fue necesario atender a los pacientes con COVID, sino también a sus familiares y acompañantes. Ante el desafío, se improvisaron diversas formas para propiciar que no se

interrumpiera del todo el vínculo con el paciente: desde sólo información virtual, propiciar contacto por medio de teléfonos celulares personales, organizar visitas virtuales, ofrecer contactos a través de terceros, en algunos casos especiales un acompañamiento permanente, en otros una visita presencial y lo que llamaron contacto compasivo. Todas ellas fueron factibles en diversos hospitales, desde luego que con los cuidados pertinentes.²

Un caso especial fueron los pacientes con demencia, recluidos en centros de estancia prolongada y que requirieron la ayuda de sus familiares, máxime cuando pronto se comprobó que la vacunación no les confería inmunidad absoluta,³ que el estar vacunados, no liberaba la oportunidad segura de atenderlos personalmente sin riesgos. Cuando se trató de enfermos terminales, sus necesidades difícilmente pudieron ser atendidas en casos de COVID, por más buena voluntad que tuvieran los acompañantes. Es bien conocido que los pacientes terminales tienen necesidades diferentes de las de los pacientes potencialmente recuperables. Estas necesidades incluyen, compañía, consuelo, compasión, apoyo en la gestión de servicios, que alguien los tome de la mano o los acaricien, tramiten los auxilios espirituales y los servicios de un notario y les ayuden en la comunicación remota. En fin, los familiares de los pacientes con COVID han vivido su propia epidemia.

El acompañamiento como estrategia

Acompañar significa brindar compañía, ser compañero, compartir el pan, según la etimología latina. El acompañamiento puede ser visto como una acción solidaria o amistosa, filial, de simpatía con el otro; efectivamente, de compartir experiencias, ofrecer apoyo o interlocución, réplica y crítica. En todo caso, es la acción de un individuo en cercanía con otro, aunque se puede extender hacia acciones colectivas (acompañamiento musical, militar)

o de cosas inanimadas (acompañamiento o guarnición de un platillo en la gastronomía). Pero también puede ser una estrategia planeada para lograr determinados fines.

En diversos ámbitos se ha visualizado el valor de un acompañamiento para alcanzar ciertos propósitos. El acompañamiento educativo tiene un fin pedagógico que facilita el aprendizaje más allá de lo que pueda lograr el estudiante por sí mismo. El acompañamiento espiritual constituye un consuelo que refuerza las creencias y las expectativas de una persona. El acompañamiento tanatológico ayuda a enfrentar la muerte, la propia y la de los seres queridos. Estas tres formas ayudan sin duda en el apoyo del paciente con post-COVID. El acompañamiento psicoterapéutico también es útil en caso de que la enfermedad se asocie con afectaciones de la salud mental. Hay acompañamiento obstétrico cuando la pareja participa de algún modo en el trabajo de parto, o bien el entrenador o entrenadora en la variedad llamada psicoprofiláctica. Un acompañamiento para el emprendimiento auxilia en el desarrollo de las empresas. Pero un acompañamiento de apoyo médico y de cuidados de enfermería es la ayuda más natural en los casos que nos ocupan.

El acompañamiento como consejería

La consejería especializada en salud ha servido de modelo para alentar a las personas a adoptar estilos de vida más propicios a la salud. Aunque suele ser una actividad profesional, los preceptos y lineamientos pueden ser utilizados por los acompañantes convencionales para ayudar a sus pacientes a lograr cambios de comportamiento⁴ o simplemente a convivir con su enfermedad, evitar la progresión y limitar las complicaciones y secuelas.

El acompañamiento como promotor del autocuidado

Se reconoce hoy en día que, aunque la salud es una responsabilidad colectiva, ésta comienza

con el individuo. La participación de las personas para preservar su salud se extiende al cuidado de las enfermedades crónicas y es en este sentido que el acompañante puede contribuir a que el paciente asuma la responsabilidad en la propia salud.

EL ACOMPAÑANTE Y POST-COVID

Quizá una de las diferencias esenciales entre COVID y post-COVID equivale a la distinción entre atender una enfermedad aguda y una enfermedad crónica. La formación de los médicos suele basarse en el modelo de la enfermedad aguda, en el que el paciente demanda atención por alguna molestia o alguna preocupación, el médico lo revisa, le hace algo (le prescribe o realiza alguna maniobra), el paciente mejora (o empeora), pero el caso se resuelve en un plazo relativamente breve. Este modelo aplica para COVID, en tanto que se tiene la expectativa de que el paciente se cure, aunque hay probabilidades de que muera; en todo caso la situación se resuelve.

El post-COVID se ajusta más al modelo de enfermedad crónica (aunque hay una variante llamada post-COVID agudo),⁵ porque muchas de las secuelas probablemente serán permanentes o al menos prolongadas, el paciente tendrá que contender con ellas mucho tiempo o toda la vida, tiene que aprender a lidiarlas y cómo convivir con ellas. En estas circunstancias adquiere particular importancia el manejo antisintomático, la rehabilitación, la educación del paciente para su autocuidado y la participación de sus redes de apoyo, en particular, la familia. Una de las circunstancias que marca la condición del familiar o acompañante de un paciente con post-COVID es, de nuevo, la incertidumbre. Quizá es éste el atributo que más la significa. Tan poco sabemos aún de la enfermedad y sus secuelas que no nos atrevemos a hacer pronósticos, salvo en algunos casos. ¿Qué va a pasar con mi paciente que tiene

limitaciones para respirar?, ¿y el que quedó confuso y desorientado?, ¿y aquél en el que parece haberse dañado el corazón, o el que tiene una secuela neurológica?, ¿el que no percibe los olores y no distingue los sabores?, ¿el que tiene una fatiga permanente? El nivel de incertidumbre que de por sí tienen todas las enfermedades se potencia en las secuelas post-COVID puesto que desconocemos aún mucho de su historia natural. Como en todas las enfermedades crónicas, la vida individual y familiar sufre una profunda transformación a partir del diagnóstico. El concepto post-COVID significa con frecuencia una vida de limitaciones y cuidados y no rara vez la dependencia de un acompañante. Las aportaciones de este no son sólo limitar la soledad y mantener relaciones interpersonales que sean al menos consoladoras, sino es que productivas y valiosas, además ofrecer una auténtica colaboración para poder sobrellevar sus males. El acompañante puede contribuir a lograr una adherencia terapéutica por parte del enfermo, en tanto que se mantiene atento a los horarios de administración de los medicamentos y otras medidas, a mantener el estado nutricional vigilando la calidad, cantidad y horario de los alimentos, a identificar oportunamente nuevos síntomas o desviaciones en el estado habitual del paciente, acechar complicaciones y realizar gestiones diversas que el enfermo no podría realizar por sí mismo.

El acompañante también suele ser importante para apoyar al paciente en la rehabilitación de secuelas. La condición de acompañante, incluso, se ha profesionalizado mediante una carrera escolar de “acompañante terapéutico”, por ahora casi siempre en la atención de pacientes psiquiátricos, pero que tiene cabida en todos los pacientes crónicos. Se ha explorado también el acompañamiento por pares utilizando pacientes que han sufrido la enfermedad y han podido convivir con ella o superarla⁶ y que pueden aconsejar a los que la están viviendo. El aislamiento y la soledad se

han intentado atenuar también con mascotas y con robots, sobre todo, en los niños. En los pacientes ambulatorios, en general, la presencia de un acompañante puede ser muy valiosa para los propósitos de su atención, pues tiene la posibilidad de ayudar en la comunicación, de colaborar en el proceso asistencial mismo y contribuir a tomar decisiones participativas en solidaridad con su paciente. De hecho, en este caso, la relación médico-paciente ya no es bilateral sino multilateral, como ha ocurrido siempre con la consulta pediátrica, algunas psiquiátricas y la de los discapacitados intelectuales. Se ha definido una tipología de acompañantes⁷ y será la capacidad de adaptación del médico la que logre sacar provecho de esta colaboración. Las variedades de acompañante incluyen el *colaborador*, *pasivo*, *intrusivo*, *fastidioso*, *culpable*, *enfermo en sí mismo*, *observador*, *crítico*, *enfadado* y *agresivo*.

EL ACOMPAÑANTE COMO CUIDADOR

El acompañante con frecuencia asume el papel de cuidador. Aunque este término parece relacionarse más con otras enfermedades crónicas, lo cierto es que en el COVID, aún desde la fase aguda, aunque un poco menos por las dificultades logísticas que entraña, puede requerir de un cuidador y no se diga en los síndromes post-COVID, que hoy en día se comportan como enfermedades crónicas o secuelas más o menos discapacitantes.

Se denomina cuidador primario o principal a quien atiende necesidades físicas y emocionales de un enfermo; con frecuencia, este cuidador es un familiar con cierta obligación filial: cónyuge, padre o madre, hijos y, más comúnmente, son de género femenino. Su responsabilidad puede trascender el cuidado del paciente, pues también se suele extender a mantener o recuperar la organización de la familia. Los cuidadores secundarios son quienes carecen de un vínculo afectivo o familiar

con el enfermo, no rara vez son profesionales de la enfermería, trabajo social o cuidadores pagados, pero en todo caso no tienen responsabilidad primaria, sino son coadyuvantes del cuidador principal. El cuidador principal tiene riesgos para la propia salud, física o mental, y no sólo en términos de contagiarse porque, en principio, la inmensa mayoría de los casos de post-COVID ya no son contagiosos. Pero estos cuidadores han sufrido también ciertos síndromes como desgaste (*burned-out*), pérdida de energía, agotamiento, despersonalización, insensibilidad, sentimiento de falta de realización personal, baja autoestima, irritabilidad, aislamiento profesional, bajo rendimiento, falta de motivación para el trabajo, ansiedad, intolerancia a las críticas, dificultad para las relaciones interpersonales, desesperanza, resentimiento hacia la persona a la que cuidan, ideas suicidas o de abandono, cefalea, dolor de espalda. Aunque estas manifestaciones no son, desde luego, específicas del post-COVID, son comunes en los cuidadores de pacientes crónicos.

ACOMPAÑAMIENTO PERSONAL Y VIRTUAL

La discusión vigente relativa a las relaciones entre la virtualidad y la realidad se aplica a la condición del acompañamiento de los pacientes, pues este puede ser, en efecto, real o virtual. Una variante de atención médica a distancia (teleconsulta) comenzó bastante antes de la pandemia, pero se potenció durante ella. Las limitaciones y ventajas de este aporte tecnológico han sido ampliamente debatidas, pero aquí se centrarán en la condición del paciente con síndrome post-COVID. Ya se señaló que en los pacientes hospitalizados con COVID hubo necesidad de establecer mecanismos para el acompañamiento virtual y, en los casos de post-COVID, puede establecerse esta teleconsulta que con frecuencia requiere un acompañante como intermediario entre médico y paciente, casi siempre un cuidador. Pero también existe el acompañante virtual que se mantiene en contacto con el paciente mediante las herramientas tecnológicas disponibles. En ambos casos, surge el cuestionamiento sobre la calidad de la interacción, sobre todo en términos humanitarios.



CONCLUSIONES

¿La comunicación virtual sustituye al contacto personal en todas sus dimensiones? Es obvio que no, pero cada persona lo puede percibir diferente; por lo menos, se pierde la calidez del contacto piel a piel. La interposición de la tecnología puede ser fuente de intimidación y distracción y se puede violar la privacidad. Hay quien lo percibe como una interacción con la máquina y no con la persona y los atributos del diálogo no son necesariamente iguales que cuando se hacen de manera directa, pues se pueden perder elementos no verbales en los mensajes de texto y en los enfoques de las cámaras. Como quiera, es este un recurso que ayuda o complementa al acompañamiento personal. En suma, post-COVID y COVID largo son nuevos retos, no sólo en términos nosológicos y fisiopatológicos, sino que significan necesidades sin precedentes en los aspectos humanos, relacionales, éticos, perceptuales, de sensibilidad, familiares, laborales y de expectativas vitales.

REFERENCIAS

1. Ruiz-Aguilar CA, Urdapilleta-Herrera EC, Lara-Rivas G: *Ansiedad en familiares de pacientes con Covid-19 hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias*. Neumol Cir Tórax 2021;80(2)
2. Erazo-Muñoz M, Benavides-Cruz F, Acosta-Martínez A, et al: *Acompañamiento virtual y presencial a pacientes hospitalizados durante la pandemia de COVID-19*. Revista Panamericana Salud Pública 2021;45:e97
3. Mitchell LL, Albers EA, Birkelan RW et al: *Caring for a relative with dementia in long term care during COVID-19*. Journal of the American Medical Directors Association 2022;23:428-33.
4. Paravik-Klijn T, Salazar A: *Consejería personalizada en salud en personas con enfermedades crónicas*. Index Enferm 30(4) E-pub27-jun-2022
5. Raveendran AV, Jayavedan R, Sashidaran S: *Long COVID: an overview*. Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.2021;15(3):869-875
6. Day HLS: *Exploring online peer support groups for adults experiencing long COVID in the United Kingdom: qualitative interview study*. J Med Internet Res 2022;24(5) e37674
7. Turabian JL, Pérez-Franco B: *El acompañante en la entrevista clínica de atención primaria*. Medicina de Familia. SEMEGEN. 2015;41(4):206-213.

Sección 2

Alteraciones inflamatorias e inmunológicas

5. **ALTERACIONES INMUNOLÓGICAS**
6. **VASCULITIS**
7. **COVID Y SÍNDROME POST-COVID EN PERSONAS CON VIH**

Alteraciones inmunológicas

Julian A. Gajón, Saraí G. De León Rodríguez, Laura C. Bonifaz

PANORAMA GENERAL DE LA INMUNIDAD POST-COVID-19

Las alteraciones inmunológicas post-COVID-19 involucran tanto las desencadenadas por la respuesta natural a la infección como la respuesta inmune inducida por la vacunación. En el contexto de la infección, estas alteraciones pueden ser benéficas al generar protección natural mediada por anticuerpos y células B y T de memoria, así como perjudiciales al generar una respuesta sostenida no regulada, que puede causar distintas manifestaciones clínicas, desde la pérdida de olfato hasta el desarrollo de enfermedades autoinmunes que comprometen seriamente la calidad de vida de los individuos infectados por SARS-CoV-2.

El estudio de los mecanismos que participan en la protección puede ser relevante para el desarrollo de estrategias de inmunización racionales que despierten una inmunidad protectora a largo plazo en contra de las distintas variantes del virus SARS-CoV-2. Así mismo, el entendimiento de la inmunidad natural ante la infección es de gran utilidad para la búsqueda de marcadores de pronóstico e intervención terapéutica efectiva en grupos de pacientes susceptibles a esta infección. Por otra parte, el estudio de los mecanismos inmunes que participan en los síntomas post-COVID puede ser de gran valor para evitar las secuelas a largo plazo y, con esto, mejorar la calidad de vida.

La pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 ha llevado a una emergencia global, en donde la mayoría de los esfuerzos se han centrado en el desarrollo de vacunas profilácticas con el fin de aminorar los síntomas de la enfermedad, pero hasta el momento no

parecen prevenir la infección por este virus o disminuir su transmisión. Hoy en día, se han vacunado en todo el planeta alrededor de 69% de sus habitantes, más de 5.5 mil millones de personas. Siendo este uno de los esfuerzos de inmunización más grandes en la historia de la humanidad.

Ciertamente, este esfuerzo titánico ha permitido controlar la pandemia de SARS-CoV-2 mediante vacunas de RNA o vectores adenovirales, sobre todo, los cuales inducen una respuesta inmune específica en contra de la proteína “S” de este coronavirus, alcanzando una respuesta inmune tan robusta como la observada en la infección por SARS-CoV-2. De manera interesante, la inmunidad que se alcanza por la combinación de la infección y la inmunización parece ser la más eficiente para el control de la enfermedad. La aparición de variantes de la cepa originaria de Wuhan ha originado preocupación sobre la capacidad de la infección o por las distintas vacunas de proteger en contra de las nuevas variantes.

Lo anterior, en conjunto con el reporte de distintos efectos adversos severos inducidos en un pequeño porcentaje de individuos vacunados, ha llevado a la generación de vacunas de segunda y tercera generación con el mejoramiento de estas estrategias vacunales, que protejan en contra de nuevas variantes y disminuyan la incidencia de efectos adversos.

En este capítulo se revisan los mecanismos de la respuesta inmune a la infección, así como la inmunidad post-COVID-19 en individuos infectados, las secuelas post-COVID-19 y su relación con la respuesta inmune, los fenómenos de autoinmunidad post-COVID-19, así

como la inmunidad en respuesta a las vacunas y sus efectos adversos.¹

INMUNIDAD POST-COVID-19 EN INDIVIDUOS INFECTADOS

La mayoría de los estudios orientados a la descripción de la inmunidad natural inducida por la infección de SARS-CoV-2 se han enfocado en la medición de anticuerpos neutralizantes, dada la gran importancia de estas biomoléculas en la contención de la diseminación viral. Sin embargo, los niveles de anticuerpos varían mucho entre individuos y decaen exponencialmente después de la resolución de la infección, debido a la contracción natural de la respuesta inmune.

Lo anterior no quiere decir que con el paso del tiempo se pierda la inmunidad protectora ante la infección por SARS-CoV-2, ya que esta respuesta también está compuesta por células de memoria que, en el caso de otras infecciones por coronavirus, como SARS-CoV o MERS-CoV, han demostrado durar más de 17 años. Dicha respuesta celular de largo plazo depende principalmente de células T CD8 y CD4, que infiltran los tejidos y residen por tiempos prolongados. Así mismo, las células B productoras de los anticuerpos anti-SARS-CoV pueden ser de nuevo estimuladas para secretar anticuerpos neutralizantes en el caso de reinfección.

Inmunidad innata post-COVID-19

Una de las cuestiones más relevantes en el estudio de la inmunidad post-COVID-19, se relaciona con las firmas inmunológicas asociadas a la protección ante la reinfección de nuevas variantes de SARS-CoV-2. Se ha demostrado de manera retrospectiva que la firma de interferones tipo I, encargados de la respuesta inmune antiviral, es una de las más determinantes en el control de la severidad de la infección por SARS-CoV-2, siendo los pacientes con niveles

altos de interferones tipo I los que en general se caracterizan por desarrollar síntomas leves o moderados de COVID-19 (Figura 5-1).

En relación con lo anterior, diversos estudios han demostrado que la resolución temprana y el montaje de una respuesta de memoria efectiva en contra de SARS-CoV depende estrechamente de la expresión efectiva de estos interferones, así como de la señalización que desencadenan. De hecho, un retraso en la activación de esta vía es considerado un sello característico de la infección moderada-severa de este virus.

La presencia de RNA viral en plasma de individuos infectados induce la sobreexpresión de citocinas inflamatorias, como IL-6, IL-17 e IFN γ . Esta inflamación se ha correlacionado con la severidad de la sintomatología y probablemente pueda estar asociada a los efectos adversos asociados a la infección (Figura 5-1 B).² Se ha reportado que el fenotipo de las células inmunológicas en sangre periférica de pacientes recuperados de COVID-19 severo es muy distinto al observado en pacientes con COVID-19 leve o asintomático. Estos reportes sugieren que la impronta derivada de la infección por SARS-CoV-2 impacta en el fenotipo de una gran cantidad de linajes inmunes circulantes. Entre ellos, las células linfoides innatas, como las células T invariantes asociadas a mucosas (MAIT), las células NK, los linfocitos T y B, así como células mieloides del tipo de las células dendríticas y los monocitos. Estas alteraciones pueden ir desde el incremento de células linfoides innatas en individuos con COVID-19 severo, hasta modificaciones en los patrones de expresión de receptores de quimiocinas en células dendríticas y la expresión de interferones tipo I (Figura 5-1).

En el caso de las células linfoides innatas, se ha documentado que muestran un fenotipo activado en pacientes recuperados de una infección severa por SARS-CoV-2 en comparación con el fenotipo basal observado en

pacientes con infección leve o asintomática. Esto, de nuevo, sugiere una impronta asociada a la activación exacerbada que parece perdurar en el tiempo, aun en ausencia de infección.

Por otra parte, la evidencia señala que el linaje fagocítico mononuclear sufre una reprogramación profunda, ya que tanto las células dendríticas plasmacitoides (pDCs), como las células dendríticas convencionales, se mantienen prácticamente ausentes hasta 38 días posteriores a la resolución de la infección en individuos con sintomatología severa.³ La disminución de este linaje mieloide persiste en algunos pacientes después de siete meses de la infección de SARS-CoV-2 y las pocas células presentes muestran un fenotipo activado con expresión incrementada de CCR7, CD86 y disminución de la expresión de PD-L1, de la integrina $\alpha 4\beta 7$ y de la enzima indolamina deoxigenasa (IDO) (**Figura 5-1 C y D**). Lo anterior sugiere que la impronta genética en estos subtipos celulares es duradera y que podría ser similar al fenómeno de entrenamiento innato, descrito previamente por Netea y colaboradores.^{4,5}

Inmunidad adaptativa post-COVID-19

La protección a largo plazo frente a reinfecciones por agentes patógenos depende de la inducción de una respuesta inmune adaptativa duradera. En el caso de la infección por SARS-CoV-2 se ha descrito que la respuesta adaptativa dura al menos nueve meses, con decaimiento exponencial después de la etapa de convalecencia de los individuos infectados. Esta respuesta es tanto sérica, por la presencia de inmunoglobulinas tipo G (IgGs) anti-SARS-CoV-2, como celular, siendo las células T y B de memoria las responsables de la protección a largo plazo.

De los linajes que pueden permanecer después de la etapa de convalecencia, se ha reportado que las células T CD4 y CD8 pueden encontrarse en circulación con un fenotipo

de memoria efectora, central e inclusive se ha observado en algunos individuos células de memoria de larga vida *Stem Cell Memory* (**Figura 5-1 C**). Sin embargo, estos trabajos que reportan al menos nueve meses de células T específicas anti-SARS-CoV-2 en circulación, se sustentan en extrapolaciones basadas en un seguimiento longitudinal de pacientes convalecientes de COVID-19 hasta de tres meses, dejando la interrogante de si esta extrapolación se acerca a la inmunidad que se induce en cada individuo.

En este contexto, un estudio longitudinal de 12 meses reportó que los individuos infectados por SARS-CoV-2 con cuadro asintomático se caracterizaron por tener alto infiltrado, previo a la infección, de células T de memoria residentes de tejido (TRMs), específicas para coronavirus estacionarios con alta reactividad a péptidos de SARS-CoV-2, probablemente conservados entre coronavirus. Dicho infiltrado se vio enriquecido superada la infección, por células T específicas en contra de SARS-CoV-2 con el mismo fenotipo de residencia de tejido. Estas células T TRM fueron tanto CD4 como CD8 y demostraron expresar en grandes cantidades moléculas antivirales como INF γ y TNF α (**Figura 5-1 A y B**).⁶ Por otro lado, se ha demostrado que las células T circulantes de individuos recuperados de COVID-19 severo se caracterizaron por incremento en la expresión IL-4, una citocina antagonista de la respuesta tipo Th1 antiviral y que polariza hacia una respuesta Th2. Las células T en esos pacientes se caracterizaron por una mayor expresión de CD69, una molécula característica de la activación temprana de células T. Por lo que este fenotipo activado en circulación parece asociarse de forma directa con respuesta sostenida y exacerbada (**Figura 5-1 D**). Contrastantemente, los linfocitos T de individuos infectados con sintomatología leve, se caracterizaron por incremento de la expresión de IL-10, una citocina supresora de la actividad

inflamatoria, sugiriendo que la resolución de la enfermedad depende estrechamente de la regulación a la baja de la activación inmunitaria (Figura 5-1 C).

Esto es relevante si se considera que la activación prolongada de clonas no específicas

o que pudieran tener una reactividad cruzada pueden desencadenar eventos autoinmunes o autoinflamatorios que tal vez afectarían de manera significativa en la calidad de vida de los individuos que han sufrido una infección por SARS-CoV-2.

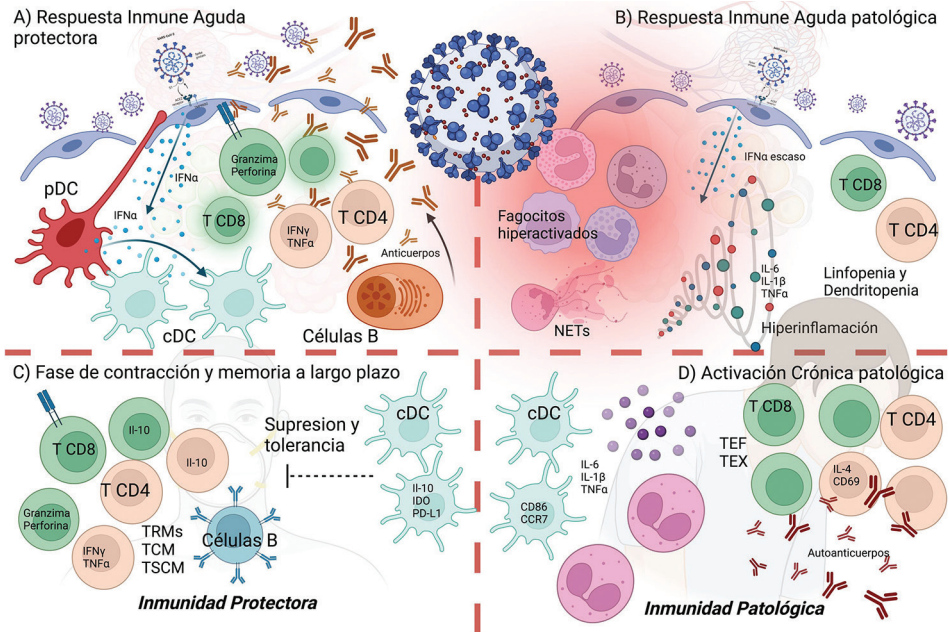


Figura 5-1. Inmunidad natural post-COVID-19. La respuesta inmune en contra del virus de SARS-CoV-2 puede ser protectora o patológica en función del tiempo en que se resuelve la infección, así como por la capacidad de regulación de la actividad inflamatoria de las células inmunes.

A) En una fase aguda protectora existe una activación de la respuesta inmune innata antiviral, caracterizada por la expresión de Interferones tipo I. Las células dendríticas clásicas (cDCs) censan las señales de infección, lo que desencadena su activación que conlleva a la presentación antigénica a células T CD4 y CD8, las cuales secretan citocinas antivirales o, en el caso de las células T CD8, ejercen citotoxicidad sobre las células infectadas. Las células B activadas infiltran los tejidos infectados y secretan anticuerpos neutralizantes de la actividad viral. **B)** La fase aguda patológica se caracteriza por una activación exacerbada de las células inmunes innatas como macrófagos y neutrófilos los cuales secretan citocinas proinflamatorias. Por otro lado, hay ausencia de células innatas como pDCs, cDCs. Lo anterior conlleva a una activación deficiente del sistema inmune, que compromete la resolución de la infección que induce manifestaciones graves o severas de COVID-19. **C)** La inducción de una respuesta inmune aguda protectora y la resolución efectiva de la infección viral, conlleva a la regulación de la activación inmune, caracterizada por la contracción de la respuesta a través de moléculas inhibitorias expresadas por cDCs con un fenotipo regulatorio. Así mismo, la contracción genera fenotipos de memoria de células T CD4 y CD8 residente de tejido (TRM), memoria central (TCM) y memoria de larga vida (TSCM), los cuales protegen a los individuos en contra de reinfecciones. **D)** Por el contrario, la respuesta inmune patológica desencadena un estado de activación crónico en individuos infectados por SARS-CoV-2, la cual perdura aun cuando se ha resuelto la infección. Existe además un retraso de la activación innata que se manifiesta por la presencia de monocitos, neutrófilos que secretan citocinas proinflamatorias y cDCs con fenotipo activado que mantienen la activación de células T y, por lo tanto, favorecen la inflamación crónica. Lo anterior en conjunto desencadena en eventos autoinflamatorios que pueden generar secuelas graves y autoinmunidad.

EFFECTOS ADVERSOS POST-COVID-19

Secuelas post-COVID-19 y su relación con la respuesta inmune

Uno de los principales efectos a largo plazo de la infección por COVID-19 han sido las secuelas asociadas a la infección por SARS-CoV-2. Un fenómeno conocido también como síndrome post-COVID-19 o PASC, por sus siglas en inglés (*Post-Acute Sequelae of COVID-19*), que consiste en una plétora de manifestaciones sintomáticas que pueden durar semanas e incluso meses después a la resolución de la infección viral. De igual forma, estas manifestaciones involucran la interacción estrecha entre células del sistema inmunológico con diversos sistemas como respiratorio, neurológico, renal, cardiovascular, hematológico, gastrointestinal y musculo-esquelético, entre otros.^{7,8} Los reportes indican que al menos 10% de las personas infectadas por SARS-CoV-2 han sufrido alguna PASC. En Reino Unido se contabilizaron de 1 a 2 millones de personas que desarrollaron al menos un evento adverso post-COVID-19, con duración media de 12 semanas.

Sin embargo, secuelas como desórdenes cognitivos, depresión, ansiedad, pérdida de memoria, insomnio y fatiga, pueden prevalecer al menos por un año. En el caso de Alemania, al menos 26 % de la población adulta ha reportado PASC, que afecta su desempeño laboral; de las cuales, las de mayor prevalencia fueron la fatiga, los desórdenes neurocognitivos y los problemas cardiorrespiratorios.

Sumado a esto, se ha reportado que mujeres y hombres sufren de forma distinta dichas secuelas. Por ejemplo, las mujeres tienden a presentar menos secuelas de tiempo corto, en comparación con los hombres. Mientras que presentan más secuelas a largo plazo como depresión, actividad física comprometida y riesgo de fallo cardiovascular.

La patogénesis asociada al desarrollo de PASC es desconocida al momento. Sin embargo, se sabe que es multifactorial y, por lo tanto, sumamente compleja. Por una parte, la evidencia apunta a que SARS-CoV-2 alcanza la circulación sistémica durante la fase aguda de la infección y se “siembra” en tejidos periféricos al sitio de infección, en donde, por mecanismos desconocidos, puede persistir, aun cuando la infección se haya resuelto. Así mismo, hay evidencia que señala la posible reactivación de otros virus en ciclo lisogénico o de persistencia crónica, como el virus de Epstein-Bar. De igual forma, se ha reportado que la hiperactivación desencadenada por la infección de SARS-CoV-2 es determinante para el desarrollo de PASC (**Figura 5-2 A**).

Sin duda, el espectro PASC puede asociarse a interacciones complejas entre componentes virales y el sistema inmune de los individuos infectados, el cual, en la etapa aguda de la infección, sufre una activación exacerbada que genera una impronta profunda en los componentes del sistema inmune.

Un estudio longitudinal en 300 individuos con síntomas post-COVID-19 ha demostrado una estrecha relación entre distintos componentes del sistema inmune con los síntomas presentados. Por un lado, en este estudio se encontró una correlación importante entre distintos autoanticuerpos como anticuerpos antiproteínas chaperonas de la replicación o de la maquinaria transcripcional ribosomal, con el desarrollo de PASC, como la tos crónica con expectoración, síntomas gastrointestinales, como la diarrea crónica e, inclusive, con la incapacidad de realizar ejercicios físicos. También se demostró que los linfocitos durante la fase de contracción son distintos entre individuos que presentan PASC y los que no las presentaron. De entre los fenotipos más sobresalientes, se encontraron células T CD8 con fenotipo de memoria efectora, con alta expresión de

moléculas citotóxicas, como Granzimas y Perforinas, que correlacionaron positivamente con el desarrollo de manifestaciones gastrointestinales (Figura 5-2 D).

También, se encontró que células T CD8 que expresan el factor de transcripción TCF-1 correlacionaron positivamente con el desarrollo de anosmia y otras complicaciones respiratorias. Cabe resaltar que estas células fueron SARS-CoV-2 específicas y, por lo tanto, su presencia se asoció de forma directa con la

infección de este virus. También se ha reportado que las células T CD8 de sujetos con PASC presentan menor respuesta a la estimulación *in vitro*, sugiriendo que esta activación crónica correlaciona con un estado progresivo de disfunción de estas células, que podría tener implicaciones, limitando el proceso homeostático de las células T de memoria.⁹ La activación crónica de los componentes del sistema inmune se ha asociado recientemente a la abundancia de monocitos no clásicos en circulación

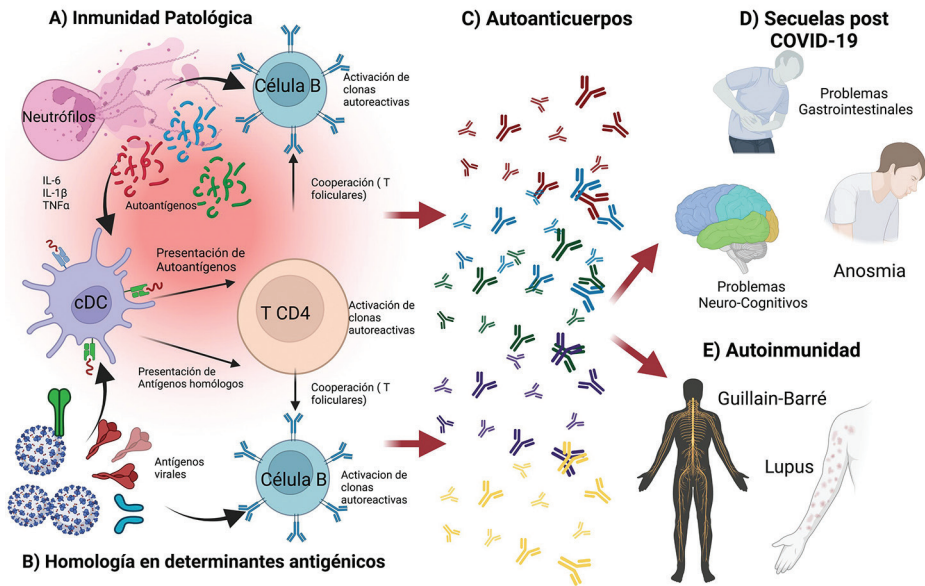


Figura 5-2. Mecanismos inmunitarios de las secuelas post-COVID-19: La inmunidad patológica inducida en algunos individuos infectados por SARS-CoV-2 puede generar distintas secuelas post-COVID-19.

A) Por un lado, la inflamación crónica del sistema inmune genera la liberación de autoantígenos de células que mueren producto de la hiperinflamación. **B)** Así mismo, se ha reportado que los determinantes antigénicos de las proteínas de SARS-CoV-2 (péptidos de 7 aminoácidos) comparten una gran homología con ciertas proteínas propias de los individuos infectados. **C)** Esta combinación de inflamación, autoantígenos y homología antigénica entre SARS-CoV-2 y elementos del proteoma de los individuos puede romper la tolerancia inmune y desencadenar en el reconocimiento del sistema inmune de elementos propios y, por lo tanto, montar una respuesta autoinflamatoria o en algunos casos autoinmunes que en etapas iniciales se ve reflejada en la presencia de autoanticuerpos. Dependiendo de la severidad de la autoinflamación se pueden generar. **D)** Secuelas post-COVID-19 leves como la anosmia (se superan en meses). **E)** Autoinmidades severas que requieren intervención terapéutica (Lupus o Guillain-Barré).

con fenotipo activado, que después de 16 meses postinfección aún presentan antígenos de SARS-CoV-2, como la proteína S. Lo anterior se relaciona con reportes previos de un tipo de infección crónica de este coronavirus, el cual, por mecanismos aún no esclarecidos, puede mantener reservorios virales en células de distintos tejidos.⁷⁻¹⁰ Por otro lado, también se ha reconocido que la activación y expansión de células T espectadoras o *bystander* (células T reactivas a diversos antígenos no asociados a SARS-CoV-2), es un factor determinante para el desarrollo de PASC. Por ejemplo, la activación de células T específicas para el virus del Citomegalovirus (CMV) ha demostrado que estas tienen una fuerte correlación con el desarrollo de secuelas gastrointestinales post-COVID-19. Se ha observado que, en comparación con sujetos sanos, los individuos convalecientes poseen seis veces más células T CD8 específicas para CMV. De estas, un fenotipo con alta expresión de Granzima Y se correlacionó con el desarrollo de secuelas gastrointestinales. De tal forma, que al menos en el caso de este tipo de secuelas, está asociada la activación crónica de células T CD8 específicas para SARS-CoV-2 como para CMV.

Un análisis integral de los componentes innatos y adaptativos del sistema inmune de individuos con PASC encontró que los inmunofenotipos entre los individuos con dichas secuelas pueden clasificarse en tres grupos. El primero se caracterizó por un alto infiltrado de células T CD8 citotóxicas, células T CD4 Th1 y monocitos tipo M1, así como presencia de RNA viral en circulación (RNAemia). Este grupo se encontró sobrerrepresentado en individuos convalecientes de COVID-19 moderado, el cual se correlacionó positivamente con el desarrollo de secuelas neurológicas y de tipo respiratorias. Un segundo grupo se encontró enriquecido de células T CD4 Th2, monocitos con firma M2 y de células mieloides supresoras, además de que los individuos de este grupo

se caracterizaron por haber desarrollado una enfermedad severa, los cuales se caracterizaron por desarrollar secuelas gastrointestinales y de tipo respiratorio.

Un grupo intermedio entre los mencionados (con abundancia de ambos grupos celulares), se caracterizó por correlacionar positivamente con el desarrollo de secuelas en la función neurológica de tipo cognitivas, así como anosmia. Por último, un grupo con células no activadas, encontradas de forma normal en individuos con COVID-19 leve, se caracterizó por correlacionar positivamente con el desarrollo de secuelas leves a nivel gastrointestinal y la presencia de anosmia (**Figura 5-2 D**).

De tal forma que, si bien el desarrollo de secuelas parece ser multifactorial, los estudios longitudinales sugieren que la severidad de la fase aguda de infección por SARS-CoV-2 puede ser determinante en el desarrollo de estas. A su vez, se tiene establecido que esta severidad depende de la edad de los individuos, presencia de comorbilidades y algunas variantes polimórficas en genes asociados a la presentación antigénica (complejo mayor de histocompatibilidad), así como receptores de reconocimiento innato, como los de tipo Toll (TLRs) y en moléculas de la respuesta antiviral como las de la vía de interferones tipo 1 y de la vía cGAS/STING.^{11,12} En el caso de los autoanticuerpos encontrados en una gran proporción de individuos con PASC, es poco claro hasta el momento si se trata de una enfermedad autoinmunitaria, subyacente a la infección por SARS-CoV-2 o si en realidad la infección por este virus desencadena autoinmunidad. Al respecto, una revisión exhaustiva de Knight y colaboradores encontró que ambos escenarios se encuentran en pacientes con PASC. Por un lado, 15% de estos pacientes, convalecientes de COVID-19 severo, presentan desde el inicio de la infección títulos elevados de autoanticuerpos, sobre todo de antinterferón alfa; sin embargo, también se ha demostrado que la

misma infección puede generar autoanticuerpos como los comentados antes. Esto, quizá por la activación exacerbada de las trampas extracelulares de neutrófilos (NET), que se sabe liberan diversos componentes nucleares en un contexto inflamatorio. Así mismo, se ha comprobado que estos autoanticuerpos se derivan de una activación extrafolicular de linfocitos B autorreactivos, los cuales sufren procesos linfopoyéticos de emergencia.

Autoinmunidad post-COVID-19

La infección causada por el virus SARS-CoV-2, sin duda, desencadena una activación exacerbada en las células del sistema inmunológico.³ La cual, como se mencionó, puede desencadenar la generación de eventos autoinmunes en los individuos infectados.

El desarrollo de patologías autoinmunes es un sello característico de algunas infecciones virales, como la infección por EVB, CMV o el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV), en donde la hiperactivación de la respuesta inmune es también la responsable del desarrollo de estas patologías.

En el caso de enfermedades autoinmunes desarrolladas por la infección por SARS-CoV-2, es poco claro el mecanismo por el cual los pacientes desarrollan estas patologías. Se sugiere que al igual que en otras infecciones virales, la sobreactivación del sistema inmune lleva a una pérdida de la tolerancia periférica en contra de autoantígenos (**Figura 5-2 A**). Sin embargo, una segunda hipótesis asume que la semejanza molecular de determinantes antigénicos del virus es alta respecto a ciertos péptidos del proteoma humano. A este respecto, un estudio indica que secuencias peptídicas de siete aminoácidos en el proteoma humano comparten alta homología con determinantes antigénicos de SARS-CoV-2, entre las que resaltan folistatina, la proteína cerebelina-2, el receptor de crecimiento parecido a insulina, el receptor olfativo 7D4 y trombospondina-3. Se han

reportado diversos autoanticuerpos en contra de dichas proteínas en pacientes con COVID-19, por lo que diversos autores han señalado que este pudiera ser el mecanismo por el cual se desarrollan enfermedades autoinmunes e inclusive pudieran ser responsables de la severidad de la enfermedad (**Figura 5-2 B**).

Contrastantemente, la hipótesis que sostiene que la autoinmunidad puede sustentarse por un estado de hiperactivación inmune se basa en diversos estudios que señalan que la hiperactivación de neutrófilos en individuos infectados por SARS-CoV-2 desencadena en una activación anormal de NET, las que liberan material genómico en un contexto de inflamación, junto con distintas proteasas que citrulinan proteínas nucleares. Dicha citrulinación ha demostrado ser importante para el reconocimiento autoantigénico en otras patologías autoinmunes. Esta liberación de componentes intracelulares en un contexto inflamatorio pudiera ser responsable de la generación de autoanticuerpos antiproteínas nucleares encontrados en pacientes con COVID-19, como anti-Ro52, anti-Ro60, anti-Histona H2 o anti-ADN de doble cadena. Inclusive, la activación de NETs pudiera ser la responsable de la liberación del factor de coagulación de Lupus, del cual también se han encontrado antianticuerpos en pacientes con COVID-19 (**Figura 5-2 C**).

Lo que es un hecho, es que un porcentaje de individuos convalecientes de COVID-19 ha reportado el desarrollo de enfermedades autoinmunes que comprometen seriamente su calidad de vida. De las enfermedades con mayor incidencia en estos individuos resalta el desarrollo de síndrome antifosfolípidos, el síndrome de Guillain-Barré, la vasculitis, la enfermedad de Kawasaki y Lupus Eritematoso Sistémico (**Figura 5-2 E**).

Lo anterior ha llevado al desarrollo de distintas estrategias para tratar la infección por SARS-CoV-2 que, a su vez, prevengan el

desarrollo de secuelas por la infección con este virus. Hoy, la estrategia más prometedora es el desarrollo de vacunas que puedan prevenir la infección y, por lo tanto, el desarrollo de secuelas.^{13,14}

INMUNIDAD CONTRA SARS-COV-2 EN INDIVIDUOS VACUNADOS

Inmunidad debida a vacunas

El uso de vacunas contra COVID-19 y la creación de estas hasta su aprobación como uso de emergencia en tan solo un par de años es un gran logro de la humanidad. De acuerdo con las estadísticas, actualmente más de 13 mil millones de dosis de vacunas contra COVID-19 han sido administradas y alrededor de 69% de la población mundial ha recibido al menos una dosis.¹⁵ Dentro de las vacunas más utilizadas se encuentran aquellas que se basan en vectores adenovirales o ARN mensajero. Es bien sabido que el uso de las vacunas ha reducido el riesgo de padecer COVID-19 severo, así como los índices de hospitalización y mortalidad.¹⁶ A lo largo de su desarrollo se ha evaluado el impacto y grado de inmunidad que pueden generar los diferentes tipos de vacunas, el cómo esto resulta diferente de la inmunidad generada por la infección natural, así como algunos de los efectos adversos que estas pueden provocar.

Entre los elementos que se han evaluado con mayor ahínco, al igual que en la inmunidad natural, son los niveles de anticuerpos neutralizantes encontrados en el suero de los sujetos vacunados. De este modo, se ha observado que para la mayoría de las vacunas los títulos de anticuerpos neutralizantes IgG anti-S alcanzan su nivel más alto a los 29 días y decaen progresivamente con una sola dosis.¹⁷ Hallazgos señalan que en algunos individuos las vacunas basadas en vectores adenovirales pueden alcanzar niveles de anticuerpos similares a aquellos que tienen inmunidad natural e incluso superiores, cuando se utilizan vacunas

basadas en ARN mensajero.¹⁶ En un estudio donde se compara la inmunidad de sujetos convalecientes vacunados contra sujetos únicamente vacunados, se observó a lo largo del tiempo que en los sujetos con infección previa los niveles de anticuerpos neutralizantes resultaron más altos que en los sujetos solamente vacunados. Estos niveles son similares en todos los sujetos tras siete meses de la vacunación, destacando la importancia de un esquema de vacunación de al menos dos dosis y un refuerzo para lograr una inmunidad protectora duradera.¹⁷ Con respecto a la inmunidad celular, se ha encontrado en individuos vacunados la presencia de linfocitos CD4 activados, en porcentajes similares a la infección natural, específicos a la proteína S productores de IFN γ , IL-2 o TNF α tanto en vacunas adenovirales como de ARN mensajero, al comparar 20 días después de la vacunación o de la resolución de la infección natural. Las células T CD8 específicas contra la proteína S también son encontradas en niveles similares.¹⁸ Aún es importante evaluar por cuánto tiempo permanece la respuesta de dichas células T lograda a través de la vacunación. En este sentido, algunos estudios han establecido que la inmunización en contra de SARS-CoV-2 puede inducir protección celular y sérica al menos durante ocho meses.¹⁹ Un tiempo muy similar al observado en la respuesta inmune montada de forma natural en pacientes con COVID-19.

Combinación de vacunas

En la mayoría de los ensayos clínicos los cuadros de vacunación se probaron usando una misma vacuna, sin embargo, hoy día se sigue evaluando la efectividad de combinar diferentes estrategias, así como su impacto en la inmunidad generada. Por ejemplo, en un estudio en ratones se observó que una dosis primaria de Sputnik V seguida de AstraZeneca, ambas generadas de vectores adenovirales, resultó en mayores niveles de anticuerpos neutralizantes

que los esquemas homogéneos de las diferentes vacunas.²⁰ Por otro lado, en humanos se encontró que al combinar AstraZeneca, un vector adenoviral, con Pfizer, una vacuna de ARNm, se producían alrededor de 11 veces más anticuerpos IgG e IgA anti-S comparado a los esquemas homogéneos de las dos vacunas.²¹

Protección frente a diferentes variantes

La mayoría de las vacunas utilizadas en la actualidad están basadas en la estructura peptídica de la proteína espiga de la cepa parental de SARS-CoV-2. A pesar de ello, a lo largo del tiempo han surgido variantes que se han denominado *de interés* por su potencial de contagio, como alfa, delta y ómicron, siendo esta última una de las más preocupantes en los últimos meses debido a su potencial de evadir la inmunidad generada por vacunas.

La variante ómicron se caracteriza por diferir en un alto grado con respecto a la cepa parental; se ha reportado que tiene 55 mutaciones respecto al virus original de Wuhan, 32 de ellas en la proteína S o espiga.²² Lo anterior contribuye a su rápida expansión y alto potencial de escape de la inmunidad, ya que este virus muestra un escape a la actividad neutralizante de anticuerpos sin precedentes.²³ Se ha observado que solo dos dosis de vacuna no es suficiente para proteger en su totalidad contra ómicron, ya que se observa tras siete meses menor capacidad neutralizante contra el virus comparado con la cepa parental.²⁴ Se ha observado que el uso de una tercera dosis puede reducir este efecto.^{23,25,26} En un estudio que busca integrar varios reportes, se compara la reactividad de células T CD4 y CD8 generado por diferentes esquemas de vacunación frente a la cepa parental y ómicron; se logra observar que, para la mayoría de las vacunas, existe menor respuesta con el régimen básico (dos dosis), en especial en células T CD8 citotóxicas, destacando de nuevo la importancia de un esquema de refuerzo para abatir el escape de las diferentes variantes de SARS-CoV-2.

Autoinmunidad producida por vacunas

La inmunización es una de las estrategias más efectivas para prevenir enfermedades, salvando incontables vidas a partir de su implementación. En el contexto de la pandemia de COVID-19, las vacunas no sólo han salvado vidas, sino también aliviado la carga hospitalaria, así como relajado las medidas de confinamiento. A pesar de su efectividad, ninguna vacuna es 100% segura, ya que pueden provocar efectos adversos en un pequeño porcentaje de la población.

Algunos de estos más comunes pueden ser enrojecimiento en el área de aplicación, prurito, cefalea, fiebre, etc. Sin embargo, en algunos sujetos se ha reportado que sufren reacciones más severas. Recientemente se reportó que el uso de vacunas contra COVID-19 puede estar asociado a la aparición de enfermedades autoinmunes como el síndrome de Guillain-Barré, trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacunas, enfermedades reumáticas, etc. A este grupo de enfermedades se les ha denominado COVAD (*COVID-19 Vaccination Autoimmune Diseases*).^{27,28} A pesar de que se han observado estas asociaciones, aún no se conoce de forma cierta la causa por la cual las vacunas podrían estar generando estas enfermedades.

La definición de acontecimiento adverso postvacunal de la Organización Mundial de la Salud es la siguiente: cualquier acontecimiento médico adverso que se produzca después de la inmunización y que no tenga necesariamente una relación causal con el uso de la vacuna.²⁹ De manera tradicional, existen sobre todo cuatro tipos de vacunas; aquellas basadas en microorganismos vivos o atenuados, microorganismos inactivados, de subunidades y toxoides. En el contexto de COVID-19, se han usado las vacunas basadas en vectores virales y las de ARN mensajero. Además, las vacunas suelen contener adyuvantes, estabilizadores y preservantes para su distribución y

conservación que podrían a su vez contribuir con algún efecto adverso, tal como enfermedades autoinmunes.

Una de las principales teorías que buscan explicar este indeseable efecto de las vacunas es el mimetismo molecular. De acuerdo con esta hipótesis, el antígeno administrado junto con los adyuvantes de la formulación puede tener cierta relación estructural con antígenos propios, por lo cual, al entrar en contacto con el sujeto, puede activar clonas autorreactivas que desencadenan la sintomatología.³⁰ Por ejemplo, algunos reportes indican que la infección por SARS-CoV-2 también puede generar autoinmunidades que se deberían a similitudes entre la proteína espiga y proteínas surfactantes del pulmón. Otras de las hipótesis que buscan explicar el origen de la autoinmunidad es la producción de autoanticuerpos o la hiperactivación inmune debido a adyuvantes de las vacunas.

Entre algunas de las enfermedades autoinmunes asociadas a las vacunas contra COVID-19 se encuentran: trombocitopenia trombótica inducida por vacunas, la cual en su mayoría se ha reportado en mujeres jóvenes de entre 22 y 49 años aproximadamente, ocho días después de la vacunación. Algunos autores sugieren que este evento se genera gracias a la activación de plaquetas debido a anticuerpos

antifactor plaquetario.^{4,30-32} Asimismo, se ha observado que en un grupo de individuos desarrollan enfermedades hepáticas autoinmunes, como hepatitis, esto sobre todo en mujeres que recibieron vacunas de ARNm.³³⁻³⁶ Otra enfermedad observada es el síndrome Guillain-Barré, que se caracteriza por un desorden neurológico autoinmune que afecta las terminaciones nerviosas. De acuerdo con el Sistema de Notificación de Reacciones Adversas a las Vacunas, hasta el 26 de diciembre de 2022 se habían reportado 950 817 casos de este síndrome asociado a alguna vacuna contra COVID-19, de los cuales la mayoría ocurren en mujeres.² Entre las enfermedades reumáticas autoinmunes reportadas se encuentran casos de polimialgia reumática, artritis reumatoide y, con menos frecuencia, lupus eritematoso sistémico.³⁷⁻³⁹ Es importante mencionar que, aunque los reportes de enfermedades autoinmunes relacionados con las vacunas siguen creciendo, es necesario estudiar los mecanismos biológicos que podrían dirigir a estos eventos y sugerir asociación causal entre la administración de las vacunas y el desarrollo de enfermedades autoinmunes. De igual forma, será necesario buscar indicadores de riesgo, ya que en la mayoría de los casos este representa, para la población que puede padecer la infección, ser superior a los posibles efectos adversos de las vacunas.

CONCLUSIONES

La inmunidad post-COVID-19 ha revolucionado el entendimiento del sistema inmunológico ante una infección viral respiratoria sin precedente; esta nos ha llevado a tratar de entender los procesos de activación del sistema inmune, desde la perspectiva de protección, así como desde la perspectiva patológica para establecer abordajes terapéuticos que ayuden a prevenir y tratar la infección por el virus de SARS-CoV-2, pero sobre todo a prevenir el desarrollo de las secuelas que devienen a la infección por este virus ([Figura 5-3](#)).

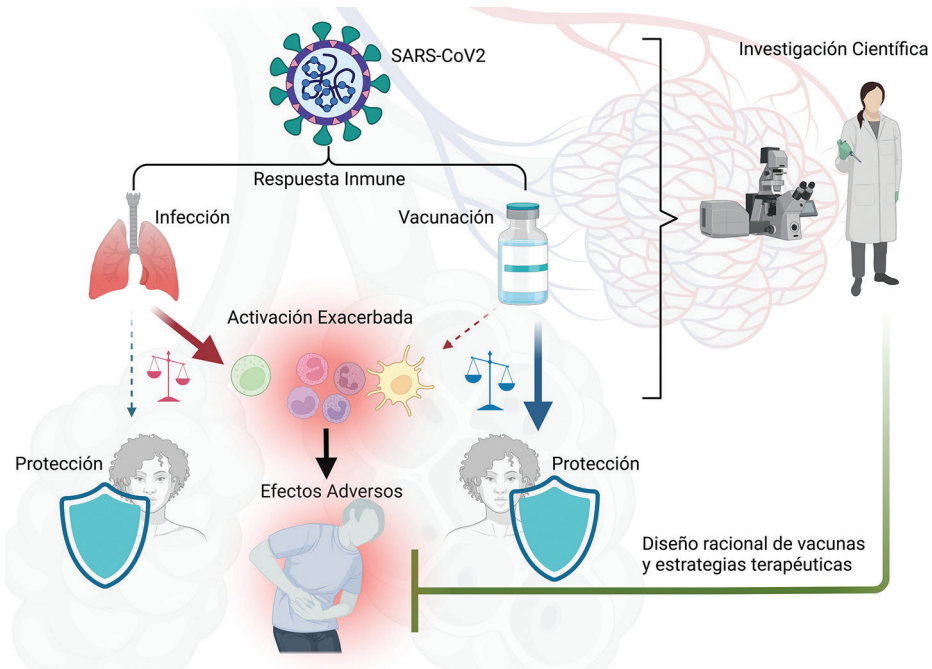


Figura 5-3. Panorama de la respuesta inmune post-COVID-19: La respuesta inmune en contra del virus de SARS-CoV-2 puede referirse tanto a la generada por la exposición e infección como a la inducida por estrategias de inmunización. La infección induce tanto respuesta protectora como inmunidad patológica que conlleva a efectos adversos moderados y severos. Las estrategias de vacunas resultan en una evidente protección en los individuos ante SARS-CoV-2. De tal forma que el panorama actual de la respuesta inmune post-COVID-19 se puede entender como una balanza de los mecanismos que participan en la protección y la patología.

REFERENCIAS

- Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med.* 2022 Jul;28(7):1461–7.
- Rovito R, Bono V, Augello M, Tincati C, Mainoldi F, Beaudoin-Bussièrès G, et al. Association between SARS-CoV-2 RNAemia and dysregulated immune response in acutely ill hospitalized COVID-19 patients. *Sci Rep.* 2022 Nov 16;12(1):19658.
- Liechti T, Iftikhar Y, Mangino M, Beddall M, Goss CW, O'Halloran JA, et al. Immune phenotypes that are associated with subsequent COVID-19 severity inferred from post-recovery samples. *Nat Commun.* 2022 Nov 25;13(1):7255.
- Laing AG, Lorenc A, del Molino del Barrio I, Das A, Fish M, Monin L, et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med.* 2020 Oct 1;26(10):1623–35.
- Netea MG. Training innate immunity: the changing concept of immunological memory in innate host defence. 43:881–4.
- Diniz MO, Mitsi E, Swadling L, Rylance J, Johnson M, Goldblatt D, et al. Airway-resident T cells from unexposed individuals cross-recognize SARS-CoV-2. *Nat Immunol.* 2022 Sep;23(9):1324–9.
- Files JK, Sarkar S, Fram TR, Boppana S, Sterrett S, Qin K, et al. Duration of post-COVID-19 symptoms is associated with sustained SARS-CoV-2-specific immune responses. *JCI Insight.* 2021 Aug 9;6(15):e151544.
- Bowe B, Xie Y, Al-Aly Z. Acute and postacute sequelae associated with SARS-CoV-2 reinfection. *Nat Med.* 2022 Nov;28(11):2398–405.
- Peluso MJ, Deitchman AN, Torres L, Iyer NS, Munter SE, Nixon CC, et al. Long-term SARS-CoV-2-specific immune and inflammatory responses in individuals recovering from COVID-19 with and without post-acute symptoms. *Cell Rep.* 2021 Aug 10;36(6):109518.
- Patterson BK, Francisco EB, Yogendra R, Long E, Pise A, Rodrigues H, et al. Persistence of SARS CoV-2 S1 Protein in CD16+ Monocytes in Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) up to 15 Months Post-Infection. *Front Immunol.* 2021;12:746021.

11. Su Y, Yuan D, Chen DG, Ng RH, Wang K, Choi J, et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022 Mar 3;185(5):881–895.e20.
12. LaVergne SM, Stromberg S, Baxter BA, Webb TL, Dutt TS, Bery K, et al. A longitudinal SARS-CoV-2 biorepository for COVID-19 survivors with and without post-acute sequelae. *BMC Infect Dis*. 2021 Jul 13;21(1):677.
13. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021 Apr;20(4):102792.
14. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science*. 2022 Mar 11;375(6585):1122–7.
15. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, Appel C, Giattino Ch, Hasell J, et al. “Coronavirus Pandemic (COVID-19)”. Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: ‘<https://ourworldindata.org/coronavirus>’ [Online Resource] Coronavirus (COVID-19) Vaccinations. In: 16.
16. Cortellini A, Aguilar-Company J, Salazar R, Bower M, Sita-Lumsden A, Plaja A, et al. Natural immunity to SARS-CoV-2 and breakthrough infections in vaccinated and unvaccinated patients with cancer. *Br J Cancer*. 2022 Nov 9;127(10):1787–92.
17. Wratil PR, Stern M, Priller A, Willmann A, Almanzar G, Vogel E, et al. Three exposures to the spike protein of SARS-CoV-2 by either infection or vaccination elicit superior neutralizing immunity to all variants of concern. *Nat Med*. 2022 Mar;28(3):496–503.
18. Castro Dopico X, Ols S, Loré K, Karlsson Hedestam GB. Immunity to SARS-CoV-2 induced by infection or vaccination. *J Intern Med*. 2022;291(1):32–50.
19. Barouch DH, Stephenson KE, Sadoff J, Yu J, Chang A, Gebre M, et al. Durable Humoral and Cellular Immune Responses 8 Months after Ad26.COV2.S Vaccination. *N Engl J Med*. 2021 Sep 2;385(10):951–3.
20. Elgallal EA. Mixing of Sputnik V and AstraZeneca COVID-19 Vaccines. 2021;3.
21. Zuo F, Abolhassani H, Du L, Piralla A, Bertoglio F, de Campos-Mata L, et al. Heterologous immunization with inactivated vaccine followed by mRNA-booster elicits strong immunity against SARS-CoV-2 Omicron variant. *Nat Commun*. 2022 May 13;13(1):2670.
22. Jacobsen H, Strengert M, Maaß H, Ynga Durand MA, Kätzmarzyk M, Kessel B, et al. Diminished neutralization responses towards SARS-CoV-2 Omicron VoC after mRNA or vector-based COVID-19 vaccinations. *Sci Rep*. 2022 Nov 18;12(1):19858.
23. Pérez-Then E, Lucas C, Monteiro VS, Miric M, Brache V, Cocho L, et al. Neutralizing antibodies against the SARS-CoV-2 Delta and Omicron variants following heterologous CoronaVac plus BNT162b2 booster vaccination. *Nat Med*. 2022 Mar;28(3):481–5.
24. Jacobsen H, Cobos Jiménez V, Sitaras I, Bar-Zeev N, Čičin-Šain L, Higdon MM, et al. Post-vaccination T cell immunity to omicron. *Front Immunol*. 2022 Jul 26;13:944713.
25. Belik M, Jalkanen P, Lundberg R, Reinholm A, Laine L, Väisänen E, et al. Comparative analysis of COVID-19 vaccine responses and third booster dose-induced neutralizing antibodies against Delta and Omicron variants. *Nat Commun*. 2022 May 5;13(1):2476.
26. Zhu Y, Liu S, Zhang D. Effectiveness of COVID-19 Vaccine Booster Shot Compared with Non-Booster: A Meta-Analysis. *Vaccines*. 2022 Aug 25;10(9):1396.
27. Muscle and Nerve - 2022 - Gil-Vila - COVID-19 Vaccination in Autoimmune Diseases COVAD study Vaccine safety in.pdf.
28. Al-Allaf AW, Neethu M, Al-Allaf Y. A Case Series and Literature Review of the Association of COVID-19 Vaccination With Autoimmune Diseases: Causality or Chance? *Cureus [Internet]*. 2022 Sep 1 [cited 2022 Dec 18]; 29. Akinosoglou K, Tzivaki I, Marangos M. Covid-19 vaccine and autoimmunity: Awakening the sleeping dragon. *Clin Immunol*. 2021 May;226:108721.
30. Rodríguez Y, Rojas M, Beltrán S, Polo F, Camacho-Domínguez L, Morales SD, et al. Autoimmune and auto-inflammatory conditions after COVID-19 vaccination. New case reports and updated literature review. *J Autoimmun*. 2022 Oct;132:102898.
31. Ishay Y, Kenig A, Tsemach-Toren T, Amer R, Rubin L, Hershkovitz Y, et al. Autoimmune phenomena following SARS-CoV-2 vaccination. *Int Immunopharmacol*. 2021 Oct;99:107970.
32. Jafarzadeh A, Jafarzadeh S, Pardehshenas M, Nemati M, Mortazavi SMJ. Development and exacerbation of autoimmune hemolytic anemia following COVID-19 vaccination: A systematic review. *Int J Lab Hematol [Internet]*. [cited 2022 Dec 27];n/a(n/a). 33. Garrido I, Lopes S, Simões MS, Liberal R, Lopes J, Carneiro F, et al. Autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccine – more than a coincidence. *J Autoimmun*. 2021 Dec;125:102741.
34. Ghielmetti M, Schaufelberger HD, Mieli-Vergani G, Cerny A, Dayer E, Vergani D, et al. Acute autoimmune-like hepatitis with atypical anti-mitochondrial antibody after mRNA COVID-19 vaccination: A novel clinical entity? *J Autoimmun*. 2021 Sep;123:102706.
35. Zheng H, Zhang T, Xu Y, Lu X, Sang X. Autoimmune hepatitis after COVID-19 vaccination. *Front Immunol*. 2022 Nov 25;13:1035073.
36. McShane C, Kiat C, Rigby J, Crosbie Ó. The mRNA COVID-19 vaccine – A rare trigger of autoimmune hepatitis? *J Hepatol*. 2021 Nov;75(5):1252–4.
37. Rai A, Aashish, Priya, Karmani S, Abbas W, Khatri G. Prevalence of rheumatoid arthritis following COVID-19 vaccine: An autoimmune disorder. *Ann Med Surg*. 2022 Oct;82:104628.
38. Velikova T, Georgiev T. SARS-CoV-2 vaccines and autoimmune diseases amidst the COVID-19 crisis. *Rheumatol Int*. 2021 Mar;41(3):509–18.
39. Bieber A, Sagy I, Novack L, Brikman S, Abuhasira R, Ayalon S, et al. BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine and booster in patients with autoimmune rheumatic diseases: a national cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2022 Jul;81(7):1028–35.

Vasculitis

Olga Lidia Vera Lastra

VASCULITIS SISTÉMICAS: INTRODUCCIÓN

Las vasculitis son un grupo de enfermedades que se caracterizan por la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos y diversas manifestaciones sistémicas.

Respecto a la frecuencia y sexo, las vasculitis pueden afectar a hombres y mujeres, con discreto predominio en los hombres, como en las vasculitis asociadas a los Anticuerpos Anticitoplasma del Neutrófilo (ANCA) o predominio en las mujeres, como en la arteritis de Takayasu. Se puede observar en todas las edades con cierto predominio en adultos mayores, como en la arteritis de células gigantes, pero también los niños pueden padecer vasculitis, como el síndrome de Henoch-Schonlein y la enfermedad de Kawasaki.

Algunas se observan más en el norte de Europa, como en la poliangeitis con granulomatosis (granulomatosis de Wegener) y la poliangeitis eosinofílica con granulomatosis (Churg-Straus), más frecuentes en dicha zona y Norteamérica y la poliangeitis microscópica al sur de Europa y países asiáticos.

Se ha considerado que en individuos genéticamente predispuestos y diversos factores ambientales, como los agentes infecciosos (virus, bacterias y hongos), medicamentos, sílice, cocaínas, entre otros, que interactúan con el sistema inmune, producen un desbalance inmunológico que conduce a las vasculitis sistémicas.

La clasificación de las vasculitis, de acuerdo con la Conferencia Internacional de Chapel Hill, las divide en las que afectan grandes, medianos y pequeños vasos, así como

vasculitis de vasos variable, vasculitis monoorgánica, vasculitis asociada con enfermedades sistémicas y vasculitis asociada con una probable etiología. En esta clasificación, uno de los grupos más grandes son las vasculitis que afectan a los vasos de pequeño calibre, como las Vasculitis Asociadas a los Anticuerpos Anticitoplasma del Neutrófilo (VAA).

Las manifestaciones clínicas dependerán del tamaño, tipo y localización de los vasos afectados y se requiere una gran sospecha clínica para su diagnóstico. Cuando la piel está afectada, este es más fácil; sin embargo, existen otras manifestaciones multisistémicas, como el tracto respiratorio superior e inferior, los riñones, el sistema nervioso, los ojos y el sistema musculoesquelético.

El diagnóstico se basa en las manifestaciones clínicas, en especial, cuando existe afección cutánea, el diagnóstico se enfoca más rápidamente hacia una vasculitis; pero, en ocasiones, no existe afección cutánea y predomina la afección renal y pulmonar. Los exámenes de laboratorio en general son inespecíficos pero hay algunos datos que orientan al diagnóstico, como leucocitosis, trombocitosis, anemia normocítica normocrómica. El examen general de orina es anormal por la presencia de proteinuria, leucoeritrocituria; pero la presencia de los ANCA orientan al diagnóstico de VAA, la presencia del virus de la hepatitis B orienta a la poliarteritis nodosa, cuya frecuencia ha disminuido con el advenimiento de nuevos tratamientos para la hepatitis B.

Los estudios de radiografías simples del tórax, tomografías de tórax y de senos paranasales son importantes para buscar la presencia de sinusitis, nódulos pulmonares, afección

intersticial pulmonar; los estudios de angiografías o angiorresonancia para arteritis de Takayasu.

En relación con los estudios de histopatología, se deben realizar en busca de la presencia de inflamación de la pared de los vasos, datos de necrosis fibrinoide o leucocitoclasia o la presencia de inflamación granulomatosa.

En el tratamiento, los esteroides siguen siendo la piedra angular para el tratamiento de las vasculitis, así como la terapia inmunosupresora y biológica. En el caso de las VAA, esta terapia se divide en una fase de inducción a la remisión en forma agresiva con esteroides a dosis altas, ciclofosfamida y rituximab, y una fase de mantenimiento con menores dosis de esteroides e inmunosupresores como azatioprina, metotrexate, micofenolato o rituximab.

VASCULITIS ASOCIADAS A COVID-19

Aspectos generales

Con la pandemia de la enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19), al igual que otras enfermedades reumáticas autoinmunes, se ha considerado que los pacientes con vasculitis podrían tener mayor riesgo para padecer COVID-19 y mayor morbi-mortalidad por el empleo de inmunosupresores y el trastorno autoinmune *per se*.

La enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19), causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), ha sido un importante problema de salud mundial, causando millones de muertes en todo el mundo. Además de la infección grave aguda, se han observado varias complicaciones, incluidas enfermedades autoinmunes en pacientes con COVID-19.

La pandemia ha planteado desafíos no solo para la atención aguda, sino también para la atención crónica de los pacientes. Las personas que se mantienen con inmunosupresión parecen ser especialmente susceptibles a la infección por COVID-19.

Los pacientes con VAA u otras vasculitis frecuentemente requieren inmunosupresión y pueden tener un mayor riesgo del desarrollo de COVID-19. En la actualidad, se desconoce la incidencia y el impacto de COVID-19 en pacientes con VAA.

Las infecciones virales se han asociado durante mucho tiempo con enfermedades autoinmunes como desencadenantes. Por otro lado, las manifestaciones reumáticas más comunes asociadas al COVID-19 han sido la vasculitis y la artritis, entre otras. La mayoría de estos pacientes con vasculitis reportados, algunos son con síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C), que tienen las características similares a la enfermedad de Kawasaki, cuatro a seis semanas post-COVID-19 agudo. El MIS-C es una situación potencialmente mortal caracterizada por fiebre, afectación multiorgánica y elevación importante de los reactantes de fase aguda. El MIS-C se desarrolla como resultado de la tormenta de citocinas provocada por el SARS-CoV-2.

Aspectos patogénicos

Los posibles mecanismos de vasculitis asociada a COVID-19 implica a la enzima convertidora de angiotensina transmembrana 2 (ACE2), que se expresa en gran medida en el endotelio, actúa como receptor del SARS-CoV-2 normalmente, la (ACE2) convierte a la angiotensina (AT) ATII en AT1-7, lo que induce a las células endoteliales a producir óxido nítrico (NO). Cuando la ACE2 es regulado a la baja por la unión de SARS-CoV-2, la ATII aumenta y el NO disminuye. Además de mantener la homeostasis vascular y modular la vasodilatación, el NO previene la inflamación al restablecer los macrófagos al estado M2 (antiinflamatorio). Cuando el SARS-CoV-2 se une y regula a la baja la ACE2, el equilibrio cambia a favor de la ATII, lo que provoca una disminución del NO, vasoconstricción y reducción del flujo sanguíneo e isquemia en los tejidos/ór-

ganos diana. Estos cambios hacen que el microambiente sea propenso a la coagulación y la inflamación.

La respuesta del interferón tipo I contra el SARS-CoV-2 también podría ser un factor que contribuya a la vasoconstricción. Los sabañones asociados con COVID-19 se asemejan a las lesiones cutáneas observadas en las interferonopatías tipo I.

La respuesta de interferón (IFN) tipo I contra el SARS-CoV-2 puede disminuir aún más el NO al inhibir la NO sintetasa. El NO es importante para la vasodilatación y el control de la inflamación, ya que establece el estado M2 (antiinflamatorio) de los macrófagos. Por tanto, un aumento de ATII y una disminución de NO conducen a vasoconstricción e inflamación. La inflamación y el daño directo inducido por la replicación viral provocan endotelitis y pérdida de la barrera endotelial expone el colágeno y el factor tisular (TF) en la membrana basal y las plaquetas interactúan con estos. Como resultado de las interacciones plaquetas-TF/colágeno/virus se produce la activación plaquetaria que conduce a un microambiente propenso a la coagulación. Además, las plaquetas activadas, los macrófagos M1 y los linfocitos activados (como resultado de la respuesta inmunitaria contra el virus) liberan citocinas proinflamatorias que contribuyen a la inflamación de la pared vascular.

Aspectos clínicos

El COVID-19 es una infección con afección multisistémica y la piel en especial en las zonas acrales no es la excepción, debido a que la piel es un órgano blanco de las vasculitis.

En general las manifestaciones clínicas dependerán del tipo y tamaño del vaso afectado, así como su localización. Posterior al inicio del COVID-19 se empezaron a describir casos de vasculitis que afectaban vasos de pequeño y mediano calibre, siendo un grupo muy importante la vasculitis asociada a ANCA

(poliangeitis con granulomatosis, poliangeitis microscópica: PAM, poliangeitis eosinofílica con granulomatosis: EGPA), la vasculitis por hipersensibilidad (leucocitoclástica), enfermedad de Behcet y enfermedad de Kawasaki, que afecta en forma predominante a niños, pero también a adultos mayores, con manifestaciones desde la piel hasta los órganos internos.

Los cambios patológicos de la vasculatura descritos en estudios *post mortem* revelan trombosis micro y macrovascular, además inflamación, disfunción y apoptosis de células endoteliales.

VASCULITIS ASOCIADAS A ANCA Y COVID-19

Las VAA pueden imitar a la infección por COVID-19 en términos de afectación pulmonar y pueden coexistir con VAA; el COVID-19 puede causar síntomas similares a los de VAA.

Por lo tanto, los médicos deben estar atentos e identificar la ocurrencia simultánea de ambas entidades. El diagnóstico de VAA de nueva aparición puede ser difícil en pacientes con COVID-19, debido a que algunos de los síntomas y las manifestaciones clínicas de ambas enfermedades pueden ser comunes. La afectación pulmonar es muy común tanto en la VAA y COVID-19. En este último, la imagen en vidrio despolido bilaterales multifocales y la superposición de las consolidaciones se considera la apariencia radiológica dominante de la enfermedad de COVID-19 y esto puede ir acompañado de derrame pleural y cavitaciones.

En las VAA, la afectación pulmonar primaria por hemorragia alveolar se asemeja a neumonía intersticial no específica o apariencia de vidrio esmerilado y puede estar presente en ambas enfermedades. Por tanto, se recomienda el uso de pruebas serológicas y datos clínicos para distinguir la infección por SARS CoV-2 de la enfermedad pulmonar autoinmune subyacente como son las VAA.

Las causas de la lesión renal aguda inducida por SARS-CoV-2 pueden variar desde azoemia prerrenal hasta lesión tubular aguda, que requiere terapia de reemplazo renal con una fisiopatología de vasculitis y glomerulopatía. La VAA tiene preferencia por el riñón y más del 75% de los pacientes tienen afectación renal caracterizada por glomerulonefritis rápidamente progresiva. La apariencia renal típica es una glomerulonefritis rápidamente progresiva con una disminución de la función renal acompañada de hipertensión, hematuria microscópica y proteinuria en rango subnefrótico durante días a unos pocos meses. Debido a estas características compartidas que se pueden detectar tanto en COVID-19 como en VAA, puede ser difícil distinguir la etiología de la lesión renal aguda que ocurre durante o después de COVID-19.

Los mecanismos que pueden desencadenar la autoinmunidad después de la infección por SARS-CoV-2 incluyen la muerte de espectadores, mimetismo molecular, persistencia viral, propagación de epítomos y formación de trampas extracelulares de neutrófilos (NET).

Los pacientes con VAA también tienen altos niveles de NET circulantes y se han observado las NET en las muestras de biopsia renal de pacientes con VAA. Las NET contienen proteínas proinflamatorias y contribuyen al desarrollo de vasculitis.

El diagnóstico de exacerbación de las VAA o nueva aparición de estas en un paciente con COVID-19 es un desafío. Las claves clínicas que pueden ayudar para el diagnóstico diferencial son daño renal, que ocurre independientemente de la gravedad de la afectación pulmonar.

El desarrollo de manifestaciones de vasculitis después de la regresión de la afectación pulmonar inicial debido a COVID-19 son clave para el diagnóstico de esta enfermedad y VAA.

La infección por SARS-CoV-2 puede ser un desencadenante de la vasculitis. La

presencia de tales hallazgos de afección reno-pulmonar debe conducir a la determinación de marcadores inmunológicos para evaluar o descartar el VAA.

El objetivo de la coexistencia de COVID-19 y VAA debe ser diagnosticar rápidamente e iniciar el tratamiento específico de manera oportuna para la VAA y evitar el daño crónico.

En relación con la experiencia de VAA y COVID-19, se han informado casos de pacientes de VAA (glomerulonefritis pauciinmune) posterior a infección por SARS-CoV-2. En una serie de casos se observó que posterior a la infección se desarrolló oliguria y disfunción renal con sedimento activo y proteinuria, con presencia de anticuerpos (P-ANCA, C-ANCA) y biopsia que evidencia glomerulonefritis pauciinmune con medias lunas. En relación con los síntomas pulmonares, estos pueden ser semejantes a los generados por COVID-19, por lo que se recomienda que en presencia de signos y síntomas de otros órganos nos oriente a revalorar al paciente y solicitar estudios de laboratorios en búsqueda de vasculitis, en especial los ANCA.

En otra revisión sistémica se informó de 70 pacientes con manifestaciones relacionadas con vasculitis; de estos, 43 casos que cumplieron criterios para vasculitis inmunomediada con edad de 46.9 ± 17 años, el órgano principalmente afectado fue la piel en 28 (60.8%), seguido del riñón en 14 (30.4%), ojos en 10 (21.7%), ganglios linfáticos, corazón en 9 (19.6%), pulmón en 7 (15.3%), articulaciones en 6 (13%), aorta en 5 (10.8%), sistema gastrointestinal en 4 (8.7%), hígado en 3 (6.6%), cerebro en 2 (4.3%) y bazo, arterias temporales e ilíacas en 1 (2.1%), respectivamente. Las vasculitis de grandes vasos fueron las menos frecuentes y una entidad frecuentemente reportada fue la enfermedad de Kawasaki.

Por lo anterior, se considera que la infección por SARS-CoV-2 puede ser un factor

desencadenante de la vasculitis. La vasculitis asociada a ANCA debe tenerse en cuenta en pacientes que desarrollan lesión renal aguda después de COVID-19.

Granulomatosis eosinofílica con granulomatosis y COVID-19

La granulomatosis eosinofílica con poliangeítis (EGPA) es una vasculitis asociada a ANCA que se caracteriza por una inflamación necrosante e hipereosinofilia multiorgánica, incluyendo pulmones, corazón, riñones, tracto respiratorio superior, tracto gastrointestinal y sistema nervioso periférico. La afección a pulmones es una de las manifestaciones cardinales de EGPA y típicamente cursa con infiltrados multifocal e infiltrados parenquimatosos migratorios pulmonares. En consecuencia, los síntomas pulmonares, como tos y disnea acompañados de síntomas constitucionales como la fiebre, el malestar general, las artralgias y las mialgias, pueden ser manifestaciones clínicas, así como de imágenes de infiltrados pulmonares cambiantes y que se presentan en un individuo con dificultad respiratoria; se debe hacer diagnóstico diferencial con una EGPA de nueva aparición en el contexto de un individuo con COVID-19, lo cual constituye un desafío diagnóstico, particularmente si se pasan por alto otros síntomas de EGPA.

La EGPA es una VAA con afectación pulmonar frecuente caracterizada por infiltrados parenquimatosos irregulares cambiante que en tiempos de la pandemia por COVID-19 representa un reto diagnóstico, ya que con frecuencia se observan lesiones por EGPA que pueden ser similares a las de neumonía por COVID-19.

Para el COVID-19 no hay ningún síntoma específico, en general se diagnostica con una PCR positiva o imágenes radiológicas en pacientes con síntomas sugestivos de la enfermedad. La tomografía de tórax tiene gran sensibilidad, en especial en aquellos pacientes con

PCR negativa, en donde se observan imágenes con opacidades con vidrio esmerilado, consolidaciones, engrosamiento pleural y broncograma aéreo; sin embargo, ninguno de estos detalles es específico para COVID-19 y frecuentemente observado en otras infecciones, enfermedad pulmonar intersticial y afecciones reumáticas, como EGPA.

Los antecedentes de rinitis alérgica y pólipos nasales, vasculitis coronaria, lesiones cutánea como el eritema eosinofílico, neuropatía periférica y hematuria, son manifestaciones que sugieren el diagnóstico de EGPA en el contexto de un paciente con COVID-19.

La positividad de los ANCA es generalmente útil para distinguir VAA de otras afecciones con características similares.

En un estudio de 11 pacientes con EGPA y COVID-19, se encontraron antecedentes de asma, más síntomas de COVID-19 (fiebre, tos, mialgias, artralgias, disnea, tos, cefalea, náuseas y vómitos) PCR positivo, hipereosinofilia, linfopenia, ANCA positivo e imágenes típicas en la tomografía de pulmón (vidrio despulido, derrame pleural, consolidación). Otras manifestaciones fueron vasculitis coronaria, hematuria y lesiones cutáneas. No se observó mortalidad relacionada con COVID-1 y EGPA.

Vasculitis asociada a ANCA en México

En nuestro país, en un estudio de 226 (113 pacientes con enfermedades autoinmunes más COVID-19 vs. 113 pacientes con COVID-19) realizado en la Unidad Médica de Alta Especialidad, del Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”, las vasculitis ocuparon el quinto lugar en frecuencia después de la artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica y síndrome antifosfolípidos. Las principales vasculitis encontradas fueron la VAA en ocho casos (poliangeítis con granulomatosis en seis, poliangeítis microscópica y granulomatosis eosinofílica ambas en un caso); ninguno de los pacientes atendidos falleció.

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICA Y COVID-19

La vasculitis leucocitoclástica afecta a vasos pequeños y se ha asociado a medicamentos, infecciones, enfermedades del tejido conjuntivo y neoplasia. Existen informes de casos de pacientes jóvenes con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 y posteriormente manifestaciones cutáneas de púrpura palpable e histología de vasculitis leucocitoclástica.

Diferentes informes han descrito casos crecientes de manifestaciones cutáneas relacionadas con COVID-19, ya sea en la etapa temprana de la infección o como una manifestación tardía.

Una serie reciente analizó la afectación cutánea en 148 pacientes con COVID-19 internados en el Hospital de Lecco, Lombardía, Italia. Las lesiones cutáneas se describieron como exantema, urticaria o lesiones similares a la varicela. Recientemente, un estudio prospectivo con 375 casos en España clasificó las lesiones cutáneas en cinco patrones clínicos diferentes: pseudosabañones en zonas acrales en pacientes más jóvenes, erupciones vesiculares, lesiones urticarianas, otras lesiones maculopapulares que suelen aparecer al mismo tiempo que otros síntomas y livedo o necrosis, con lesiones que sugieren enfermedad vascular oclusiva. Este último suele afectar a personas con cuadros más graves. Algunos pacientes presentaban lesiones purpúricas localizadas en diferentes zonas. También se ha descrito un exantema similar al dengue, acroisquemia en un paciente crítico, placas en los talones y lesiones urticariales. Desafortunadamente, la mayoría de estos estudios carecen de estudios histopatológicos, lo que impide obtener conclusiones fisiopatológicas.

La vasculitis leucocitoclástica es una vasculitis de vasos pequeños caracterizada por agregados de inmunocomplejos en las vénulas poscapilares, infiltración de células

polimorfonucleares, necrosis fibrinoide y leucocitoclasia. Puede ser idiopática o estar relacionada con enfermedades autoinmunes, tumores malignos, infecciones o medicamentos. La manifestación más común consiste en una púrpura palpable de distribución simétrica, que generalmente se localiza en la parte inferior de las piernas. Puede acompañarse de síntomas sistémicos como fiebre, malestar general o artralgias. En general, la vasculitis leucocitoclástica no afecta a órganos importantes, como los riñones o el sistema gastrointestinal.

En el contexto de pacientes con COVID-19 más lesiones cutáneas en especial la púrpura palpable, sin afección a órganos como el riñón, se debe sospechar vasculitis leucocitoclástica.

SÍNDROME DE KAWASAKI-LIKE Y COVID-19

El síndrome de Kawasaki es una vasculitis de medianos vasos que afecta a la población infantil. Con la pandemia del COVID, han aumentado los informes de Kawasaki-like, resultando en diversos fenotipos de la enfermedad o combinación de características típicas y atípicas. En una serie de casos, tres de cuatro pacientes mostraron características clínicas de síndrome de Kawasaki incompleto, de igual forma se encontró proteína C-reactiva, lactato deshidrogenasa y dímero D elevados fueron los marcadores distintivos de la presentación clásica. En otro reporte de casos se evidencia que los síntomas tienden a ocurrir semanas posteriores a la infección; en la mitad de los pacientes se reportó inflamación del miocardio, siendo la edad mayor a cinco años y los niveles de ferritina mayor a 1 400 mg/L, que fueron factores de mal pronóstico.

La enfermedad de Kawasaki es una vasculitis que afecta en forma predominante a los niños, pero que en el contexto de un paciente con COVID-19 más un exantema eritematoso

no pruriginoso sobre superficies extensoras, genitales y glúteos, así como conjuntivitis, uveítis, labios rojos con fisuras, lengua en fresa, orofaringe eritematosa, extremidades con edema del dorso de manos y pies, así como eritema en plantas. La descamación periungueal se observa en la fase de convalecencia. La artritis en la era preinmunoglobulina era de hasta 40%, la linfadenopatía cervical unilateral se observa hasta en un tercio de los pacientes. Las manifestaciones más graves son las cardíacas (aneurisma cardíaco). Estos hallazgos clínicos deben hacer sospechar el diagnóstico del síndrome linfadenocutánea o enfermedad de Kawasaki en pacientes con COVID-19 e iniciar el tratamiento con inmunoglobulina humana.

SÍNDROME DE SUSAC Y COVID-19

El síndrome de Susac es una condición rara, definida por la tríada típica de encefalopatía, pérdida auditiva sensorineural y oclusiones de las arterias retinianas. Actualmente su asociación con COVID-19 se ha documentado solo en escasos reportes de caso. Se ha informado el caso clínico de un hombre de 40 años, quien se presentó con pérdida auditiva aguda, tinitus, alteraciones en la marcha y confusión. Se inició el abordaje realizando estudios de neuroimagen que primero reportaron hiperintensidades en DWI y FLAIR en cuerpo caloso y siete días después se repite la resonancia con disminución en volumen de lesiones en cuerpo caloso con una apariencia de “bola de nieve”. En relación con la audiometría esta reveló pérdida neurosensorial de la audición. Por último, la evolución oftalmológica inicial demostró agudeza visual normal; sin embargo, se realizó una angiografía que visualizó oclusiones de las ramas de la arteria retiniana. En conjunto, estas características dieron el diagnóstico final. Aunque la fisiopatología del síndrome de Susac sigue sin estar clara, los casos informados están en línea con el debate en curso sobre

la influencia del SARS-CoV-2 en el sistema inmunitario humano.

VASCULITIS IGA Y COVID-19

Con el auge de las infecciones por SARS-CoV-2 se ha informado un incremento en los casos de nefropatía por IgA y vasculitis por IgA (púrpura de Henoch-Schnlein). En una revisión sistemática que incluyó 16 artículos en pacientes con vasculitis por IgA y promedio de 23.8 años, en la mitad de los pacientes, en siete (54%) fue población pediátrica, la mayoría de los pacientes se presentaron en conjunto con la infección por COVID-19. En relación con el síntoma más frecuente fue la púrpura palpable en 11 (85%), síntomas gastrointestinales como dolor abdominal, melena/hematoquecia, hematemesis en ocho (62%), problemas articulares en siete (54%) y edema en cuatro (31%).

Aunque las vasculitis pediátricas y en adultos asociada a COVID-19 son raras, es importante conocer estas entidades poco frecuentes para asegurar un diagnóstico y tratamiento más tempranos. Las características clínicas de los subtipos de vasculitis asociados con COVID-19 son similares a las de las vasculitis pediátricas no asociadas con COVID-19. Se desconoce si esta es la razón de la vasculitis o solo el desencadenante.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE VASCULITIS Y COVID-19

Respecto al diagnóstico de las vasculitis asociadas a COVID-19, se requiere una alta sospecha, dado que, en el espectro de las vasculitis, en especial las VAA, la afección pulmonar es fundamental y en la infección por COVID-19 también es una característica distintiva.

Las manifestaciones que harían sospechar una VAA son las lesiones cutáneas (púrpura palpable), la afección renal, neuropatía, la afección ocular y la tríada característica en

la poliangieitis con granulomatosis (afección del tracto respiratorio superior, inferior y los riñones), en la poliangieitis microscopía la afección renal, neuropatía, síndrome pulmón-riñón y los P-ANCA presentes, en relación con la poliangieitis eosinofílica con granulomatosis es importante la presencia de asma, afección cardíaca, polineuropatía y afección cutánea; y los exámenes generales con tendencia a la trombocitosis, anemia y en forma distintiva los ANCA positivos. En relación con otras vasculitis, la que afecta a un solo órgano como es la piel, las lesiones cutáneas son fundamentales y van desde la púrpura palpable, vesícula, pústulas, úlceras necróticas, vesiculares, etc.

Los estudios de imagen son fundamentales en la búsqueda de afección intersticial pulmonar con imagen en vidrio despulido, derrame pleural, infiltrados pulmonares que son comunes tanto en COVID-19 como en las

VAA. Es importante identificar la presencia de nódulos que se pueden cavitarse. El estudio histopatológico es fundamental para corroborar el diagnóstico de vasculitis (leucocitoclasia, inflamación granulomatosa).

TRATAMIENTO

El tratamiento, como en las vasculitis primarias en caso de coexistencia con COVID-19 en casos de VAA, consiste en una fase de inducción a la remisión con glucocorticoides, ciclofosfamida y rituximab, así como una fase de mantenimiento con metotrexate, azatioprina y rituximab. Los avances en la patogenia de las VAA han dado origen a nuevos blancos terapéuticos como los bloqueadores de C5a (avacopan), abatacept, tocilizumab, inhibidores de netosis (hidroxicloroquina), inhibidor IL-5: mepolizumab, entre otros.



CONCLUSIONES

El COVID-19 es una enfermedad que ha cautivado al mundo entero, con gran impacto en los sistemas de salud, social y económico. Se considera que la infección por SARS-CoV-2 puede ser un factor desencadenante de las vasculitis.

Las vasculitis asociadas a ANCA deben tenerse en cuenta en pacientes que desarrollan lesión renal aguda y que coexisten después de COVID-19.

Las lesiones cutáneas, como la púrpura palpable en pacientes con COVID-19, deben alertar al clínico en la búsqueda de vasculitis y la determinación de biomarcadores, como los ANCA en las VAA.

El diagnóstico y tratamiento oportuno de vasculitis sistémicas en individuos con COVID-19 disminuirá la morbi-mortalidad de estos pacientes.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Ahmed M, Advani S, Moreira A, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: a systematic review. *Clin Med* 2020;26.
- Cheung CY, Poon LL, Ng IH, et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis. *J Virol*. 2005;79:7819-7826.
- Duran TI, Turkmen E, Dilek M, et al. ANCA-associated vasculitis after COVID-19. *Rheumatol Int*. 2021 Aug;41(8):1523-1529. doi: 10.1007/s00296-021-04914-3.
- Gracia-Ramos A.E., Martín-Nares E., Hernández-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells*. 2021;10(12):3592.
- Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020;395(10224):565-574.
- Pouletty M, Borocco C, Ouldali N, et al. Paediatric multisystem inflammatory syndrome temporally associated with SARS CoV2 mimicking Kawasaki disease

- (Kawa-COVID-19): a multicentre cohort. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 999–1006
- Sampaio WO, Souza dos Santos RA, Faria-Silva R, et al. Angiotensin-(1-7) through receptor Mas mediates endothelial nitric oxide synthase activation via Akt-dependent pathways. *Hypertension*. 2007;49(1):185–192.
 - Sharma C, Ganigara M, Galeotti C, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease: a critical comparison. *Nat Rev Rheumatol*. 2021;17:731–748.
 - Tsukui D, Yoshitaka Kimura Y, Hajime Kono H. Pathogenesis and pathology of anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) -associated vasculitis. *J Transl Autoimmun*. 2021; 4: 100094.
 - Vera-Lastra O, et al. Risk Factors and Outcomes for COVID-19 in Autoimmune Inflammatory Diseases during the SARS-CoV-2 Pandemic: A Comparative Study. *Isr Med Assoc J*. 2022.

COVID y síndrome post-COVID en personas con VIH

Alejandro E. Macías Hernández, Juan L. Mosqueda Gómez

GENERALIDADES

Las personas que viven con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) pueden tener deficiencias de inmunidad, que suele ser la norma si no están recibiendo tratamiento con fármacos antirretrovirales o si el tratamiento no ha logrado suprimir la carga viral; generalmente, estos pacientes se consideran de alto riesgo para infección por el virus SARS-CoV-2 pues un cuadro de COVID-19 puede ser de mayor gravedad que en la población general, lo que conduciría a una mayor incidencia del síndrome post-COVID (SPC). Sin embargo, desde que se tuvieron los datos iniciales de la pandemia, ha existido la duda de si la sola infección por VIH representa un factor de riesgo para sufrir una mala evolución o si la evolución depende más bien de las condiciones generales del individuo. Es paradójico, pero al principio de la pandemia hubo estudios y revisiones que mostraban que la gente con VIH tenía menor riesgo de enfermar gravemente por COVID-19; se atribuyó a que la gravedad de ésta obedece a una “tormenta” de inmunidad que no podían generar dichas personas, o incluso se planteaba la posibilidad de que los medicamentos antirretrovirales tuvieran un efecto sobre el virus SARS-CoV-2. Sin embargo, otros estudios mostraban resultados contradictorios, que quienes viven con VIH tienen más riesgo de enfermar gravemente por COVID-19. En espera de evidencia de mayor peso, lo más juicioso es considerar, como lo indican las directrices de la Organización Mundial de la Salud (OMS), que la infección por

el VIH es un factor de riesgo independiente, significativo tanto para la presentación grave de COVID-19 en la enfermedad aguda, como para la mortalidad e, incluso, para el desarrollo del SPC. Hasta el momento, no hay evidencia de que las personas con VIH tengan mayor riesgo de adquirir el virus SARS-CoV-2 en comparación con la población general; lo que parece claro es que quienes tienen un recuento bajo de células T CD4+ y una carga viral alta del VIH tienen un mayor riesgo de complicaciones agudas, subagudas y crónicas del COVID-19. De hecho, los pacientes que no han logrado la supresión de la carga de VIH suelen tener problemas multiorgánicos y cuentas bajas de linfocitos T CD4+, lo que pudiera manifestarse como debilidad y dificultar el diagnóstico diferencial con el SPC.

Como en otros casos de inmunosupresión, los pacientes con inmunosupresión por VIH eliminan más lentamente el estado de portador del SARS-CoV-2 y se ha publicado información sobre la asociación del VIH con un mayor riesgo de desarrollar una infección de mal pronóstico del COVID-19. Por otro lado, respecto del SPC, la evidencia publicada disponible sobre el impacto de la infección por VIH en la gravedad de la enfermedad aguda y del SPC es limitada, pues hay muchos factores de confusión y los análisis se han basado principalmente en estudios pequeños; ¿cuáles serían entonces los factores de riesgo para una mala evolución o el desarrollo del SPC en personas con VIH?

En el modelo multivariado, la polifarmacia fue el único factor asociado significativamente

con un mayor riesgo de desarrollar una infección más grave por COVID en las personas con VIH, que probablemente se asociará con mayor incidencia de SPC. Es razonable pensar que, al igual que para el resto de la población, el COVID-19 agudo y grave se asociará no sólo con mayor mortalidad, sino con mayor tasa de SPC en quienes sobreviven. Podemos también anticipar que no será fácil distinguir entre manifestaciones correspondientes al SPC y las propias de la infección por VIH en quienes no han logrado la supresión viral y que se encuentran con cuentas bajas de linfocitos T CD4+.

¿CÓMO SE MANIFIESTA EL COVID-19 Y EL SPC EN PERSONAS CON VIH?

En la presentación aguda de la infección por SARS-CoV-2 no parece haber diferencia entre quienes viven con VIH y la población general, si bien quienes sufren inmunodeficiencia grave pudieran evolucionar rápidamente al deterioro y hasta la muerte. Como ya se mencionó, esto es lógico y hay estudios que lo sustentan, pero también existen estudios que muestran que no hay diferencia o que es pequeña.

Por simple razonamiento clínico, es seguro decir que es esencial vigilar desde tempranamente en la evolución del COVID-19 la oximetría en quienes viven con VIH, incluso cuando los síntomas sean leves. Debe recordarse que este virus se caracteriza con frecuencia por la “hipoxemia feliz”, por la cual los afectados pueden estar gravemente hipóxicos sin siquiera percatarse. Como para todos, podemos asumir que el manejo temprano de la hipoxia evita caer en el círculo vicioso que conduce al escape de líquidos del espacio vascular al alveolar. En cuanto al SPC, no tenemos evidencia de que, al menos para los pacientes que se encuentran con manejo antirretroviral y carga de VIH indetectable, las manifestaciones sean radicalmente diferentes que para el resto de la población. Entre pacientes con

VIH que sobrevivieron a COVID sintomática, alrededor de la cuarta parte informan manifestaciones compatibles con SPC en una mediana de seguimiento de seis meses, lo cual no es muy diferente de lo que se informa en algunos estudios para la población general. Las molestias más comunes fueron la fatiga, la dificultad para respirar y el dolor de cabeza recurrente, que tampoco son diferentes de las que se informan en la población adulta general post-COVID-19. Es de suponerse que, para los pacientes con un pobre control, con inmunodeficiencia y alta carga viral, el COVID-19 representa una doble carga que seguramente contribuye a un mayor deterioro y manifestaciones a largo plazo que serían, como se dijo antes, difíciles de distinguir de las propias del SPC. En tales casos, es razonable pensar que en personas con carga viral detectable y cuentas bajas de T CD4+, el diagnóstico de SPC debe ser de exclusión hasta descartar problemas relacionados con la inmunodeficiencia.

¿CÓMO SE PREVIENE Y SE TRATA EL COVID-19 Y EL SPC EN PERSONAS CON VIH?

En general, las recomendaciones para la prevención y el manejo del COVID-19 en personas que viven con VIH no difieren de las de otros pacientes y conviene suponer que estos puedan beneficiarse del uso temprano de anticuerpos monoclonales, lo que significaría un mejor pronóstico para evitar la hospitalización, la muerte y, presumiblemente, el SPC. Por desgracia, la mayor predominancia de nuevas variantes del SARS-CoV-2 ha vuelto ineficaces los disponibles en la actualidad. Como en otras circunstancias, las medidas generales y la vigilancia de la oxigenación de los pacientes con VIH y COVID-19 no son diferentes a las del resto de la población. En los pacientes con VIH que no han logrado la supresión viral suelen recomendarse anticuerpos monoclonales,

como se mencionó, o medicamentos antivirales para la prevención o el manejo temprano. Es lógico, si consideramos que quienes tienen infección por VIH, pudieran tener alto riesgo de mala evolución. Por desgracia, la selección natural de las variantes de SARS-CoV-2, en particular con la aparición de las subvariantes ómicron, ha vuelto inútiles a la mayoría de los anticuerpos monoclonales que disponíamos. Por ejemplo, la subvariante ómicron BQ.1.1 (cancerbero) que predominaba hacia finales de 2022 en la mayor parte del mundo, muestra extrema resistencia a todos los anticuerpos monoclonales o las combinaciones que hemos dispuesto en la pandemia.

Podemos suponer que el manejo temprano con antivirales o monoclonales efectivos, que eviten una enfermedad grave, reduciría la probabilidad de aparición del SPC, pero se carece de la evidencia sólida que darían los ensayos controlados. Sin duda, es prioritario el estudio de nuevos monoclonales que actúen sobre regiones diferentes del virus, que ayuden a prevenir infecciones en personas con VIH, lo que “en cascada” se asociaría con menor mortalidad e incidencia de SPC.

En general, se acepta que las personas que pertenecen a grupos de alto riesgo de complicarse deben recibir manejo temprano con antivirales para evitar los cuadros graves y reducir la mortalidad; la presencia de infección por VIH no es la excepción. Se han estudiado múltiples antivirales, pero hacia 2023 se habían abandonado la mayoría para utilizar solo remdesivir parenteral o nirmetralvir-ritonavir oral. En otros grupos de alto riesgo para complicaciones, el uso de estos antivirales reduce el riesgo de desarrollar enfermedad grave; si bien se carece de evidencias sólidas, no hay razón para pensar que sería diferente en personas con VIH. Así, en general se acepta que quienes tienen VIH se benefician del uso de antivirales tempranamente en la presentación

de COVID agudo. En fin, el COVID-19 y el SPC son una oportunidad importante para que toda la gente que vive con VIH que aún no recibe tratamiento antirretroviral comiencen a hacerlo. Aunque no debe esperarse que el manejo antirretroviral sea también un manejo eficaz contra el COVID-19 en condiciones agudas, es importante entender que el SARS-CoV-2 es tan transmisible que con el tiempo enfermará a casi toda la población, y es ideal que la gente que vive con VIH se encuentre en las mejores condiciones posibles y con carga viral indetectable.

¿CUÁL ES LA CAUSA DEL SPC EN PERSONAS CON VIH?

Las causas del SPC y sus factores de riesgo no se conocen bien para la población general, pero hay hipótesis que son razonables y que se han ido afinando. La primera tiene que ver con las secuelas de los órganos después de una enfermedad grave, lo que no sería diferente en personas que viven con VIH; se tienen secuelas como la fibrosis pulmonar o la insuficiencia renal o hepática crónicas.

La segunda hipótesis tendría relación con la infección persistente por SARS-CoV-2 o la reactivación de patógenos latentes, como el virus de Epstein-Barr o el citomegalovirus; esta causa deberá ser de mayor importancia en quienes viven con VIH, al menos para quienes tienen deficiencias importantes de la inmunidad. La tercera hipótesis tendría relación con cambios en el sistema inmunitario que conducirían a inflamación crónica o a la autoinmunidad que pudieran ser, paradójicamente, menos comunes en personas con VIH; sin embargo, hasta donde se sabe, no hay estudios que muestren evidencias que sostengan esta hipótesis. Es probable que el SPC sea una colección de múltiples condiciones y podría haber diferentes tratamientos para todas ellas.

¿PROTEGEN LAS VACUNAS CONTRA COVID Y SPC A PERSONAS CON VIH?

Las vacunas contra COVID-19 son seguras y efectivas en pacientes con VIH y deben aplicarse, con independencia de la gravedad previa a la vacunación; se debe recordar que las únicas vacunas que deben restringirse en los pacientes con enfermedad avanzada por VIH son las que contienen virus vivos atenuados, que aún mantienen la capacidad de replicarse.

Por otra parte, los pacientes con VIH deben tener prioridad en la vacunación cuando se cuenta con cantidades limitadas de los biológicos, en particular aquellos con carga viral detectable o con comorbilidades como obesidad, enfermedades pulmonares obstructivas crónicas, diabetes, falla renal, cardíaca o hepática, así como los pacientes con problemas neurológicos crónicos, como la esclerosis múltiple.

Se acepta que las vacunas contra el COVID-19 reducen el riesgo de enfermedad grave y muerte en quienes viven con VIH; sin embargo, no está claro si las vacunas pueden o no proteger contra el desarrollo de SPC, puesto que diferentes estudios han llegado a conclusiones contradictorias. Un estudio del Reino Unido de finales de 2021 mostró que la vacunación redujo en 40% las posibilidades de desarrollar SPC. Se puede suponer que la protección que brindan las vacunas a la población general aplica también para los pacientes con VIH o, al menos, para los que se encuentran sin carga viral detectable y no tienen graves alteraciones de la inmunidad.

¿QUÉ TAN COMÚN ES EL SPC EN PERSONAS CON VIH?

Como se dijo, no sin controversias, se puede asumir que el SPC se asocia mayormente con la infección con VIH si se compara con la incidencia en la población general; hay al menos un estudio que muestra una significativa razón de momios de 4, que se sostiene incluso

en modelos que controlan para el tiempo desde la infección, la hospitalización y la edad. Sin embargo, se puede anticipar que, toda vez que los criterios para el diagnóstico de SPC no son estándares, los factores de confusión empañan las cifras reales. Por ejemplo, quienes viven con VIH tienen también mayores comorbilidades que el resto, por lo que el SPC pudiera ser solo la manifestación de alguna de esas enfermedades cuyo surgimiento se facilitó por la infección aguda de COVID-19, pero que existía en forma asintomática desde antes. Sin duda, los datos epidemiológicos del futuro irán aclarando la duda, pero no se verá pronto.

¿CUÁL ES EL MANEJO DEL SPC QUE SE PERPETÚA EN PERSONAS CON VIH?

Si la gravedad del cuadro agudo determina, al menos en parte, la incidencia posterior del SPC, entonces todos los pacientes con VIH e infección aguda por COVID deben manejarse tempranamente con medicamentos antivirales efectivos, como el nirmatrelvir-ritonavir o el remdesivir (NIH) y quizá así se reduzca la incidencia del SPC. Respecto del manejo del SPC, como ya se mencionó, es prioritario que cuenten con manejo antirretroviral que logre llegar a cargas virales indetectables de VIH, además del manejo óptimo para la condición y el grado de avance de la inmunodeficiencia. La consulta con profesionales es muy importante cuando aparecen los síntomas mentales, como angustia, depresión o “niebla mental” (la incapacidad de concentrarse y planear). Existen estudios en progreso para determinar si el uso de medicamentos antivirales, como el remdesivir o el nirmatrelvir-ritonavir puedan ser de utilidad en el manejo del SPC. Por desgracia, los datos existentes, que son escasos, sugieren que no son de utilidad o, al menos, no logran una mejoría clínicamente significativa. Esta es otra área donde los estudios deberán aclararnos el panorama en el futuro.

¿CUÁL ES EL PRONÓSTICO DE COVID Y SPC EN PERSONAS CON VIH?

Hasta donde se sabe y se deduce de las consideraciones vertidas en el presente capítulo, el pronóstico de los pacientes con VIH que padecen COVID y SPC parece depender más de las condiciones generales que de la presencia de la infección por VIH.

En general, se puede asumir que, si el paciente que vive con VIH se encuentra con carga viral indetectable y cuentas de linfocitos T CD4+ superiores a 350, su pronóstico para ambas condiciones no será diferente que

para la población general; esto significa que las perspectivas son buenas y que la mayoría se encontrará libre de molestias entre uno y dos años después de la infección aguda.

Por desgracia, existe una proporción baja de pacientes que no muestran recuperación completa aun después de que hayan pasado dos años del cuadro agudo. Se puede concluir que, si bien la proporción del SPC es baja, se aplica a una gran cantidad de personas que superaron el COVID-19 agudo, lo que representa un número absoluto muy alto y un reto para la práctica clínica y la salud pública.



CONCLUSIONES

Existen controversias con respecto al papel que la infección por VIH desempeña, relacionadas con el pronóstico del COVID o del SPC; aunque en general se acepta que quienes se encuentran controlados en manejo antirretroviral, tienen manifestaciones y pronósticos muy semejantes a los de la población en general. En las personas con carga viral detectable y cuentas bajas de T CD4+, el diagnóstico de SPC debe ser de exclusión hasta descartar problemas relacionados con la inmunodeficiencia. Si bien aceptamos que requieren un cuidado especial y un manejo temprano con antivirales como remdesivir o nirmetralvir/ritonavir cuando se presentan con COVID, pues asumimos que su riesgo de complicaciones y SPC es mayor. Las personas con VIH deben recibir las vacunas contra COVID como se hace para la población general, pues disminuyen el riesgo de enfermedad grave y SPC. En suma, el pronóstico de los pacientes con VIH que padecen COVID y SPC parecen depender más de las condiciones generales que de la presencia de la infección por VIH.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Antonelli M, Penfold RS, Merino J, Sudre CH, Molteni E, et al. Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis*. 2022 Jan;22(1):43-55.
- Arora P, Amy Kempf A, Nehlmeier I, Schulz SR, Jäck HM, Pöhlmann S, Hoffmann M. Omicron sublineage BQ.1.1 resistance to monoclonal antibodies *Lancet Infect Dis* 2022.
- Barbera LK, Kamis KF, Rowan SE, et al. HIV and COVID-19: review of clinical course and outcomes. *HIV Res Clin Pract*. 2021;22(4):102-118.
- Bertagnolio S et al. Clinical features of, and risk factors for, severe or fatal COVID-19 among people living with HIV admitted to hospital: analysis of data from the WHO Global Clinical Platform of COVID-19. *Lancet HIV*, on line 10 May 2022.
- Bhaskaran K, Rentsch CT, MacKenna B, Schultze A, Mehrkar A, Bates CJ, et al. HIV infection and COVID-19 death: a population-based cohort analysis of UK primary care data and linked national death registrations within the OpenSAFELY platform. *Lancet HIV* 2021; 8:e24-e32.
- Dacon C, Tucker C, Peng L, et al. Broadly neutralizing antibodies target the coronavirus fusion peptide. *Science*. 2022;377(6607):728-735.
- Ford N et al. Systematic review of the efficacy and safety of antiretroviral drugs against SARS, MERS or COVID-19: initial assessment. *Journal of the International AIDS Society* 2020,23:e25489
- Mazzitelli M, Trunfio M, Sasset L, et al. Factors Associated with Severe COVID-19 and Post-Acute COVID-19 Syndrome in a Cohort of People Living with HIV on

- Antiretroviral Treatment and with Undetectable HIV RNA. *Viruses*. 2022;14(3):493.
- Mirzaei H., McFarland W., Karamouzian M., Sharifi H. COVID-19 among People Living with HIV: A Systematic Review. *AIDS Behav*. 2020;25:85–92.
 - An official website of the National Institutes of Health: Consultado Noviembre 15, 2022.
 - Peluso MJ, Spinelli MA, Deveau TM, Forman CA, Munter SE, Mathur S, et al. Postacute sequelae and adaptive immune responses in people with HIV recovering from SARS-COV-2 infection. *AIDS*. 2022;36(12):F7-F16.
 - Serrano-Villar S, Sainz T, Lee SA, Hunt PW, Sinclair E, Shacklett BL, et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8R T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLOS Pathog* 2014;10:e1004078.
 - World Health Organization. Clinical features and prognostic factors of COVID-19 in people living with HIV hospitalized with suspected or confirmed SARS-CoV-2 infection.

Sección 3

Alteraciones sobre la salud sexual y reproductiva

- 8. IMPACTO EN LA SALUD SEXUAL
- 9. ALTERACIONES MENSTRUALES
- 10. COVID-19 Y EMBARAZO

Impacto en la salud sexual

Haiko Nellen Hummel



INTRODUCCIÓN

Durante las etapas iniciales de la pandemia se prestó poca atención al impacto en la función sexual, lo que resulta lógico tratándose de una infección potencialmente fatal. Está documentado que cualquier contacto cercano con una persona infectada podía resultar en la exposición al virus SARS-CoV-2, a pesar de que no es una infección sexualmente transmitida.

Debido a la falta inicial de un tratamiento efectivo y específico y que las vacunas se introdujeron más tarde, las autoridades trataron de prevenir la diseminación de la enfermedad implementando estrictas medidas de salud pública con intervenciones no terapéuticas. La principal meta de todos estos programas era minimizar las condiciones que podrían facilitar la transmisión de la enfermedad.

El distanciamiento social y el aislamiento fueron implementados en varios países y, aunque estas intervenciones contribuyeron a salvar vidas, por otro lado estas políticas afectaron de forma profunda los aspectos sociales y psicológicos en la vida diaria de las personas, cambiando varios de sus hábitos. Durante la pandemia muchos individuos experimentaron ansiedad, depresión, pánico, así como problemas financieros debido al desempleo o ingresos disminuidos que afectaron su salud sexual. Las restricciones en la actividad rutinaria de las personas, la reducción del ejercicio físico, el estrés psicológico aumentado y la disminución del entretenimiento impactaron dramáticamente en la función sexual.

Las disfunciones sexuales son un grupo heterogéneo de trastornos que se caracterizan por una alteración clínica significativa en la habilidad de una persona de responder sexualmente o de experimentar placer sexual. Las disfunciones sexuales específicas incluyen el trastorno del deseo sexual hipoactivo, disfunción eréctil, trastorno del orgasmo y la eyaculación y el trastorno de dolor génito-pélvico y penetración. Las disfunciones sexuales son altamente prevalentes y afectan al 43% de las mujeres y 31% de los hombres. El trastorno del deseo sexual hipoactivo se ha reportado en cerca de 30% de las mujeres y 15% de los hombres en estudios poblacionales y se asocia con una gran variedad de causas médicas y psicológicas. Por otro lado, la disfunción eréctil es un problema de salud sexual que afecta al 13-28% de los hombres entre los 40 y 80 años. El confinamiento durante la pandemia combinado con el estrés psicológico seguramente empeoraron la disfunción eréctil preexistente, así como el deseo sexual.

La actividad sexual es un término que engloba varias formas de comportamientos sexuales y expresiones. Mientras que “actividad sexual” usualmente se refiere a relaciones sexuales, es claro que este término puede incluir intimidad emocional, compañerismo cercano, flirteo, afección, abrazo, beso, deseo y masturbación. Sin embargo, la mayoría de las investigaciones en esta área se ha enfocado en la actividad sexual de pareja.

Situaciones críticas como la pandemia de COVID-19 pueden afectar la frecuencia y la duración de las relaciones sexuales, así como su calidad.

Las relaciones sexuales pueden ser un riesgo mayor de contagio debido al contacto físico estrecho y al nivel de cercanía. Contrariamente, la actividad sexual sana, segura y frecuente puede mitigar los

efectos psicológicos negativos que se asocian con la infección. Los resultados de varios estudios acerca del impacto del COVID-19 sobre la actividad sexual son contradictorios. Algunas de estas investigaciones demuestran diferencias de género en la manera en que el reclutamiento influyó en la frecuencia de las relaciones sexuales. Desde el principio de la pandemia, los investigadores han estudiado el impacto de esta infección, por lo que han implementado políticas para contener este brote en varios aspectos sociales, incluyendo la actividad sexual.

El conocer y aplicar los resultados de estos estudios puede ayudar en las políticas de salud pública al identificar las causas de una calidad disminuida en la actividad sexual y, de esta manera, diseñar programas efectivos para mejorarla. Debido a la poca y contradictoria información en la literatura, el propósito de esta revisión es resumir la evidencia existente del impacto que la pandemia tiene sobre la actividad y función sexuales. El resultado de la revisión de la literatura se dividió en cuatro grupos básicos: comportamiento sexual, función sexual, satisfacción sexual y la relación entre la salud mental y el bienestar sexual.

COMPORTAMIENTO SEXUAL

Los aspectos del comportamiento sexual identificados en la literatura y relacionados con COVID-19 fueron los siguientes: prácticas y frecuencia de las relaciones, actividad virtual sexual, consumo de pornografía y riesgo sexual.

Los desastres naturales y crisis, así como las guerras y las enfermedades, pueden desorganizar las funciones de la sociedad y de los individuos. Uno de los factores que explica la disminución en la actividad sexual y la alteración en la calidad del comportamiento es el cambio en el estado psicológico. Después de las medidas de restricción implementadas en varios países, la calidad de vida, incluyendo el comportamiento sexual, cambiaron de forma dramática. En la mayoría de los estudios revisados, el miedo a contraer y/o transmitir COVID-19 tuvo el mayor impacto en la conducta sexual. A pesar de que el COVID-19 no se transmite sexualmente, el contacto cercano con una persona infectada puede contribuir a la transmisión de la enfermedad. Por esta razón, la mayoría de la gente reportó que el miedo de infectarse fue la principal razón del deseo sexual disminuido. Los casos asintomáticos

infectados pueden fácilmente transmitir la enfermedad.

Algunos participantes argumentaron que se abstuvieron de tener relaciones sexuales porque no sabían si sus parejas estaban infectadas o no. Durante la pandemia, los hombres estuvieron forzados a permanecer recluidos en el hogar durante más tiempo, lo que, junto con los niveles de estrés incrementados por el desempleo y un estilo de vida sedentario, resultaron en un menor deseo sexual o mayor violencia contra la mujer. En los estudios donde los participantes pertenecían al sector salud, se reportaron mayor disfunción sexual comparado con otras profesiones. La excesiva carga de trabajo, la fatiga, el estrés, el miedo a contagiarse y la privación de sueño contribuyeron a la disminución en su calidad de vida y a problemas con las parejas.

Las investigaciones también demostraron que los individuos mejor educados experimentaron una reducción significativa en la actividad sexual. Los participantes más preparados tenían más información sobre COVID-19 y, por lo mismo, estaban más preocupados en transmitir la enfermedad a sus parejas sexuales comparados con aquellos que conocían menos

de la infección. De acuerdo con los hallazgos de algunos estudios, los participantes con mayor educación eran más propensos a experimentar ansiedad, estrés y depresión inducidos por COVID-19.

La tendencia del aumento en el consumo de alcohol fue otro de los factores que disminuyeron el deseo sexual y aumentaron la prevalencia de violencia y comportamientos sexuales de alto riesgo.

En esta revisión sistemática también se demostró que la disfunción y la actividad sexuales disminuidas fueron muy frecuentes en la población de mayor edad. Una de las principales preocupaciones de los individuos mayores fue la alta morbilidad y mortalidad por COVID-19. Este grupo de edad permaneció aislado por más tiempo debido al miedo a la infección, limitando aun más sus actividades sociales y empeorando sus problemas mentales, si ya los tuvieron. En conclusión, la mayoría de los estudios demuestran con claridad una tendencia en la disminución de la actividad sexual, en especial en términos de la frecuencia de relaciones sexuales en mujeres y hombres. Lo anterior todavía fue más evidente en parejas que no cohabitaban o mantenían una relación estable. A la inversa, los datos muestran un incremento en actividades sexuales solitarias, como la masturbación y el consumo de pornografía.

CONSUMO DE PORNOGRAFÍA Y ACTIVIDADES SEXUALES

La relación con la pareja sexual nunca fue más complicada que en el 2020. El concepto de sexualidad virtual se está explorando con mayor detalle científicamente, tratando de distinguir entre diferentes tecnologías utilizadas (textos, mensajes e intercambios de fotos y videos), prácticas y contenido consumido y las parejas conocidas o desconocidas, establecidas o no establecidas en las que ocurren estos encuentros. Varios estudios resaltan la creatividad que ha

tenido lugar en las relaciones a distancia. Tal vez la actividad sexual virtual ha sido el lado brillante de esta situación, en la que se ha beneficiado con una mirada de redes sociales, citas virtuales y otros foros. El uso de pornografía fue una actividad sexual globalmente diseminada durante la pandemia y algunos estudios demostraron un incremento significativo en su consumo, en especial entre individuos jóvenes y adultos mayores.

Estos resultados son consistentes con otras investigaciones que indican un aumento en el interés de la pornografía generada durante el aislamiento de la pandemia. Esta tendencia puede explicarse por el hecho de que los proveedores de pornografía, como pornhub.com, expandieron el acceso al contenido *online* en las fases tempranas de la pandemia. Lo anterior fue todavía más evidente en países que asumieron las medidas de restricción más estrictas, como China, Italia, Francia y España.

A pesar de los hallazgos contradictorios en relación con las prácticas de sexo digital, como *sexting* (envío de imágenes o mensajes con un contenido sexual explícito a través de un dispositivo electrónico) y las citas virtuales, la tendencia en general reflejó una relativa disminución en estas actividades.

COMPORTAMIENTO SEXUAL DE ALTO RIESGO

Muchos estudios se han enfocado en conductas sexuales de alto riesgo, en particular actividades de sexo causal y/o sexo no seguro, así como *chemsex*, que significa el uso de drogas no lícitas como parte de las actividades sexuales. La mayoría de estos estudios se realizaron en hombres que tienen sexo con hombres y, en su mayoría demuestran, una reducción en comportamientos sexuales riesgosos. Consistentemente, los estudios revelaron una disminución en la actividad sexual durante la pandemia. En algunos estudios se notó una tendencia

umentada en el uso del condón inducida por la pandemia, sobre todo en hombres que tenían sexo con hombres. La mayoría de los estudios que exploraron conductas sexuales de alto riesgo se realizaron sobre todo en hombres que tuvieron sexo con hombres, mientras que la adherencia de sexo seguro se exploró poco en parejas heterosexuales o mujeres que tenían sexo con mujeres.

FUNCIÓN SEXUAL

La mayoría de los estudios demostraron que aproximadamente la mitad de los participantes no experimentaron cambios en su función sexual, mientras que el resto reportó una disminución o un incremento. Todos sabemos que la función sexual está influida por una amplia gama de factores biopsicosociales. Está establecido que el deseo sexual puede estar impactado de manera negativa por factores biopsicosociales, como estrés, ansiedad y depresión, conflictos de pareja o falta de intimidad. El efecto más pronunciado de la pandemia resultó en deseo sexual de las mujeres. Los estudios arrojaron un efecto negativo en el deseo sexual de las mujeres, lo que está en línea con el conocimiento general de cómo los factores de riesgo psicosociales alteran el deseo sexual en ellas. En el hombre, el efecto en cuanto al deseo sexual fue más contradictorio, pero en los casos que se reportó disminuido estuvo asociado especialmente con ansiedad y depresión.

Así mismo, el efecto del encierro en la función eréctil primariamente se asoció con ansiedad y depresión, ambos factores de riesgo bien conocidos para disfunción eréctil. En relación con los factores de riesgo estrictamente biológicos, se sabe que la disfunción endotelial, así como la enfermedad pulmonar y cardíaca, constituyen mayores determinantes de disfunción eréctil. Todos estos factores pueden ocurrir en el transcurso de la infección

por COVID-19. De igual manera, los próximos estudios necesitan definir si la infección por coronavirus podría ser un posible factor de riesgo a largo plazo de disfunción eréctil. Además, los potenciales efectos adversos en la función sexual producidos por el estilo sedentario de vida durante la pandemia también requieren de mayor estudio, ya que la inactividad física y el sobrepeso son factores de riesgo para disfunción sexual.

SATISFACCIÓN SEXUAL

La mayoría de los participantes no reportaron mayores cambios en cuanto a la satisfacción sexual; sin embargo, una minoría sustancial experimentó una enorme falta de satisfacción después del distanciamiento físico. Varios estudios demostraron una particular susceptibilidad en los encuestados más jóvenes y aquellos individuos que desarrollaron ansiedad, depresión y soledad inducidos por la pandemia. Igualmente, el riesgo de descontento sexual se incrementó en quienes no tenían una pareja estable y no cohabitaban con nadie, así como con relaciones de corta duración.

SALUD MENTAL Y BIENESTAR SEXUAL

Numerosos estudios demostraron una interrelación entre la salud mental y el bienestar sexual. La mayoría de las investigaciones señalaron que el incremento relacionado con la infección por SARS-CoV-2 del estrés, la soledad, ansiedad y depresión fue un factor de riesgo independiente para la actividad sexual, disfunción y falta de satisfacción sexuales. El aumento en los niveles de distrés psicosocial se asoció estrechamente con una disminución en el bienestar general y la satisfacción sexual. Así también se reportó que un empeoramiento en la vida sexual durante la pandemia se asoció con emociones negativas y dificultades psicológicas.

En general, parece que la pandemia tuvo una amplia gama de repercusiones y un potencial impacto a largo plazo en la salud mental. Debido a que el equilibrio mental es factor de riesgo establecido para la salud sexual, se anticipa que algunos de los cambios reportados en el comportamiento sexual, función y satisfacción sexuales podrían persistir por mucho tiempo en la era postpandemia. Por otro lado,

existe evidencia en la práctica clínica de que una relación íntima estable y satisfactoria podría ser un factor promotor de salud que proveyera recursos psicosociales con los que los individuos pudieran superar etapas de crisis y adversidades. Esta relación se demostró en un pequeño número de estudios en los que la persistente actividad sexual se asoció con un mayor bienestar mental.



CONCLUSIONES

La revisión demuestra claramente que la pandemia por COVID-19 tuvo un impacto enorme en todas las dimensiones de la salud sexual. Los hallazgos de los estudios fueron complejos e impredecibles. Fue muy evidente que la salud sexual durante la pandemia se modificó dependiendo de la edad, género, orientación sexual y otros factores contextuales, como la duración y estabilidad de las parejas, características sociodemográficas, vulnerabilidad mental y capacidad individual para resolver problemas.

La literatura demostró que existen varios grupos con un particular riesgo de sufrir adversidades sexuales durante una pandemia. Las restricciones durante este periodo tuvieron un mayor impacto negativo en la función sexual de la mujer. Hacen falta más investigaciones en cuanto a las consecuencias a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 en la salud sexual y el bienestar mental.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Hessami K, Sayegh N, Abdolmaleki AS et al. Women's sexual function before and during COVID-19 Pandemic: a systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res* 2022; Jul 17:10.1111/jog.15337
- Masoudi M, Maasoumi R, Bragazzi NL. Effects of the COVID-19 Pandemic on sexual functioning and activity: asystematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2022; 22:189
- Nessaiba I, Sagese R, Atwood L, et al. The way COVID-19 transforms our sexual lives. *Int J Impot Res* 2022; 34:117-19
- Pennanen-lire C, Prereira-Lourenco M, Padoa A, et al. Sexual Health Implications of COVID-19 Pandemic. *Sex Med Rev* 2021; 9:3-14
- Toldam NE, Graugaard, Meyer R, et al. Sexual Health during COVID-19: A scoping review. *Sex Med Rev* 2022; 10:714-53

Alteraciones menstruales

Alberto Kably Ambe
Romina Elisabeth Schafer Vega
Renan Ramírez Canto



INTRODUCCIÓN

Inicialmente, en diciembre 2019, cuando emergieron pacientes con un síndrome agudo respiratorio grave asociado al coronavirus tipo SARS-2 (SARS-CoV-2), se pensó que se trataba sólo de una enfermedad pulmonar; conforme se fue extendiendo en el mundo, se observó que el COVID-19 es una enfermedad con afección multisistémica.¹

La atención originalmente se centró en el manejo de la enfermedad pulmonar y sus complicaciones, dejando el seguimiento de otros síntomas y las comorbilidades secundarias en segundo plano, entre ellas, el seguimiento ginecológico.

Por otra parte, la pandemia favoreció el uso de redes sociales y fue mediante ese medio que se empezaron a suscribir reportes y, después, discusiones acerca de modificaciones en los patrones menstruales que presentaron muchas mujeres. Y es así como surgió la duda de si fueron estas alteraciones debidas a los cambios en la rutina o en la salud mental, cambios en el peso corporal, alimentación y estrés asociados a la pandemia y al confinamiento secundario o directamente a la infección por el SARS-CoV-2 (**Figura 9-1**). Conforme las mujeres volvieron a acudir a seguimiento ginecológico se comenzó a asociar los cambios en el patrón menstrual con el antecedente de una prueba positiva y, por ende, infección, ya sea sintomática o no por SARS-CoV-2.²

CICLO MENSTRUAL FEMENINO Y ALTERACIONES

El ciclo menstrual se considera un signo evidente de salud y de fertilidad; sin embargo, no es estático y puede presentar variabilidad a lo largo de cada mes. Se definen como ciclos menstruales normales, de acuerdo con el criterio de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO), los que tienen una frecuencia de entre 24 a 38 días y duración menor a ocho días, regularidad caracterizada por una variación entre ciclos menores a 7-9 días, cantidad determinada por la paciente como normal y sin presencia de sangrados

intermenstruales. Las alteraciones en el ciclo menstrual pueden surgir como resultado de múltiples factores, entre los más frecuentes: alteraciones morfológicas, como miomatosis uterina, pólipos, adenomiosis, hiperplasia endometrial o malignidad, alteraciones hormonales, coagulopatías, infecciones, entre otros (**Figura 9-1**).³

Ya se ha establecido una relación entre el estrés y las alteraciones menstruales. Las situaciones de estrés psicológico importante aumentan la secreción suprarrenal de cortisol, el cual, por retroalimentación negativa, inhibe el eje hipotálamo-hipófisis-ovario, alterando la cascada neuromoduladora que inhibe la

liberación de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) hipotalámica, alterando de esta manera la secreción de hormonas FSH y LH hipofisiarias y derivando en amenorrea hipotalámica funcional. Asimismo, el estrés también se ha asociado a un incremento de los síntomas premenstruales, a dismenorrea y menorragia.

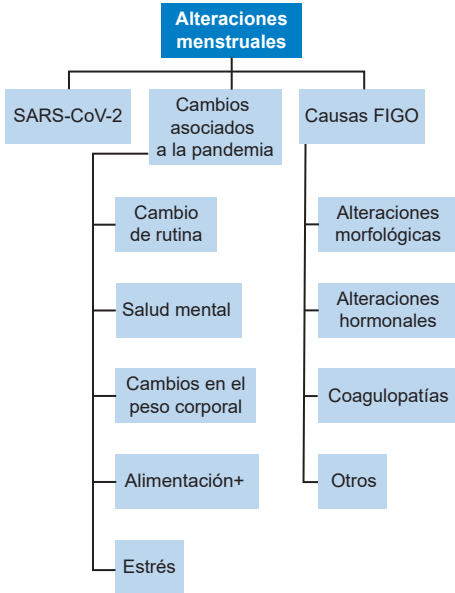


Figura 9-1. Etiología de las alteraciones menstruales durante la pandemia.

El estrés, la labilidad emocional y la depresión se incrementaron durante la pandemia, secundario al aislamiento social, la soledad derivada de este, los problemas económicos inherentes, las muertes cercanas, así como el miedo a infectarse.⁴

Por otra parte, de manera comparativa, se han reportado alteraciones menstruales en infecciones causadas por otros virus más estudiados; pero se atribuyen estas alteraciones a distintas causas. Por ejemplo, en mujeres infectadas con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) se reporta amenorrea secundaria

a un índice de masa corporal bajo, al uso de drogas ilícitas, al uso de medicamentos para enfermedades psiquiátricas, hepatopatías o estrés, así como la presencia de metrorragias en relación con la trombocitopenia secundaria a la terapia antirretroviral con inhibidores de la proteasa, como es el indinavir.⁵ En la infección por hepatitis C, se reportó en un artículo cambios en el patrón menstrual en el 73.3% de los casos (33 de 47 pacientes), que se caracterizaba por presentar hiperpolimenorrea inicial y posteriormente oligomenorrea. Estos cambios menstruales en la infección por hepatitis C se asocian a la enfermedad vascular generalizada.⁶

COVID-19 Y SU IMPACTO EN EL CICLO MENSTRUAL

Durante la pandemia se pudieron identificar tres factores que tendrían cierto impacto en la fertilidad: el efecto biológico que pudiera tener la infección sobre los ovarios, el efecto sobre la salud mental y el efecto sobre la sexualidad. Respecto a esta última, puede ser controvertido establecer a favor de un incremento o disminución; por un lado, existen estudios que reportan disminución de la libido, malas relaciones interpersonales por la convivencia continua, ausencia de vida nocturna, entre otros, pero, por otro lado, mayor convivencia y menor actividad fuera del domicilio.⁷

Desde el inicio de la pandemia, se empezó a estudiar el virus SARS-CoV-2 y su impacto a nivel respiratorio, circulatorio y nervioso. Aún se sabe poco sobre su impacto a nivel de los sistemas reproductivos, en específico, en el sistema reproductivo femenino. Existen pocos estudios acerca de la relación de alteraciones menstruales y el COVID-19, varios con muestras pequeñas y múltiples sesgos.

Las encuestas digitales de manera anónima fueron una herramienta en la pandemia para iniciar el estudio acerca del patrón menstrual que, si bien podían mostrar sesgos

por la recopilación de datos autoinformados, fue una forma accesible, segura y anónima de recabar datos. Phelan *et al.* en 2021 reportaron, en un estudio observacional con un total de 1 031 mujeres, un 46% de modificaciones en los ciclos menstruales al inicio de la pandemia; de manera significativa reportaron mayor incidencia de hiperpolimenorrea, dismenorrea y aumento de los síntomas premenstruales. Sin embargo, también reportaron mayor prevalencia de insomnio, tristeza y depresión, cambios en el apetito y ansiedad (**Tabla 9-1**).⁴

En un estudio transversal y retrospectivo de Li *et al.*, se analizó el ciclo menstrual de 177 mujeres positivas para COVID-19; un 25% de las pacientes presentaron cambios en el volumen, predominantemente 20% mostró una disminución y 5% un aumento. No se observaron diferencias en relación con la gravedad de SARS-CoV-2. Un 28% tuvo cambios en la duración del ciclo menstrual en comparación con los ciclos previos a la enfermedad, 19% de todas las mujeres participantes experimentaron ciclos menstruales prolongados. En menor proporción se presentaron ciclos de menor duración.

Se analizaron los posibles factores de riesgo para los ciclos menstruales prolongados, únicamente se encontró asociación en presencia de complicaciones a otros órganos. El 84% de las pacientes regresaron a su volumen menstrual previo a la enfermedad y el 99% regresaron a su patrón menstrual uno a dos meses posteriores al egreso hospitalario. Se tomaron estudios de laboratorio a fin de evaluar los niveles de hormonas sexuales; no se mostraron diferencias estadísticas en las concentraciones de estas; sin embargo, en algunas mujeres se observó una elevación de FSH y LH al inicio de la fase folicular, lo que mostraría una supresión ovárica. No se tomaron nuevas muestras de laboratorio, pero, dado que más del 99% regresó a su patrón menstrual previo, se intuye que los cambios en los niveles hormonales se trataron de un evento transitorio descartando

afección del sistema endócrino-ovárico (**Tabla 9-1**).⁸

Un estudio de cohorte prospectivo llamado Arizona CoVHORT reportó cambios en el patrón menstrual en 16% (127 pacientes) de las pacientes positivas a COVID-19. El tiempo promedio en aparición de estos cambios fue de 57.5 días, con un rango entre 28 y 222 días. Se observó que aquellas mujeres que presentaban cambios en el patrón menstrual tendían a manifestar mayor sintomatología relacionada con SARS-CoV-2 (8.6 *vs.* 6.1; $p = 0.01$) y eran de origen hispano (50 *vs.* 25%; $p = 0.03$), ambos hallazgos estadísticamente significativos. Se observó sólo mayor tendencia en mujeres con sobrepeso u obesidad; sin embargo, este dato no fue estadísticamente significativo. Entre las pacientes que manifestaron cambios en el patrón menstrual, el 60% reportó ciclos irregulares, 45% aumento del síndrome premenstrual y 35% oligomenorrea.⁹

Un estudio observacional de Ding *et al.* evaluó 78 casos intrahospitalarios; no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el estado menstrual, el volumen menstrual y presencia de dismenorrea (**Tabla 9-1**).¹⁰

En el estudio del virus causante del síndrome respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se observó que puede invadir diversos tejidos y órganos que presenten el receptor para la enzima convertidora de angiotensina (rACE2), dentro de los cuales se pueden encontrar ovarios, la vagina, el útero y la placenta. La rACE2 tiene un rol importante en el endometrio, debido a que participa en la vasoconstricción de la arteria espiral, en la proliferación celular y en la renovación celular. El receptor de la enzima convertidora de angiotensina (rACE2) en COVID-19 actúa como receptor viral. El SARS-CoV-2 encierra una proteína de espiga (proteína S) que va a permitir la unión viral a la rACE2. Para que el virus entre en la célula y se una a la rACE2, es necesaria la escisión de la proteína S, que es

facilitada por la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2). La escisión de la proteína S puede, en teoría, llevarse a cabo de igual manera a través de otras proteasas para incrementar la infecciosidad, por ejemplo, TMPRSS4, TMPRSS2, catepsinas B y L y proteína furina.

Se sabe que la angiotensina II (Ang II) induce la menstruación mediante la promoción de vasoconstricción de las arterias espirales. La relación entre la Ang II y la Ang 1-7 podría influir en la actividad del miometrio. Secundariamente, una función de la Ang II y la ACE2 alterada puede estar relacionada con alteraciones en el ciclo menstrual, generando hipermenorrea y favoreciendo un endometrio hiperplásico. Teniendo en cuenta lo anterior, el SARS-CoV-2 podría tener un impacto en la función hormonal y reproductiva femenina, ya que los ovocitos y el tejido ovárico expresan niveles medianamente altos del receptor ACE2. Sin embargo, respecto al endometrio las consecuencias y secuelas del virus podrían ser menos significativas, debido a que éste se renueva en cada menstruación.¹¹

Se realizó un estudio en 2021, en el cual se tomaron biopsias endometriales por aspiración de 15 mujeres hospitalizadas por SARS-CoV-2 sintomático; todas las pruebas resultaron negativas para la presencia del RNA mensajero viral, la expresión de ACE2

se detectó en 10 de 14 muestras. Se concluyó que, a pesar de la presencia del receptor ACE2, el cual se propone como entrada del virus a la célula del endometrio, la expresión del RNA mensajero fue insuficiente para permitir la infección viral. La expresión de ACE2 se observó en mayor medida en la fase secretora del ciclo menstrual. Se consideró al endometrio un tejido con alta probabilidad de seguridad para no infectarse por SARS-CoV-2. Sin embargo, no descartan alteraciones en el endometrio secundarias a los cambios sistémicos inducidos por la infección y las limitaciones propias del estudio como el tamaño de la muestra.¹²

Los ovarios presentan la expresión de ACE2, TMPRSS2 y DDP4 como receptores para el ingreso de COVID-19 a la célula huésped; al ingresar el virus genera inflamación, probable disfunción y, por consiguiente, afectaría la fertilidad femenina al comprometer el tejido ovárico y las células de la granulosa, lo cual disminuiría la calidad de los ovocitos y la función ovárica. A nivel de endometrio podría afectar la implantación embrionaria temprana, debido a que en endometrio también se expresa ACE2. Sin embargo, hasta el momento no se ha podido detectar SARS-CoV-2 en ovarios y endometrio, por lo cual se requiere mayor evidencia para afirmar la existencia de un daño ovárico y endometrial transitorio.

Tabla 9-1. Estudios realizados en torno a las alteraciones menstruales

Phelan <i>et al.</i>	46% modificaciones en los ciclos menstruales Mayor incidencia hiperpolimenorrea, dismenorrea y síntomas premenstruales
Li <i>et al.</i>	25%: cambios en volumen 28%: cambios en la duración 99%: regresó a su patrón menstrual previo
Khan <i>et al.</i> Arizona CoVHORT	16%: cambios en el patrón menstrual Tiempo de aparición promedio: 57.5 días (28-222) 60%: ciclos irregulares 45%: aumento del síndrome premenstrual 35%: oligomenorrea
Ding <i>et al.</i>	Sin diferencias estadísticamente significativas

El estudio observacional de Ding *et al.* reportó una disminución del 3.2% de la hormona antimülleriana (HAM) en relación con COVID-19.¹⁰ En un estudio de cohorte retrospectivo en un centro de reproducción asistida en Wuhan, Wang *et al.* compararon a 65 mujeres positivas a COVID-19 con un grupo control de 195 mujeres. No se observaron diferencias en la reserva ovárica, en la respuesta ovárica, en tasas de embarazo entre mujeres sin

antecedente de infección, con infección leve o asintomáticas y en la tasa de ovocitos maduros y dañados; sin embargo, lo único que se observó en aquellas mujeres con antecedente de SARS-CoV-2 fue una menor tasa de formación de blastocitos ($p = 0.020$). Naturalmente al tratarse de una clínica de reproducción asistida no se reportan datos relacionados con los efectos de la infección moderada o severa sobre la fertilidad (Tabla 9-2).¹³

Tabla 9-2. Estudios realizados entorno a fertilidad y COVID-19

Ding <i>et al.</i>	Disminución de la hormona antimülleriana 3.2%
Wang <i>et al.</i>	Sin diferencia en: Reserva ovárica Respuesta ovárica Tasas de embarazo en mujeres sin antecedente de infección, con infección leve o moderada Tasa de ovocitos maduros y dañados Menor tasa de formación de blastocitos ($p = 0.020$)

VACUNACIÓN CONTRA COVID-19 Y SU IMPACTO EN EL CICLO MENSTRUAL

En diciembre de 2020 fue autorizado el uso de las primeras vacunas contra COVID-19. Desde entonces, se han aplicado billones de vacunas y, en las mujeres, se inició una nueva interrogante respecto a su asociación a cambios en el patrón menstrual.

Se habían mencionado en una cohorte japonesa cambios menstruales en relación con la vacuna contra el virus de papiloma humano (VPH). En ese estudio se reportaban irregularidades menstruales en un 26.3% (5 468 de 15 138 mujeres) y la incidencia de cantidad anormal de sangrado menstrual en 7.9% (1 625 de 18 946 mujeres); sin embargo, únicamente era descriptivo y no se mencionaba la etiología. Cabe recalcar que en el artículo se deja claro que la presencia de este y otros síntomas no eran una justificación para no vacunarse.¹⁴

Han surgido múltiples estudios buscando una firme asociación y justificación de las

alteraciones menstruales y el antecedente de vacunación; sin embargo, no todos han sido concluyentes. En febrero 2022 se publicó uno de cohorte retrospectivo, de Edelman *et al.*, con 3 959 mujeres vacunadas y no vacunadas y con un control estricto de sus ciclos menstruales en una aplicación. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de mujeres vacunadas y no vacunadas, no obstante, sin relevancia clínica al ser variaciones en el ciclo menores a un día. En aquellas mujeres que recibieron sus dos dosis en el mismo ciclo se reportó un aumento de dos días al ciclo menstrual, lo cual de igual manera carece de significado clínico y en aquellas que duró un poco más fue únicamente un cambio transitorio.¹⁵

En respuesta al estudio de Edelman *et al.*, Hallberg *et al.* comentaron acerca de la situación en Suecia, donde hasta la publicación de su comentario se habían vacunado mas de 19 millones de dosis de vacuna contra COVID-19, de las 105 000 notificaciones de sospechas de

reacciones adversas a medicamentos, 97 000 notificaciones correspondían a COVID-19, de las cuales aproximadamente 7 000 en relación con irregularidades menstruales, reportando significado estadístico “menstruación excesiva, frecuente e irregular”, así como para “otras hemorragias uterinas y vaginales anormales” (Tabla 9-3).¹⁶

En marzo de 2022 se publicó un estudio observacional y transversal en México, en el cual se encuestó en línea a 2 686 mujeres vacunadas respecto a su ciclo menstrual, el 38% tuvo cambios en el ciclo menstrual posteriores a la vacunación, de las cuales el 61% fue en la cantidad. Se concluyeron pequeños cambios en el ciclo menstrual, pero sin significado estadístico (Tabla 9-3).¹⁷

Las alteraciones de la menstruación son comunes y la mayoría de las mujeres han experimentado cambios en su ciclo menstrual a

lo largo de su vida. Generalmente, los cambios en el patrón menstrual asociados a COVID-19 o a la vacunación suelen ser temporales, hasta el momento sin evidencia de afección en materia de fertilidad. Estableciendo la probable asociación de alteraciones menstruales a la vacunación contra COVID-19, se debe tener cuidado con el manejo de esta información, ya que podría repercutir en los índices de vacunación de la población en edad reproductiva. Aun falta evidencia referente al impacto de la vacunación sobre los ciclos menstruales, el balance de la vacunación se inclina hacia el beneficio de la población, siendo las alteraciones menstruales una entidad a la que se puede dar manejo y se presenta de manera transitoria y hasta el momento reportada con cambios leves, que incluso podría entrar dentro de la variabilidad normal del ciclo menstrual establecida por la FIGO.

Tabla 9-3. Estudios realizados en torno a las alteraciones menstruales y vacunación contra COVID-19

Edelman <i>et al.</i>	Diferencias estadísticamente significativas, sin significado clínico
Hallberg <i>et al.</i>	7 000 notificaciones de reacciones adversas en relación con irregularidades menstruales
Martínez-Schulte <i>et al.</i>	38%: cambios en el ciclo menstrual posterior a vacunación 23%: cambios en el volumen



CONCLUSIONES

Aún se requiere una comprensión mayor de cómo la infección por SARS-CoV-2 pudiera influir en el ciclo menstrual y los mecanismos a través de los cuales impacta de manera sistémica y local. No podemos dejar de lado los demás factores que pueden influir en los cambios de patrón menstrual, factores que tuvieron una alta incidencia durante la pandemia, como cambios en la rutina, cambios en el peso corporal, alimentación y estrés. Múltiples estudios han reportado cambios en el ciclo menstrual posterior a situaciones extremadamente estresantes. En los diferentes estudios, todos concluyen un amplio rango de alteraciones en términos de duración, frecuencia, regularidad y volumen, presencia de dismenorrea y empeoramiento del síndrome premenstrual, pero todas reversibles a lo largo de los meses subsecuentes a la infección.

REFERENCIAS

- Madaan S, Talwar D, Jaiswal A, Kumar S, Acharya N, Acharya S, Dewani D. Post-COVID-19 menstrual abnormalities and infertility: Repercussions of the pandemic. *J Educ Health Promot*. 2022 Jun 11;11:170. PMID: 35847136; PMCID: PMC9277727.
- Lebar V, Laganà AS, Chiantera V, Kunić T, Lukanović D. The Effect of COVID-19 on the Menstrual Cycle: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022 Jun 30;11(13):3800. PMID: 35807090; PMCID: PMC9267255.
- Munro MG, Critchley HOD, Fraser IS; FIGO Menstrual Disorders Committee. The two FIGO systems for normal and abnormal uterine bleeding symptoms and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: 2018 revisions. *Int J Gynaecol Obstet*. 2018 Dec;143(3):393-408. Epub 2018 Oct 10. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2019 Feb;144(2):237. PMID: 30198563.
- 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. PMID: 33841334; PMCID: PMC8030584.
- Cejtin HE. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Infect Dis Clin North Am*. 2008 Dec;22(4):709-739. PMID: 18954760; PMCID: PMC2649024.
- Kurmanova AM, Kurmanova GM, Lokshin VN. Reproductive dysfunctions in viral hepatitis. *Gynecol Endocrinol*. 2016 Oct;32(sup2):37-40. PMID: 27759450.
- Bechmann N, Maccio U, Kotb R, Dweik RA, Cherfane M, Moch H, Bornstein SR, Varga Z. COVID-19 Infections in Gonads: Consequences on Fertility? *Horm Metab Res*. 2022 Aug;54(8):549-555. PMID: 35853464; PMCID: PMC9363149.
- Li K, Chen G, Hou H, Liao Q, Chen J, Bai H, Lee S, Wang C, Li H, Cheng L, Ai J. Analysis of sex hormones and menstruation in COVID-19 women of child-bearing age. *Reprod Biomed Online*. 2021 Jan;42(1):260-267. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33288478; PMCID: PMC7522626.
- Khan SM, Shilen A, Heslin KM, Ishimwe P, Allen AM, Jacobs ET, Farland LV. SARS-CoV-2 infection and subsequent changes in the menstrual cycle among participants in the Arizona CoVHORT study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2):270-273. Epub 2021 Sep 20. PMID: 34555320; PMCID: PMC8452349.
- Ding T, Wang T, Zhang J, Cui P, Chen Z, Zhou S, Yuan S, Ma W, Zhang M, Rong Y, Chang J, Miao X, Ma X, Wang S. Analysis of Ovarian Injury Associated With COVID-19 Disease in Reproductive-Aged Women in Wuhan, China: An Observational Study. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Mar 19;8:635255. PMID: 33816526; PMCID: PMC8017139.
- 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. PMID: 35055804; PMCID: PMC8775865.
- de Miguel-Gómez L, Romeu M, Castells-Ballester J, Pellicer N, Faus A, Mullor JL, Pellicer A, Cervelló I. Undetectable viral RNA from SARS-CoV-2 in endometrial biopsies from women with COVID-19: a preliminary study. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Mar;226(3):434-437. Epub 2021 Oct 21. PMID: 34688597; PMCID: PMC8529877.
- Wang M, Yang Q, Ren X, Hu J, Li Z, Long R, Xi Q, Zhu L, Jin L. Investigating the impact of asymptomatic or mild SARS-CoV-2 infection on female fertility and *in vitro* fertilization outcomes: A retrospective cohort study. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101013. Epub 2021 Jul 6. PMID: 34250457; PMCID: PMC8259363.
- Suzuki S, Hosono A. No association between HPV vaccine and reported post-vaccination symptoms in Japanese young women: Results of the Nagoya study. *Papillomavirus Res*. 2018 Jun;5:96-103. Epub 2018 Feb 23. PMID: 29481964; PMCID: PMC5887012.
- Edelman A, Boniface ER, Benhar E, Han L, Matteson KA, Favaro C, Pearson JT, Darney BG. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S. Cohort. *Obstet Gynecol*. 2022 Apr 1;139(4):481-489. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34991109; PMCID: PMC8936155.
- Hallberg E, Sundström A, Larsson M, Arthurson V, Ljung R. Association Between Menstrual Cycle Length and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccination: A U.S. Cohort. *Obstet Gynecol*. 2022 May 1;139(5):940-941. PMID: 35576361.
- Martínez-Schulte A, Sánchez-Aranda A, Olavarría-Guadarrama MY, Kably-Ambe A, et al. Percepción de cambios en el ciclo menstrual posteriores a la vacunación contra SARS-CoV-2. *Ginecol Obstet Mex*. 2022;90(05):407-416.

COVID-19 y embarazo

Gerardo Barroso Villa
Facter Alejandro Vázquez Vizcaíno
Víctor Hugo Ramírez Santes



INTRODUCCIÓN

Desde el inicio de la pandemia por el nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, se ha despertado interés en el impacto que esta infección puede presentar en las poblaciones más vulnerables, como es el caso de las mujeres embarazadas. Durante la gestación, las pacientes que adquieren alguna infección por virus respiratorios son más propensas a desarrollar síntomas severos; esto puede ser explicado por los cambios fisiológicos que se presentan durante la gestación, especialmente aquellos a nivel del sistema inmune, renal y cardiopulmonar.¹

Múltiples estudios han demostrado que las pacientes embarazadas que cursan con una infección por SARS-CoV-2 presentan mayor riesgo de desenlaces adversos que la población general. Los datos, ofrecidos por el sistema de vigilancia COVID-10 del *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), en donde se incluyen aproximadamente 400 000 personas en edad reproductiva con COVID-19 sintomática ajustado a edad, raza, etnia y otras condiciones médicas, mostraron que las mujeres embarazadas tienen un riesgo tres veces mayor de ser admitidas a la unidad de cuidados intensivos (UCI) (10.5 vs. 3.9 por cada 1 000), 2.9 veces mayor probabilidad de requerir ventilación invasiva (2.9 vs. 1.1 por cada 1 000), 2.4 veces más riesgo de requerir oxigenación por membrana extracorpórea (0.7 vs. 0.3 por cada 1 000) y 1.7 veces mayor riesgo de morir (1.9 vs. 1.2 por cada 1 000).^{2,3}

Se ha visto que las mujeres embarazadas que presentan una infección con manifestaciones clínicas por SARS-CoV-2 presentan un mayor porcentaje de ingreso a UCI comparado con la población general (OR 2.41; IC 95% 2.13 – 2.61) y de uso de ventilación invasiva (OR 2.41, IC 95 2.13 – 2.71) y una mortalidad del 1%.^{1,2}

El impacto que ha representado esta patología en las mujeres embarazadas se puede observar fácilmente desde los primeros registros de muertes maternas asociadas a COVID-19. En nuestro país, en los años 2020 y 2021, por primera vez en muchos años, las enfermedades hipertensivas del embarazo y sus complicaciones dejaron de ser la primera causa de muerte materna, pasando a segundo término, siendo sólo superadas por las muertes asociadas a infección por el nuevo coronavirus, representando el 42.7% de las muertes maternas en este periodo.⁴ Considerando esto, tanto a nivel nacional como mundial, las mujeres embarazadas fueron consideradas una población de alto riesgo y se les dio prioridad en las medidas preventivas, como el aislamiento social, el uso de cubrebocas en sitios concurridos y la vacunación. Estas medidas han presentado un impacto favorable en cuanto a la mortalidad secundaria a esta causa. Es así como en la semana epidemiológica 41 del 2022 se encuentra COVID-19 como la cuarta causa de mortalidad materna, representando únicamente el 2.3% de las muertes en este periodo por detrás de enfermedades hipertensivas del embarazo (63.3%), hemorragia obstétrica (17.7%) y sepsis y otras infecciones (2.5%).⁵

Tanto en la población general como en las mujeres embarazadas los principales síntomas que se manifiestan durante la enfermedad son tos, fiebre y dificultad para respirar.^{1,6} La fisiopatología de la enfermedad explica por qué los síntomas respiratorios son los más predominantes: la vía de interacción entre las células del hospedero y el virus es mediado por la acción directa sobre la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), que se encuentra en concentraciones elevadas en el tejido pulmonar.⁶ Sin embargo, este receptor es expresado de igual manera en otros tejidos y órganos como: tracto gastrointestinal, riñón y el endotelio; explicando así otras manifestaciones clínicas asociadas, como: hipertensión, trombosis, enfermedad renal, tromboembolia pulmonar, desórdenes cerebrovasculares y neurológicos.^{6,7}

Durante la infección causada por SARS-CoV-2 se ha demostrado la existencia de una lesión endotelial mediada por vías asociadas a los receptores que este agente utiliza para su interacción con el huésped, situación que se observa de igual manera en aquellas mujeres que desarrollan algún trastorno hipertensivo del embarazo, como la preeclampsia; sin embargo en esta segunda situación la principal vía por la que se genera dicho daño es por una disrupción en la placentación, la cual genera factores que llevan a una disfunción endotelial sistémica de manera indirecta.^{5,8}

FISIOPATOLOGÍA DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

Los coronavirus están compuestos por cuatro proteínas estructurales: *spike* (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N). La proteína S es la responsable de la unión y fusión del virus a las células del huésped.⁸ Al igual que otros coronavirus, el principal receptor funcional para este virus es ECA2, por lo tanto, la expresión de dicho receptor y su densidad se correlaciona con la severidad de los síntomas en cada sistema afectado; a diferencia de lo observado en otros virus de esta familia, SARS-CoV-2 tiene una afinidad de 10 a 20 veces mayor hacia este tipo de receptor.^{6,9} Aunque la principal vía de interacción entre el virus y el hospedero es el receptor ECA2, se ha visto que para la infección celular es necesaria la expresión de la proteasa transmembrana serina 2.^{6,9}

El receptor ECA desempeña un papel fundamental en el control del eje renina-angiotensina-aldosterona, involucrado en la regulación de la presión arterial y homeostasia hidroelectrolítica, el mecanismo por el cual ejerce su función es la conversión de angiotensina I en

angiotensina II, cuyo principal efecto es causar vasoconstricción, aumento de la reabsorción de sodio a nivel renal, excreción de potasio mediante síntesis de aldosterona, aumento de la presión arterial e inducción de una respuesta inflamatoria y procoagulante. Mientras que el receptor de ECA2 tiene un papel de contrarregulación dentro de este eje, siendo la relación ACE/-ACE2 la que da el balance en el estado proinflamatorio o antiinflamatorio mediado a través de receptores.¹⁰

La interacción viral con el receptor ECA2 lleva a una activación del eje a través de este receptor, con una posterior regulación a la baja de los receptores ECA2 secundario a la hiperestimulación, teniendo como efectos principales un predominio en la actividad proinflamatoria y procoagulante, causando una vasoconstricción sistémica, elevación de la presión arterial e inducción de vías proinflamatorias, sin activación de las vías contrarreguladoras fisiológicas.¹⁰ La distribución de este receptor en diferentes tejidos explica las manifestaciones sistémicas de esta infección; la localización endotelial genera un estado de inflamación perivascular que resulta en disfunción endotelial, la

cual condiciona aumento de riesgo de presentar patologías trombóticas, daño renal y descontrol en cifras tensionales.¹⁰ La disfunción endotelial es una condición sistémica en la que el endotelio pierde sus propiedades fisiológicas, incluidas la tendencia a promover la vasodilatación, fibrinólisis y antiagregación plaquetaria.¹¹

INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y SÍNDROME SIMILAR A LA PREECLAMPSIA

Durante la pandemia, se ha presentado un aumento en la incidencia de diagnóstico de trastornos hipertensivos del embarazo, en especial de preeclampsia; esto se puede explicar por las características clínicas compartidas entre estas patologías. Aunque el COVID-19 es una enfermedad principalmente respiratoria, por los mecanismos antes comentados, se han encontrado efectos sistémicos importantes, entre los que se incluyen: hipertensión arterial sistémica, enfermedad renal, trombocitopenia y falla hepática. Estos signos y síntomas en la enfermedad se han asociado a una disfunción del eje renina angiotensina-aldosterona, daño directo a las células renales y una disfunción endotelial. Mientras que en la preeclampsia, una patología asociada al embarazo caracterizada por hipertensión arterial sistémica y proteinuria, los cambios son secundarios a daño endotelial originado por estrés oxidativo placentario y un estado antiangiogénico que causa hipertensión, proteinuria, elevación de enzimas hepáticas, falla renal y trombocitopenia;^{12,13} uno de los principales mecanismos fisiopatológicos es un aumento de la producción placentaria de tirosina quinasa 1 similar a la fms soluble (sFlt-1) en la circulación materna sFlt-1 unida a VEGF, inactivando el eje RVEGF-VEGF y generando un impacto antiangiogénico.¹³

Lesión renal y COVID-19

La disfunción renal es una manifestación común en pacientes hospitalizados con COVID-19.

La manifestación puede ir desde proteinuria aislada hasta lesión renal aguda que requiera terapia de sustitución renal. La prevalencia de proteinuria en la infección por SARS-CoV-2 va del 28 al 84%. La expresión de ACE2 a nivel renal, específicamente en el epitelio tubular renal y los podocitos y la participación de este receptor en la fisiopatología en la infección por SARS-CoV-2, se propone como el mecanismo por el cual se ejerce una acción viral directa a nivel renal, pudiendo llevar a padecer cuadros renales, desde una proteinuria asintomática hasta una lesión renal aguda. Una segunda vía de lesión renal descrita es la dada por las alteraciones endoteliales que comprometen la capa basal glomerular con un aumento en la filtración de proteínas séricas, llevando así a una proteinuria manifiesta.¹⁴

En un estado sin alteraciones, la unidad de filtración glomerular impedirá el paso de la mayor cantidad de las proteínas de mediano o alto peso molecular, permitiendo la filtración de únicamente proteínas de bajo peso. Aquellas proteínas que pasan esta primera barrera serán reabsorbidas casi en su totalidad en los segmentos S2 y S3 del túbulo contorneado proximal por un mecanismo de endocitosis mediado por receptores, con una capacidad máxima de reabsorción en condiciones normales de 400-500 g/día.¹³

Sin embargo, en los casos de infección por SARS-CoV-2 el principal mecanismo de lesión renal es la lesión tubular aguda, caracterizándose por la presencia de una proteinuria de bajo grado, asociado a una lesión de túbulo contorneado proximal que condiciona una incapacidad de las células tubulares para llevar a cabo la reabsorción de las proteínas filtradas que, en condiciones habituales, aparecería por el aparato endocítico apical;⁹ si a este proceso le asociamos el aumento en la filtración de proteínas plasmáticas dado por los mecanismos de lesión a la unidad de filtración glomerular previamente comentados, se presentará como

manifestación una proteinuria significativa que pudiera participar en la simulación de un cuadro de preeclampsia en caso de no contar con un abordaje adecuado.

HIPERTENSIÓN INDUCIDA POR COVID-19

Dentro de la fisiopatología de la infección por SARS-CoV-2 la disfunción endotelial tiene un papel importante, causando una amplia variedad de síntomas y aumento de los riesgos dentro del curso de la enfermedad. Como se ha comentado, el endotelio vascular se involucra de manera directa con un gran número de procesos fisiopatológicos por su interacción directa con componentes sanguíneos y su función endocrinológica. Entre sus funciones principales se describe: restauración de la integridad vascular, inhibición de vías protrombóticas, activación de vías de anticoagulación y regulación de tomo y crecimiento vascular con la síntesis de sustancias vasoactivas entre las que destacan el óxido nítrico, prostaglandinas, endotelina y angiotensina II.^{15,16}

Durante el curso de la infección se condiciona una disfunción endotelial mediada por un daño viral directo y un aumento de la síntesis de citoquinas inflamatorias locales, lo que lleva a la pérdida de sus funciones, incluido el control de las cifras tensionales. El efecto directo del patógeno mediada por las acciones ya descritas sobre los receptores ACE2 con su regulación a la baja es el principal factor que condiciona esta situación, presentando una hiperactividad de la angiotensina II sin síntesis de los agentes contrarreguladores, como la angiotensina 1-7. Lo anterior genera una producción excesiva de citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-6, factor de necrosis tumoral alfa y el factor de crecimiento beta a nivel local, generando así, con este estado de inflamación perivascular, una marcada disminución en la síntesis de óxido nítrico (ON), un potente agente vasodilatador.¹⁷ Agregado a

este efecto la angiotensina II, que se encuentra aumentada por una disminución en la acción de los receptores ACE2 en su metabolismo hacia angiotensina, tiene potente efecto vasoconstrictor y estimula de manera directa la síntesis de aldosterona, llevando a un aumento en la absorción renal de sodio y agua, lo que genera un aumento en el volumen circulante con un endotelio en un estímulo constante de vasoconstricción.¹⁸

Las alteraciones en la fisiología vascular que se presentan durante la enfermedad llevan a que las pacientes que cursan con COVID-19 sean propensas a presentar alteraciones en la capacidad de regulación de la tensión arterial por los mecanismos comentados; si se le agregan los cambios y daños renales ya dichos, se puede estar ante un cuadro de hipertensión y proteinuria con una etiología diferente a la que se da en las pacientes que presentan preeclampsia o alguna de las variedades de los trastornos hipertensivos del embarazo.

FISIOPATOLOGÍA DE LA PREECLAMPSIA

Se define preeclampsia como un síndrome que cursa con hipertensión arterial sistémica, acompañada de proteinuria de nuevo inicio en la segunda mitad del embarazo (después de las 20 semanas de gestación), la cual se resuelve posterior al nacimiento. Su diagnóstico se establece con cifras tensionales sistólicas > 140 mmHg y/o diastólicas > 90 mmHg en dos ocasiones con una diferencia de cuatro horas, acompañadas de proteinuria significativa, definida como proteínas en orina de 24 horas > 300 mg/dl, índice de proteína urinaria creatinina urinaria > 0.3 o una tira reactiva con 2 o más cruces.^{19,20}

Durante la placentación normal el citotrofoblasto migra hacia las arterias espirales maternas, formando senos vasculares en la interfase materno-fetal para proveer nutrición al feto en desarrollo. En condiciones ideales, esta

invasión se lleva a cabo hasta nivel del miometrio, dando a estos vasos una característica de alta capacitancia y flujo.^{18,21}

En las mujeres que desarrollan preeclampsia hay una falla en el cambio de las características de citotrofoblasto de su estado proliferativo a invasor, generando una remodelación incompleta de las arterias uterinas, dando como resultados vasos con baja capacitancia y alta resistencia al flujo, lo que lleva a un estado de isquemia placentaria. Estas arterias son propensas a hacer aterosclerosis, con presencia de macrófagos con lípidos en la luz arterial, necrosis fibrinoide e infiltrado perivascular.²¹⁻²³ La hipoxia placentaria causa una estimulación en la síntesis de factores vasoconstrictores como endotelina y superóxido; de igual manera, aumento en antígeno de factor Von Willebrand, fibronectina celular, factor de tejido soluble, selectina E soluble, factor de crecimiento derivado de plaquetas, angiotensina II y epinefrina, y da una disminución en la síntesis de óxido nítrico.²⁴

La preeclampsia es un estado proinflamatorio sistémico causado por la elevación en la circulación materna de las especies reactivas de oxígeno de origen placentario y de los factores antiangiogénicos, como sFlt-1 o proteínas antiangiogénicas circulantes tipo 2; secundario a esto, se genera un efecto vascular directo, el cual lleva a una desregulación en la síntesis de factores proinflamatorios como interleucina -6 o el factor de necrosis tumoral alfa y las sustancias contrarreguladoras principalmente la interleucina -10; esto conlleva activación local/uterina y sistémica de los leucocitos *Natural Killers* (NK) y las células mononucleares perivasculares, lo que condiciona una actividad inflamatoria que culmina en una disfunción endotelial sistémica.¹⁸

Podemos comprender que las manifestaciones clínicas dadas por la infección por SARS-CoV-2 y la preeclampsia parten de una disfunción endotelial con un origen diferente en ambos casos, y principalmente, con

abordajes, desenlaces y consecuencias diferentes entre ambas patologías.

FACTORES ANTIANGIOGÉNICOS

La introducción de los marcadores moleculares de los factores de crecimiento vascular placentario y sus factores solubles con acción de inhibición sobre estos es una nueva manera indirecta de conocer el estado del desarrollo vascular, estrés oxidativo y la disfunción endotelial placentaria presente en la fisiopatología de la preeclampsia y la relación que estos guardan con el desarrollo de trastornos hipertensivos del embarazo. Durante el desarrollo placentario normal, se presentan tres eventos asociados a la irrigación placentaria: vasculogénesis, la angiogénesis y la pseudovasculogénesis. Estos procesos son mediados por diferentes agentes y una alteración en las relaciones entre los factores que promueven estos cambios (angiogénicos) y aquellos que lo inhiben (antiangiogénicos) pueden ser una clave para explicar la disfunción endotelial observado en la preeclampsia.²⁴

Existen tres principales agentes angiogénicos, que son el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), factor de crecimiento placentario (PlGF) y endoglina.²³⁻²⁵ El VEGF es una citocina sintetizada por macrófagos, células R, células tumorales y el citotrofoblasto.²⁴⁻²⁶ Hay tres tipos de receptores: Flt-1, Flk-1 y Flt4, que activan vías dependientes de tirosina cinasa y los dos primeros son los que predominan en su expresión a nivel placentario y decidual, cuya activación lleva al inicio de maquinaria asociada a la migración y proliferación endotelial.²⁶ EL PlGF tiene un papel principal en la vasculogénesis con un aumento en sus valores a partir de las 30 semanas de gestación a nivel sistémico. Por último, la endoglobina es un coreceptor para el factor de crecimiento transformante beta 1 y 3; tiene una alta presencia en células estromales, hematopoyéticas, células

endoteliales proliferativas y el sincitiotrofo-
blasto; actúa inhibiendo la apoptosis y aumen-
tando la síntesis de óxido nítrico endotelial.²⁶

En cuanto a los factores antiangiogénicos los dos principales asociados al desarrollo de preeclampsia son isoformas solubles de los factores previamente descritos. El receptor de tirosina cinasa similar a *fms* soluble (sFlt-1) es una isoforma del receptor Flt-1 del VEGF; se sintetiza a partir de un empale del gen VEGFR-1, tiene la capacidad de unirse a los factores de crecimiento VEGF y PlGF circulante y bloquear su interacción con los receptores funcionales.²⁶ Se ha encontrado que en mujeres que desarrollan preeclampsia los niveles de sFlt-1 se encuentran aumentados en comparación con mujeres sanas (41.5 +/- 15.8 *vs.* 6.11 +/- 3.3 ng/mL).²⁶ El segundo factor más estudiado es la isoforma soluble de la endoglina (sEng) que, al igual que sFlt-1, tiene la capacidad de unirse a la endoglina circulante al bloquear su interacción con los receptores específicos y sus acciones fisiológicas; del mismo modo como sucede con sFlt-1, se han encontrado niveles de sEng elevados en mujeres con preeclampsia en comparación con mujeres sanas (86.8 +/- 38.3 *vs.* 13.4 +/- 6.1 ng/mL).²⁶⁻²⁷ Se ha encontrado que el equilibrio entre las acciones angiogénicas y antiangiogénicas de estas moléculas controlan el establecimiento de la circulación uteroplacentaria y del desarrollo fetal.

Este desequilibrio se ha relacionado con el desarrollo de preeclampsia, comprobando un aumento significativo en la circulación materna de sFlt-1 y sEng entre 11 a 5 semanas previas al primer signo de preeclampsia, acompañado de una reducción importante de los principales actores angiogénicos PlGF y VEGF.^{27,28}

La relación entre los factores angiogénicos y antiangiogénicos en sangre materna se puede utilizar como un predictor de desarrollo de preeclampsia y sus complicaciones con niveles de relación sFlt-1/PlGF mayores a 85

para preeclampsia de inicio temprano y mayores a 110 de inicio tardío con una sensibilidad y especificidad de 99.5% (IC 95% 97.7-100) y 95.5% (IC 95% 02.9-100), respectivamente.^{27,28} En aquellas pacientes que presentan una relación sFlt-1/PlGF < 85 tienen un valor predictivo negativo de 98-6% (IC 95% 97.2%-99-4%) de desarrollar preeclampsia en una semana.^{29,30}

Considerando lo mencionado, se ha comenzado a utilizar la relación sFlt-1/PlGF para distinguir entre preeclampsia y sus complicaciones y aquellas patologías conocidas como simuladores de preeclampsia.³⁰

Factores angiogénicos en COVID-19

Dentro de los eventos fisiopatológicos asociados a la infección por SARS-CoV-2, además de la lesión endotelial, se ha observado en los pacientes un estado de hipercoagulabilidad y una angiogénesis patológica. Estos hallazgos se han reportado principalmente en estudios en pacientes con fuerte afección pulmonar durante la enfermedad.

Existe un aumento en la síntesis de factores angiogénicos, como VEGF, Flt-1, metaloproteinas de la matriz tipo 2, sin presentar la elevación de moléculas contrarreguladoras, como se puede observar en otras patologías.³¹

DESENLACES PERINATALES

Una situación importante por determinar desde el inicio de la pandemia es el impacto que genera la infección por SARS-CoV-2, no únicamente en las mujeres embarazadas, sino también en el feto. Es así como cuando un nuevo virus surge viene acompañado de una pregunta esencial que se requiere contestar: ¿existe el riesgo de que el agente infeccioso traspase la barrera fetoplacentaria y cause una infección neonatal y qué impactos esto pudiera tener en caso de presentarse?

La transmisión se puede dar de tres maneras: intrauterina, intraparto o postparto. Se

han publicado casos de transmisión vertical “confirmados” que son aquellos en los que se tiene una prueba positiva para el agente infeccioso en una muestra de líquido amniótico, muestra sanguínea del cordón umbilical o sangre neonatal dentro de las primeras 12 horas de nacimiento; esto de acuerdo con el método de clasificación usada para clasificar las infecciones verticales.^{32,33} Aunque se han reportados algunos casos de esta transmisión vertical, los estudios en los que se ha buscado determinar una incidencia exacta han tenido una metodología cuestionable, por lo que al momento no es posible establecerla.³⁴ Para que se pueda dar una transmisión intrauterina es necesario que el agente infeccioso alcance, invada y atravesie la placenta; en el caso de SARS-CoV-2 se ve disminuida esta posibilidad dado que causa una viremia baja y la placenta expresa niveles muy bajos de los principales factores necesarios para la interacción viral, como los receptores convertidos de angiotensina 2 y la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2).³⁵ Esto explicaría el bajo número de casos confirmados de transmisión vertical de la infección.

La mayor parte de las infecciones identificadas en infantes son secundarias a una exposición posterior al nacimiento en una transmisión postparto; a pesar de esto, la evidencia actual no ha logrado demostrar la presencia del virus en la leche materna.³⁵ Es por estos hallazgos que las recomendaciones internacionales sobre la lactancia materna, como sucede en otras infecciones respiratorias similares, es continuar la alimentación a libre demanda con una adecuada higiene de manos, mamas y uso continuo de cubrebocas de grado médico.

Aunque el riesgo de transmisión vertical y con este tipo de alteraciones fetales en el desarrollo, como las causadas por el virus del zika, son bajas en infección por SARS-CoV-2, se ha demostrado que las mujeres que cursan con este virus durante el embarazo tienen mayores riesgos para desenlaces perinatales adversos.

En una revisión sistemática con metaanálisis se encontró un aumento en riesgo de presentar preeclampsia, parto pretérmino y óbito, en el grupo con COVID-19.³⁶ Y aquellas pacientes que presentaron cuadros de mayor severidad se agregó a los desenlaces ya comentados el desarrollo de diabetes gestacional y bajo peso al nacer.³⁵

Aunque la infección por SARS-CoV-2 no se ha considerado como una indicación para una interrupción del embarazo temprana o para la selección de la vía de nacimiento, durante la pandemia se encontró un aumento de nacimientos vía abdominal asociado a los desenlaces perinatales ya comentados;³⁷ y probablemente a un intento en disminuir los riesgos de transmisión de la infección en los medios de salud.

VACUNACIÓN Y COVID-19

Las recomendaciones actuales sobre la vacunación contra COVID-19 dadas por el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) es que todas aquellas personas mayores de seis meses, incluidas las embarazadas o mujeres lactando, reciban las vacunas para COVID-19, dando preferencia en la administración de vacunas mRNA sobre aquellas que utilizan de vector al adenovirus. Esta recomendación es compartida por otras asociaciones internacionales como el *Royal College of Obstetricians & Gynaecologists*, que recomiendan la vacuna mRNA, dado que existe más información de la seguridad de esta comparada con la vacuna de vector adenovirus.^{38,39} Aunque los estudios han demostrado que las mujeres, embarazadas o no, presentan perfiles de reactividad hacia las vacunas similares, se ha descrito en el primer grupo mayor casos de dolor en el sitio de aplicación, cefalea, mialgias, escalofríos y fiebre.³⁵ En una revisión sistemática con metaanálisis donde se incluían nueve estudios con un total de 81 349 mujeres embarazadas que

recibieron alguna vacuna contra COVID-19 y 255 346 que no fueron vacunadas, se demostró que la aplicación de este agente no se asocia con un mayor riesgo de presentar desenlaces maternos o neonatales adversos, independientemente del momento de la aplicación de la primera dosis.⁴⁰

REFERENCIAS

- Wang CL, liu YY, Wu CH, Wang CY, Wang CH, Long CY. Impact of COVID-19 on Pregnancy. *International Journal of Medical Sciences* [Internet]. 2021 [consultado el 27 de octubre de 2022];18(3):763-7.
- Allotey J, Stallings E, Bonet M, et al. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;370.
- Zambrano L.D., Ellington S., Strid P., et al. Update: characteristics of symptomatic women of reproductive age with laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection by pregnancy status—United States, January 22–October 3, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69:1641–1647.
- Montoya Nuñez. Informe semanal de notificación inmediata de muerte materna. Dirección General de Epidemiología. Semana Epidemiológica 52 de 2021. Página 1-6.
- Montoya Nuñez. Informe semanal de notificación inmediata de muerte materna. Dirección General de Epidemiología. Semana Epidemiológica 41 de 2022. Página 1-7.
- Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *Journal of Clinical Medicine*;9(5):1417.
- Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgraduate Medical Journal*. postgradmedj—2020-138577. doi.org/10.1136/postgradmedj-2020-138577
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich, A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* 2020;383:120–8.
- Mohamed, M. M. B., & Velez, J. C. Q. (2021). Proteinuria in COVID-19. *Clinical Kidney Journal*, 14(Supplement_1), i40–i47.
- Bourgonje AR, Abdule AE, Timens W, Hillebrands J, Navis GJ, Gordijn SJ, Bolling MC, Dijkstra G, Voors AA, Osterhaus AD, Voort PH, Mulder DJ, Goor H. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID -19). *The Journal of Pathology* [Internet]. 10 de junio de 2020 [consultado el 27 de octubre de 2022];251(3):228-48.
- Mendoza, M., Garcia-Ruiz, I., Maiz, N., Rodo, C., Garcia-Manau, P., Serrano, B. Suy, A. (2020). Preeclampsia-like syndrome induced by severe COVID-19: a prospective observational study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*.
- Celestino s, Gambardella J, Morelli M, Wang R, Gaetano S. Hypertension, thrombosis, kidney Failure and Diabetes: Is COVID-19 an endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical an Basic Evidence. *J Clin. Med.* 2020, 9, 1417.
- Naeh A, Berezowsky A, Yudin MH, Dhalla IA, Berger H. Preeclampsia-Like Syndrome in a Pregnant Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada* [Internet]. Febrero de 2022 [consultado el 27 de octubre de 2022];44(2):193-5.
- D'mico G, Bazzi C. Pathophysiology of proteinuria. *Kidney Int* 2003; 63: 809–825
- Gavriilaki E, Anyfanti P, Gavriilaki M, Lazaridis A, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial dysfunction in COVID-19: Lessons learned from coronaviruses. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2020;22(9):63.
- Xu S-W, Ilyas I, Weng J-P. Endothelial dysfunction in COVID-19: an overview of evidence, biomarkers, mechanisms and potential therapies. *Acta Pharmacol Sin* [Internet]. 2022.
- Otifi HM, Adiga BK. Endothelial dysfunction in covid-19 infection. *Am J Med Sci* [Internet]. 2022;363(4):281–7.
5. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, challenges, and perspectives: Pathophysiology, challenges, and perspectives. *Circ Res* [Internet]. 2019;124(7):1094–112.
- ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):1.
- Helmo, F. R., Lopes, A. M. M., Carneiro, A. C. D. M., Campos, C. G., Silva, P. B., dos Reis Monteiro, M. L. G., ... Corrêa, R. R. M. (2018). Angiogenic and antiangiogenic factors in preeclampsia. *Pathology - Research and Practice*, 214(1), 7–14.
- De Wolf F, Robertson WB, Brosens I. The ultrastructure of acute atherosclerosis in hypertensive pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 1975; 123:164–174.
- Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol.* 1995; 85:760–765. Crossref Medline- Google Scholar
- North RA, Ferrier C, Long D, Townend K, Kincaid-Smith P. Uterine artery Doppler flow velocity waveforms in the second trimester for the prediction of preeclampsia and fetal growth retardation. *Obstet Gynecol.* 1994; 83:378–386.
- S.E. Maynard, S.A. Karumanchi, Angiogenic factors and preeclampsia, *Semin.Nephrol.* 31 (2011) 33–46.
- A.S. Cerdeira, S.A. Karumanchi, Angiogenic factors in preeclampsia and related disorders, *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2 (2012).
- A. Pratt, F. Da Silva Costa, A.J. Borg, B. Kalionis, R. Keogh, P. Murthi, Placental derived angiogenic proteins and their contribution to the pathogenesis of preeclampsia, *Angiogenesis* 18 (2015) 115–123.
- P.K. Aggarwal, N. Chandel, V. Jain, V. Jha, The relationship between circulating endothelin-1: soluble fms-like tyrosine kinase-1 and soluble endoglin in preeclampsia, *Am. J. Pathol.* 180 (2012) 888–894.
- R. Romero, J.K. Nien, J. Espinoza, D. Todem, W. Fu, H. Chung, J.P. Kusanovic, F. Gotsch, O. Erez, S. Mazaki-To-

- vi, R. Gomez, S. Edwin, T. Chaiworapongsa, R.J. Levine, S.A. Karumanchi, A longitudinal study of angiogenic (placental growth factor) and anti-angiogenic (soluble endoglin and soluble vascular endothelial growth factor receptor-1) factors in normal pregnancy and patients destined to develop preeclampsia and deliver a small for gestational age neonate, *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 21 (2008) 9–23
29. Herraiz I, Llorba E, Verlohren S, Galindo A, Spanish Group for the Study of Angiogenic Markers in Preeclampsia. Update on the diagnosis and prognosis of preeclampsia with the aid of the sFlt-1/ PlGF ratio in singleton pregnancies. *Fetal Diagn Ther.* 2018;43(2):81–9
 30. Stepan H, Hund M, Andrzejek T. Combining biomarkers to predict pregnancy complications and redefine preeclampsia: The angiogenic-placental syndrome. *Lancet Glob Health. Hypertension.* 2020;75(4):918–26.
 31. Norooznehad AH, Mansouri K. Endothelial cell dysfunction, coagulation, and angiogenesis in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Microvasc Res.* 2021;137(104188):104188.
 32. A.J. Vivanti, C. Vauloup-Fellous, S. Prevot, V. Zupan, C. Suffee, J. Do Cao, A. Benachi, D. De Luca, Transplacental transmission of SARS-CoV-2 infection, *Nat. Commun.* 11 (2020) 3572.
 33. M. Zamaniyan, A. Ebadi, S. Aghajani, Z. Rahmani, M. Haghshenas, S. Azizi, Preterm delivery, maternal death, and vertical transmission in a pregnant woman with COVID-19 infection, *Prenat. Diagn.*
 34. Moore, K. M., & Suthar, M. S. (2020). Comprehensive analysis of COVID-19 during pregnancy. *Biochemical and Biophysical Research Communications.*
 35. Jamieson DJ, Rasmussen SA. An update on COVID-19 and pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2022;226(2):177–86.
 36. Wei SQ, Bilodeau-Bertrand M, Liu S, Auger N. The impact of COVID-19 on pregnancy outcomes: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2021;193:E540–8.
 37. Metz TD, Clifton RG, Hughes BL, et al. Disease severity and perinatal outcomes of pregnant patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Obstet Gynecol* 2021;137: 571–80.
 38. American College of Obstetricians and Gynecologists. COVID-19 vaccination considerations for obstetric/gynecologic care. Practice advisory. 2020.
 39. COVIDRACOG.19vaccines, pregnancy and breastfeeding. 2021.
 40. Watanabe A, Yasuhara J, Iwagami M, Miyamoto Y, Yamada Y, Suzuki Y, et al. Peripartum outcomes associated with COVID-19 vaccination during pregnancy: A systematic review and Meta-analysis: A systematic review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr* [Internet]. 2022;176(11):1098.

Sección 4

Otras alteraciones post-COVID

11. **DIABETES**
12. **NEUROPATÍA**
13. **ALOPECIA**
14. **DISGEUSIA**
15. **RABDOMIÓLISIS**
16. **DIABETES INSÍPIDA Y SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA EN LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2**

Diabetes

Claudia Ramírez Rentería
Aldo Ferreira Hermosillo



INTRODUCCIÓN

La diabetes, definida como una elevación persistente de la glucosa en suero, comprende un gran número de enfermedades y procesos fisiopatológicos que pueden generar daño a múltiples órganos, deterioro de la calidad de vida y mayor mortalidad. Se considera en sí misma como una epidemia desde hace varias décadas y representa una de las primeras causas de muerte a nivel mundial que amenaza con sobrepasar los recursos de los sistemas de salud en los próximos años. El COVID-19 puede asociarse a una serie de condiciones consideradas como secuelas postagudas de la infección o síndrome de COVID largo, entre las cuales se encuentran las complicaciones metabólicas, como la diabetes. La asociación causal de la diabetes con COVID-19 sigue siendo motivo de debate, pero es indudable que se ha incrementado el número de casos de hiperglucemia durante este periodo.

DIAGNÓSTICO Y CLASIFICACIÓN ACTUAL DE LA DIABETES MELLITUS

Cada año se actualizan las recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes con los estándares para el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad. En 2022 se considera que se requiere tener alguna de las siguientes condiciones: tener dos determinaciones de glucosa en ayuno en suero de 126 mg/dL o más, una determinación mayor a 200 mg/dL en cualquier momento, incluso postprandial o a las dos horas de haber tomado una carga oral de glucosa de 75 gr diluidas en agua en menos de cinco minutos, o tener una determinación de hemoglobina glucosilada (HbA1c) de 6.5% o mayor. Cada uno de estos estudios debe realizarse en condiciones específicas y cumpliendo requisitos de calidad para que el resultado sea confiable y los criterios diagnósticos pueden variar en pacientes con condiciones médicas específicas, como el embarazo, la anemia, etc. Explicar los detalles analíticos que condicionan

el diagnóstico en la población general no es el objetivo de este texto, pero se recomienda al lector revisarlos, especialmente cuando hay dudas en el diagnóstico de un paciente.¹ La diabetes se clasifica como tipo 1 cuando se asocia a destrucción autoinmune de las células beta, tipo 2 si se asocia a una menor producción de insulina de manera gradual en el contexto de resistencia a la insulina, como diabetes gestacional si se presenta a partir del segundo o tercer trimestre del embarazo en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes y, por último, “otros tipos de diabetes especificadas”, como las monogénicas, por pancreatometomía o por fármacos. Es importante mencionar que esta clasificación es válida sin importar si la diabetes inicia en la infancia o en la etapa adulta.¹ Una vez que se ha pasado el umbral diagnóstico, el paciente se considera con diabetes, aun cuando después mantenga concentraciones normales de glucosa. A la mejoría de glucosa posterior a un evento de hiperglucemia severa se le puede denominar “remisión”, cuando

se cumplen ciertos requisitos y puede suceder en varios tipos de diabetes aún sin terapia farmacológica pudiendo mantenerse por meses o años; sin embargo, los pacientes deben tener revisiones rutinarias, ya que existe un riesgo de recurrencia a largo plazo cuya frecuencia depende del tipo de diabetes y las condiciones del paciente.

La necesidad de mantener el diagnóstico de diabetes en estos casos radica en el hecho de que para que se presente hiperglucemia en rangos de diabetes, suele haberse perdido más del 80% de la función de células beta en el islote pancreático y es poco probable recuperar o compensar esta función sin la ayuda de fármacos. La remisión es más frecuente en pacientes jóvenes, con poca duración de la diabetes, y en aquellos que realizan dieta y actividad física, manteniendo pérdidas de peso mayores al 10% del peso inicial.²

INFECCIONES E HIPERGLUCEMIAS

La relación entre la diabetes y las infecciones es frecuente y bidireccional, tanto en casos de infecciones comunes como infrecuentes. El descontrol de la glucosa se puede asociar con gran frecuencia a procesos infecciosos en piel y tejidos blandos, genitourinarios y respiratorios. La gran frecuencia de infecciones en pacientes con diabetes tiene múltiples causas. Los pacientes tienen alteraciones en la inmunidad innata y humoral, la hiperglucemia afecta las respuestas de los neutrófilos y macrófagos, la función del complemento y las citocinas, así como las respuestas de linfocitos T. La respuesta a la infección, en muchas ocasiones considerada como “de estrés”, incrementa también las demandas sobre el sistema inmunológico, que se puede ver afectado por alteraciones nutricionales, medicamentos como esteroides o antibióticos, así como el mal control crónico de la diabetes y de otras comorbilidades que pudieran estar presentes. En un caso de salud

extremadamente grave, como sucedería en un paciente crítico (considerado como aquel en el que los signos vitales son anormales e inestables, que puede llegar a tener alteraciones en el estado de alerta y con indicadores de recuperación poco favorables), incluyendo pacientes ya diagnosticados con diabetes o sin ella, se pueden presentar glucemias > 110 mg/dL al ingreso a terapia intensiva en un 60-75% de los pacientes, pero determinaciones > 200 mg/dL solamente se detectan en un 12-23%.³

En muchas ocasiones, se ha considerado que la hiperglucemia en pacientes críticos se debe a un estado adaptativo, ya que permite movilizar energía para la recuperación del paciente, pero no quedan claros los criterios para distinguir a un paciente con diabetes preexistente que no había recibido el diagnóstico antes del evento, del que lo desarrolla durante un periodo de estrés. Además, las metas de control para estos pacientes pueden llegar a ser confusas, debido a la variedad de causas por las cuales un paciente se encuentra en estado crítico, las comorbilidades y los sesgos de reclutamiento y publicación de artículos en estas condiciones.

Se considera que además de la concentración de glucosa elevada en un momento determinado, la hiperglucemia crónica y la variabilidad glucémica son factores que afectan la sobrevida del paciente, así como la edad, la patología de base y los biomarcadores al ingreso al servicio de cuidados intensivos.

Un estudio reciente mostró en un grupo de 5 567 pacientes críticos entre 2011 y 2019 que aquellos con HbA1c $< 6.5\%$ al ingreso a terapia intensiva, la mortalidad se correlaciona directamente con la elevación de la glucosa ($p < 0.001$), mientras que en pacientes con HbA1c $> 8\%$ la tendencia es opuesta, la hipoglucemia incrementa la mortalidad. Esto se explicó debido a que los pacientes con HbA1c $> 8\%$ tuvieron mayor variabilidad glucémica y la mayor probabilidad de hiperglucemia (diabetes)

preexistente.⁴ Debido a que la HbA1c se ha relacionado con una frecuencia mayor de complicaciones crónicas y agudas en cualquier enfermedad y peores desenlaces, las guías actuales de diabetes sugieren que se solicite una hemoglobina glucosilada en cualquier paciente hospitalizado que tenga glucosa de 140 mg/dL o mayor, incluso si se considera que tiene hiperglucemia por estrés y también en los pacientes con diabetes que no tengan este estudio en los últimos tres meses, independientemente de las glucemias que tenga durante la hospitalización.

FISIOPATOLOGÍA DE LA ASOCIACIÓN DIABETES Y COVID-19

La capacidad del SARS-CoV-2 para generar una infección clínicamente significativa depende de factores como el estado inmunológico del huésped. El incremento de interferón gamma (INF γ) en las células asesinas naturales (NK), la expresión aumentada del sistema renina angiotensina y los cambios de permeabilidad vascular secundario a la producción de citocinas proinflamatorias puede ser común en todos los casos de COVID-19, incluso en pacientes sin diabetes; sin embargo, existen factores que se encuentran anormalmente incrementados en aquellos con diabetes, como la producción de citocinas inflamatorias, lipopolisacáridos, fibrinógeno, dímero D, angiotensina II y especies de oxígeno reactivas. Estas sustancias incrementan la resistencia a la insulina de estos pacientes, lo cual favorece a la hiperglucemia no controlada y el daño vascular. Estos procesos son especialmente severos y crónicos en pacientes con diabetes preexistente y mal controlada, en donde, además, la hiperglucemia crónica y la nefropatía generan deshidratación, aumento de la viscosidad de la sangre y finalmente los eventos tromboticos sistémicos que caracterizan a los casos más severos de COVID-19.⁵ Desarrollar

una respuesta inmunológica adecuada ante una infección viral es solo una de las limitaciones para los pacientes con diabetes, ya que, además, pueden tener problemas para mantener un flujo constante y adecuado de reservas energéticas para permitir que esta respuesta inmunológica sea estable, apropiada y eficaz. Para lograrlo, el efecto de las citocinas clásicas debe acoplarse de manera precisa con el de otras sustancias que también tienen efectos de citocina, pero que son tradicionalmente conocidas como hormonas. Durante un periodo de estrés agudo, la insulina, las adipocinas, las hormonas intestinales, las hipotalámicas e hipofisarias tienen efectos radicalmente diferentes a los que tendrían en condiciones normales; además, las personas que viven con diabetes, obesidad y resistencia a la insulina padecen de inflamación crónica de bajo grado mediada por estas sustancias.⁶ La inflamación crónica originada por condiciones metabólicas puede generar daño en los mismos órganos blancos que el SARS-CoV-2 y es posible que los efectos agudos de la infección adicionados a dicha inflamación crónica sean suficientes para rebasar las reservas del organismo. Por otra parte, el SARS-CoV-2 puede infectar a las células beta pancreáticas y generar efectos citolíticos. Estudios en cadáveres muestran que las células infectadas tienen estrés celular, expresan quimiocinas y pueden tener transdiferenciación celular con expresión de proteínas de células alfa y acinares. Esto último implica que las células, aun estando vivas, pierden la capacidad de producir insulina. Todavía no se ha demostrado si estos efectos persisten después de la infección inicial y solo han podido revertirse parcialmente en estudios *in vitro*.

SEVERIDAD Y DESENLACES DE PACIENTES CON DIABETES Y COVID-19

La diabetes en sí misma no se considera un factor de riesgo para contraer COVID-19,

pero sí para que se complique. Los cuadros más severos y los desenlaces más adversos se reportan con mayor frecuencia en pacientes con diabetes, en especial en los que tuvieron peor control glucémico antes de la infección, hiperglucemia al ingreso, mayor edad y la presencia de otras comorbilidades como obesidad e hipertensión, que son muy frecuentes en personas con diabetes.

A inicios de la pandemia en México, se publicó un artículo con 167 casos de COVID-19 severa en un centro de tercer nivel en la Ciudad de México. Considerando una glucosa en ayuno al ingreso > 100 mg/dL o una HbA1c $> 5.6\%$, se encontró que 57.1% de los pacientes tenían hiperglucemia. Esta frecuencia incrementó con el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes: 25% cuando el IMC era menor de 18.5 kg/m², 36.4% en personas con IMC entre 18.5 a 29.9 kg/m² y $> 40\%$ en pacientes con sobrepeso y obesidad (IMC > 30 kg/m²). En los pacientes con obesidad severa (IMC 40 kg/m² o mayor) el 100% tuvo hiperglucemia y lo preocupante en este grupo es que sólo el 14.3% tenía un peso normal.⁷ Es evidente en varias publicaciones mexicanas que los factores de riesgo descritos para presentar complicaciones por el COVID-19, así como desenlaces adversos, se presentan incluso en pacientes jóvenes. Esto puede deberse a la alta prevalencia de obesidad, diabetes y otras enfermedades metabólicas en el país. Un estudio multicéntrico que incluyó a 480 pacientes de 50.7 ± 13.6 años, hospitalizados en el Valle de México debido a la severidad del COVID-19, reportó que 48.5% tenían hiperglucemia y 29% diagnóstico previo de diabetes. Mientras que en otros países se consideraba factor de riesgo una edad de 60 años o incluso mayor, en este estudio la edad de ≥ 50 años tuvo una asociación significativa con la mortalidad (OR 2.09, IC 95% 1.37-3.17), al igual que la presencia de diabetes preexistente (OR 2.38, IC 95% 1.59-5.04); además, la presencia de hiperglucemia al

ingreso fue la que tuvo mayor asociación (OR 8.24, IC95% 4.74-14.32). Diversos estudios también asociaron a la hiperglucemia con la mayor necesidad de apoyo mecánico ventilatorio y la presencia de peores biomarcadores de severidad como el índice neutrófilo-linfocito o el dímero D.⁸ Sin embargo, en la mayoría de los estudios disponibles a nivel mundial se considera el diagnóstico preexistente de diabetes solamente por “autorreporte”, lo cual genera un claro subregistro de la enfermedad. Este es el caso de muchos países en vías de desarrollo, en los que ya existían limitaciones en el acceso a la salud y se agravaron por la pandemia, generando desigualdad en la atención de los casos. Muchos estudios alrededor del mundo reportaron que los pacientes no pudieron acudir a los centros de atención a realizarse estudios de rutina y en muchos centros hospitalarios y unidades de atención de primer nivel no se cuenta aún con aparatos para realizar estudios como glucometrías o HbA1c confiables.

En dicha época, se dio un gran impulso a la atención a la salud en línea para los pacientes con enfermedades crónicas, incluso en América Latina; sin embargo, esa atención dependía de la disponibilidad de dispositivos electrónicos, Internet y disponibilidad de tiempo por parte de médicos y pacientes, lo cual fue una limitante para muchos pacientes y centros con escasos recursos. Todo lo anterior favoreció una crisis de salud a nivel mundial, cuyos estragos seguirán presentes por varios años en todas las áreas de la salud, incluyendo a los pacientes con diabetes.⁹

EL MANEJO MÉDICO COMO FACTOR PARA LA HIPERGLUCEMIA

Además de los mecanismos ya descritos en la fisiopatología de la infección viral en la hiperglucemia, existen factores iatrogenos que pueden agregarse al problema. Se han empleado una gran cantidad de fármacos con la intención

de yugular la severidad y duración del proceso infeccioso, sin que hasta el momento exista un manejo universalmente aceptado, eficaz, accesible y del todo seguro para el tratamiento. El uso de polifarmacia en estos casos hace difícil la correcta evaluación de los efectos reales de cada uno de estos medicamentos sobre el COVID-19 y la hiperglucemia; sin embargo, se conocen los efectos de estos fármacos en otras patologías. El uso de antivirales como el remdesivir, lopinavir con ritonavir o darunavir con cobicistat, empleados para el manejo de la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tienen un efecto adverso conocido sobre la glucosa y los lípidos en los pacientes que los toman a largo plazo, así como cambios en el peso. La ivermectina, algunos agentes biológicos anticitocinas, como el tocilizumab y la cloroquina, pudieran llegar a disminuir la glucosa, pero la información al respecto es escasa.

Por otra parte, antibióticos como la azitromicina pueden incrementar o disminuir la glucosa, mientras que las fluoroquinolonas utilizadas para tratar las coinfecciones bacterianas tienen efectos predominantemente hiperglucemiantes. Algunas vacunas también se han relacionado con un incremento transitorio de la glucosa y el efecto sobre la glucosa de otros tratamientos como los anticuerpos monoclonales o el suero convaleciente no ha sido descrito.¹⁰ Sin embargo, uno de los principales factores desencadenantes de la hiperglucemia ha sido el uso irracional de esteroides. El manejo de la sepsis incluye a los glucocorticoides por su capacidad de disminuir la respuesta inflamatoria excesiva mientras conserva la capacidad del sistema inmunológico innato para funcionar de manera adecuada, pero existe debate respecto a la dosis, presentación, vía de administración y momento de aplicación más óptimos, incluso antes de la pandemia.

Los glucocorticoides han sido los únicos fármacos que han demostrado de manera

consistente mejorar los desenlaces de pacientes con COVID-19, por lo que a partir de la publicación del estudio RECOVERY (*Randomized Evaluation of COVID-19 Therapy*), su uso se incrementó de manera significativa. Tal estudio reclutó a 2 104 pacientes para recibir dexametasona y a 4 321 para recibir el tratamiento estándar, encontrándose que en un periodo de 28 días la mortalidad fue menor en el grupo de dexametasona (OR 0.83, IC 95% 0.75-0.93, $p < 0.001$), en pacientes que estuvieron en apoyo mecánico ventilatorio o que requirieron oxígeno suplementario y no así en aquellos que tuvieron formas más leves de la enfermedad.

El estudio tenía como objetivo demostrar la utilidad de una dosis de dexametasona de 6 mg/día oral o intravenosa por un máximo de 10 días sobre el uso “habitual” de otros esteroides y solamente se realizó en pacientes hospitalizados con COVID-19 que usaban otros de los tratamientos en estudio por el protocolo. A pesar de que los resultados sólo podrían aplicarse a pacientes con características similares, los tratamientos con esteroides empezaron a prescribirse de manera ambulatoria sin un criterio claro o protocolo establecido e, incluso, a veces sin diagnóstico corroborado de la enfermedad, lo cual, aunado a la posibilidad de adquirir los tratamientos sin prescripción médica en muchos países, incrementó la aparición de efectos adversos, incluyendo la hiperglucemia.

Así, los estudios de vida real mostraron que se emplearon dosis elevadas de corticosteroides en un buen porcentaje de pacientes, lo cual, además de la hiperglucemia, conduce a un incremento en el riesgo de otros efectos adversos que deben monitorearse de manera estrecha por un médico con conocimiento de estas complicaciones.

Un estudio en México que recopiló la información de 737 pacientes internados por COVID-19 severa reportó que se usaron

glucocorticoides en 45.6% de los casos, en 88.3% se utilizó la dosis recomendada por el RECOVERY o una dosis menor y el resto tuvieron dosis mayores, incluso el 3.4% tuvieron dosis acumuladas mayores al equivalente a 675 mg de prednisona, que es la dosis a partir de la cual las guías de endocrinología recomiendan vigilar a los pacientes por el riesgo de supresión de la glándula suprarrenal (equivalente a tomar 7.5 mg de prednisona o prednisolona por 90 días). En este estudio, los pacientes con dosis más elevadas no tuvieron disminución en el riesgo de mortalidad.¹¹ En la actualidad, el uso de glucocorticoides se sigue recomendando por la evidencia sobre la mortalidad, pero solamente en pacientes hospitalizados con esas características, mientras que varios autores han llamado al uso “juicioso” de estos fármacos en aquellos pacientes con alta probabilidad de progresión de la enfermedad por estudios de imagen, con la presencia de comorbilidades como diabetes y otras que incrementan la mortalidad, en quienes tienen datos incipientes de tormenta de citocinas si cumplen con criterios de sepsis o respuesta inflamatoria sistémica, en aquellos con insuficiencia suprarrenal previamente diagnosticada o sospechada y, sobre todo, cuando es posible monitorear efectos adversos de manera estrecha y sin prolongar su uso más allá del tiempo necesario.

En caso de que los ciclos cortos no sean apropiados para un caso específico, se debe considerar el uso de una dosis de mantenimiento fisiológica y un esquema de reducción progresiva en aquellos casos en los que se utilizaron dosis de esteroides muy altas, por periodos prolongados o en los pacientes en los que hay otros factores de riesgo para supresión suprarrenal. Esto se debe considerar incluso cuando hay descontrol de glucosa asociado al esteroide, ya que su suspensión súbita puede desencadenar crisis suprarrenales potencialmente mortales, mientras que la hiperglucemia puede manejarse de manera intensiva con tratamiento médico.

Es recomendable también desalentar a los pacientes sobre el uso de “terapias alternativas”, ya que muchas de ellas han sido motivo de alertas sanitarias por contener derivados de esteroides no descritos adecuadamente en la etiqueta del producto y que se producen sin adecuado control de calidad ni especificación de dosis, además de contener otros compuestos que pueden exacerbar los efectos adversos de los medicamentos alópatas y predisponer a fallas orgánicas agudas.

De acuerdo con un metaanálisis reciente, la hiperglucemia inducida por esteroides se presenta en un 32.3% de las personas sin diagnóstico previo de diabetes y la diabetes en 18.6% y es más frecuente con dosis mayores, con el uso de esteroides con mayor potencial glucocorticoide (como la dexametasona) y una duración mayor del tratamiento. La hiperglucemia puede suceder incluso con aplicaciones intermitentes del esteroide y persistir aun cuando se suspende el fármaco, por lo que los pacientes con mayor riesgo deben ser evaluados periódicamente después de su uso.

DIABETES DE NOVO Y COVID-19

En Estados Unidos, un análisis de 193 113 pacientes encontró que la diabetes fue la sexta secuela más frecuente del síndrome post-COVID o COVID largo en menores de 65 años, en un periodo de 2.9 meses de seguimiento después de la enfermedad.

Otro metaanálisis reportó que la incidencia de diabetes después de COVID-19 es de 15.53 (7.91–25.64) por 1 000 personas-año, con riesgo relativo (RR) de 1.62 (1.45-1.80). Para diabetes tipo 1 el RR es de 1.48 (1.26-1.75) y para diabetes tipo 2 el RR es de 1.70 (1.32-2.19), al compararlo contra pacientes sin infección. El riesgo existe independientemente de la edad y el sexo, pero es más frecuente en pacientes que tuvieron COVID-19 severo (RR = 1.67 [1.25-2.23]), especialmente

en los primeros tres meses después de la infección. Estos resultados fueron consistentes, aun cuando se controlaron por otros factores de confusión.¹²

El incremento de diabetes tipo 1 en poblaciones pediátricas es relevante debido a que, en la mayoría de los casos, la detección de la hiperglucemia indica el inicio agudo de la enfermedad. La detección oportuna disminuye el desarrollo de complicaciones como cetoacidosis diabética, que es la principal causa de mortalidad en niños con diabetes. La incidencia mundial de diabetes tipo 1 en niños incrementó de 19.73/100 000 niños en 2019 a 32.39/100 000 en el 2020 y los eventos de cetoacidosis diabética incrementaron 25%.

MANEJO DE LA DIABETES EN EL CONTEXTO DEL COVID-19

El tratamiento de la diabetes en el COVID-19 no tiene aún suficiente evidencia para favorecer o prohibir algún tratamiento en específico, fuera de las recomendaciones habituales. El objetivo principal es prevenir el desarrollo de complicaciones agudas y crónicas en caso de que se presente la infección y tratar al paciente de manera individualizada después del evento. Las sociedades médicas emitieron publicaciones en las que se recordaba a todos los médicos la importancia de que los pacientes con diabetes iniciaran y mantuvieran el monitoreo de su enfermedad y que en caso necesario se intensificaran los esquemas de tratamiento para lograr las metas de control. Esto se debe realizar independientemente de COVID-19, considerando las comorbilidades y los riesgos individuales, la disponibilidad de las terapias y el acceso a la atención médica. No se ha prohibido el uso de ningún medicamento para el control de glucosa en pacientes sanos o con

síndrome post-COVID si son candidatos a ellos y la insulina suele ser la única alternativa para pacientes críticos hospitalizados, en pacientes con diabetes autoinmune y en mujeres embarazadas que no logran metas con dieta.

Fue hasta fechas recientes que un metanálisis mostró que el uso de algunos fármacos pueden disminuir la mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 y COVID-19: la metformina en un 34% (OR 0.66, IC 95% 0.58-0.75), los inhibidores de SGLT-2 en un 20% (OR 0.80, IC 95% 0.73-0.88) y los agonistas de GLP-1 en un 17% (OR 0.83, IC 95% 0.70-0.98). Por el contrario, en este estudio los pacientes que tenían insulina tuvieron un riesgo incrementado de ingresar a terapia intensiva (OR 2.32, IC 95% 1.34-4.01) y mayor mortalidad (OR 1.52, IC 95% 1.32-1.75), mientras que las otras familias terapéuticas, como inhibidores de DPP-IV, sulfonilureas o tiazolidinedionas no tuvieron una asociación significativa.

Es posible que los fármacos generen efectos benéficos o deletéreos que influyan en el resultado, especialmente en inflamación, vasodilatación y otros efectos cardiovasculares que impactan en la mortalidad, pero es posible también que los criterios por los cuales los pacientes fueron seleccionados para recibir un tratamiento específico sean importantes para los desenlaces. Por ejemplo, el uso de insulina usualmente refleja casos de diabetes tardíos, con complicaciones crónicas o de difícil control que quizá no se presentan en otros tratamientos. Los estudios incluidos tienen sesgos y también hay una gran heterogeneidad entre ellos, por lo que no necesariamente representan la realidad para todos los casos.¹³ Aún es pronto para saber el efecto a largo plazo del COVID-19 y los tratamientos antidiabéticos sobre las comorbilidades y la mortalidad.



CONCLUSIONES

La diabetes es una de las patologías más frecuentes asociadas al síndrome post-COVID. Es indispensable evaluar los factores de riesgo que tiene el paciente para desarrollarla y se debe mantener vigilancia sobre los casos con mayor predisposición para un tratamiento oportuno. En el caso de los pacientes con hiperglucemia persistente posterior a COVID-19 se debe dar un tratamiento individualizado que ofrezca el mejor balance de costo-beneficio.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Gavkare AM, Nanaware N, Rayate A, Mumbre S, Nagoba BS. COVID-19 associated diabetes mellitus: a review. *World J Diabetes* 2022; 13(9): 729-37.
- Rizvi AA, Kathuria A, Mahmeed WA, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, Banach M, et al. Post-COVID syndrome, inflammation, and diabetes. *J Diabetes Complications* 2022; 36(11): 108336.
- Wrona M, Skrypnik. New-Onset Diabetes Mellitus, Hypertension, Dyslipidaemia as sequelae of COVID-19 infection-Systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19(20): 13280.
- Zhan K, Weng L, Qi L, Wang L, Lin H, Fang X, et al. Effect of Antidiabetic Therapy on Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Pharmacother*. 2022;10600280221133577.
- Zhang T, Mei Q, Zhang Z, Walline JH, Liu Y, Zhu H, et al. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine* 2022; 20(1): 444. doi: 10.1186/s12916-022-02656-y.

REFERENCIAS

1. American Diabetes Association Professional Practice C. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022;45(Suppl 1):S17-S38.
2. Taheri S. Defining type 2 diabetes remission: KISS goodbye to confusion? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(12):806-8.
3. Perez-Calatayud AA, Guillen-Vidana A, Fraire-Felix IS, Anica-Malagon ED, Briones Garduno JC, Carrillo-Esper R. [Metabolic control in the critically ill patient an update: hyperglycemia, glucose variability hypoglycemia and relative hypoglycemia]. *Cir Cir*. 2017;85(1):93-100.
4. Krinsley JS, Rule P, Pappy L, Ahmed A, Huley-Rodrigues C, Prevedello D, et al. The Interaction of Acute and Chronic Glycemia on the Relationship of Hyperglycemia, Hypoglycemia, and Glucose Variability to Mortality in the Critically Ill. *Crit Care Med*. 2020;48(12):1744-51.

5. Lim S, Bae JH, Kwon HS, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(1):11-30.
6. Zatterale F, Longo M, Naderi J, Raciti GA, Desiderio A, Miele C, et al. Chronic Adipose Tissue Inflammation Linking Obesity to Insulin Resistance and Type 2 Diabetes. *Front Physiol*. 2019;10:1607.
7. Albarran-Sanchez A, Anda-Garay J.C., Guizar L, Flores-Padilla G, Alberti-Minutti P, Noyola-García M, Contreras-García C, Sánchez-Hurtado L.A., Ramírez-Rentería C. . The tale of two pandemics: High prevalence of severe obesity among patients with suspected COVID-19. *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*. 2020;7(4):172-9.
8. Martínez-Murillo C, Ramos Penafiel C, Basurto L, Balcázar-Hernández L, Pellón K, Flores López E, et al. COVID-19 in a country with a very high prevalence of diabetes: The impact of admission hyperglycaemia on mortality. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(3):e00279.
9. Barone MTU, Ngongo B, Harnik SB, Oliveira LX, Vegh D, de Luca PV, et al. COVID-19 associated with diabetes and other noncommunicable diseases led to a global health crisis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;171:108587.
10. Parise R, Deruiter J, Ren J, Govindarajulu M, Ramesh S, Nadar RM, et al. Impact of COVID-19 therapy on hyperglycemia. *Diab Vasc Dis Res*. 2022;19(3):14791641221095091.
11. Albarran-Sanchez A, Ramirez-Renteria C, Mercado M, Sanchez-Garcia M, de Jesus Barrientos-Flores C, Ferreira-Hermosillo A. Real-world evidence of the use of glucocorticoids for severe COVID-19. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2022;13:20420188211072704.
12. Zhang T, Mei Q, Zhang Z, Walline JH, Liu Y, Zhu H, et al. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2022;20(1):444.
13. Zhan K, Weng L, Qi L, Wang L, Lin H, Fang X, et al. Effect of Antidiabetic Therapy on Clinical Outcomes of COVID-19 Patients With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Pharmacother*. 2022;10600280221133577.

Neuropatía

Mayela Rodríguez Violante
José de Jesús Flores Rivera
Javier Andrés Galnares Olalde
Juan Carlos López Hernández
Edwin Steven Vargas Cañas



INTRODUCCIÓN

Los síntomas de nervio periférico posterior a la infección por SARS-CoV-2 comprenden un amplio espectro de manifestaciones que pueden tener una duración prolongada. Distintos autores han catalogado a los síntomas persistentes tras esta infección como síndrome post-COVID-19 o COVID-19 persistente; sin embargo, los consensos de expertos determinaron comprender estos síntomas dentro del término síndrome post-COVID-19 agudo. Para unificar los criterios, se define como síndrome post-COVID-19 agudo a la persistencia de complicaciones o manifestaciones más allá de 4-12 semanas posterior a los síntomas iniciales. Los síntomas de nervio periférico en este grupo de pacientes son frecuentes y se postula que en su mayoría resultan de desmielinización por mecanismos inmunomediados, daño axonal por hospitalizaciones prolongadas, así como secundario a efectos secundarios farmacológicos. Los principales tipos de neuropatías descritas post-COVID-19 son la neuropatía de fibra pequeña, el síndrome de Guillain-Barré, la polineuropatía sensitivo-motora post-COVID-19, la neuropatía del enfermo crítico y las neuropatías disautonómicas (Tabla 12-1). Con respecto a las manifestaciones del sistema nervioso periférico, una serie de casos de 100 pacientes post-COVID reportó una frecuencia de debilidad en un 46%, 38% parestesias y 15% disestesias. Otros síntomas son intolerancia al ejercicio, dolor neuropático y disautonomías. En otro estudio en pacientes sin antecedente de neuropatía y que iniciaron con síntomas de afección a nervio periférico en el post-COVID, 59% tenía ≥ 1 prueba confirmatoria de neuropatía, incluyendo biopsia de piel (63%), estudios de neuroconducción (17%) y pruebas de función autonómica (50%). Se destacó que la neuropatía más frecuente en el post-COVID-19 es la de fibra pequeña. No siempre es posible identificar el daño al nervio periférico con técnicas típicas para la práctica clínica, además de que aún se desconocen los mecanismos en su totalidad. En el presente capítulo se abordará cada una de las distintas neuropatías y manifestaciones, frecuencia y tratamiento.

Tabla 12-1. Tipos de neuropatía post-COVID-19

Neuropatía de fibra pequeña
Síndrome de Guillain-Barré
Polineuropatía sensitivo-motora axonal post-COVID-19
Neuropatía del enfermo crítico
Neuropatías disautonómicas

NEUROPATÍA DE FIBRA PEQUEÑA

Es considerada el tipo de neuropatía más frecuente en el post-COVID-19. Aunque la fuerza motora y la propiocepción se encuentran preservadas, tiene un impacto negativo importante que afecta la calidad de vida física y mental del paciente debido al dolor neuropático y los síntomas autonómicos causados por la enfermedad. Inclusive existen autores que catalogan este tipo de neuropatía como parte de neuropatías disautonómicas; sin embargo, solamente el 50% tienen síntomas disautonómicos, por lo que lo consideramos como una entidad independiente. Las fibras pequeñas comprenden a las fibras somáticas sensitivas y a las fibras tipo C, que median el dolor y las funciones autonómicas, incluyendo músculo cardíaco y liso. Los pacientes se manifiestan con dolor urente distal (como agujas), parestesias, hiperestesia y adormecimiento persistente, habitualmente más intenso por la noche. La hiperestesia ocasiona que los pacientes inclusive tengan molestia al vestirse o al rozar la cama. Una característica distintiva es que la fuerza en este grupo de pacientes es normal y los reflejos están conservados, al encontrarse afectadas solamente las fibras pequeñas. En general, los síntomas son catalogados como desórdenes psicogénicos y la neuropatía es más frecuente en mujeres que en hombres. Como se mencionó, la mitad de los pacientes tiene síntomas autonómicos y se caracterizan por hipotensión ortostática, constipación, retención urinaria, disfunción sexual, alteración en la coloración de la piel, en la percepción de la temperatura y palpitations. El diagnóstico de esta entidad es complicado, ya que los estudios de neuroconducción son normales y solo detecta los potenciales de fibras gruesas. En estos pacientes el abordaje debe incluir pruebas disautonómicas en caso de presentar síntomas disautonómicos, mientras que la biopsia de piel es el estándar de oro. Interesantemente, en

la neuropatía de fibra pequeña en los pacientes post-COVID, estos mejoraron con el uso de esteroide e inmunoglobulina, lo cual plantea la posibilidad de un mecanismo inmunomediado. Asimismo, se recomienda iniciar tratamiento para el dolor neuropático con antidepresivos tricíclicos, inhibidores de recaptura de serotonina, anticonvulsivos o anestésicos locales en caso de ser el dolor incontrolable. El uso de tramadol se utiliza como de segunda línea y debe evitarse por periodos prolongados. El pronóstico de esta entidad post-COVID-19 es bueno, ya que por lo regular se autolimita o resuelve con el tratamiento establecido.

SÍNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ

A lo largo de la pandemia, se postuló una probable asociación entre síndrome de Guillain-Barré y COVID-19. Hasta la fecha, esto ha sido un tema controversial. Diversos estudios epidemiológicos demostraron que el aumento de casos de COVID-19 durante la primera ola de la pandemia no se correlacionó con un aumento en la incidencia esperada de síndrome de Guillain-Barré en comparación con los registros previos a la pandemia. No obstante, este hallazgo podría estar relacionado con las medidas de seguridad impuesta por la pandemia, reduciendo la transmisión de patógenos causantes de Guillain-Barré. Aun así, varios estudios han informado casos posteriores a la infección por SARS-CoV-2, sugiriendo un mecanismo postinfeccioso, aunque hasta la fecha esto sigue siendo debatible. En series de caso y reportes de caso, las variantes cónicas de Guillain-Barré descritas fueron la variante clásica (sensitivomotora), la parálisis facial bilateral con parestesias y el síndrome de Miller-Fisher. El inicio de los síntomas ocurre en las 2-8 semanas posteriores a la infección por SAR-CoV-2 y los pacientes tuvieron un comportamiento clínico similar a los pacientes sin antecedente de infección por COVID-19.

Se presentan con un cuadro de parálisis flácida arrefléctica con una evolución que llega a su clímax en < 4 semanas. Las velocidades de conducción nerviosa típicamente evidencian una polineuropatía inflamatoria desmielinizante aguda en los casos que se han atribuido a post-COVID-19, con excepción a los pacientes con síndrome de Miller-Fisher, en quienes las velocidades son normales o solamente con impersistencia de las ondas F.

En cuanto al tratamiento, el pronóstico fue similar comparado contra los pacientes sin antecedente de COVID-19 con el tratamiento con inmunoglobulina intravenosa o recambio plasmático. La dosis efectiva de inmunoglobulina en estos pacientes es de 2 gr/kg dividido en cinco días consecutivos. Hasta la fecha, en este grupo de pacientes no se ha logrado identificar algún anticuerpo antigangliósido.

POLINEUROPATÍA SENSITIVO-MOTORA AXONAL POST-COVID-19

La polineuropatía sensitivo-motora se presenta con debilidad longitud-dependiente y síntomas sensitivos, siendo la más frecuente las parestesias, que predominan en miembros inferiores. A la exploración, los reflejos se encuentran disminuidos y la percepción al tacto fino puede encontrarse discretamente alterada. Esta forma de neuropatía tiene como etiología principal el uso de fármacos, que en el contexto de COVID-19 fueron utilizados de forma frecuente. Entre estos encontramos la cloroquina, colchicina, ivermectina, fármacos antivirales y antiarrítmicos. Electrofisiológicamente, las velocidades de conducción reportan disminución de las amplitudes motoras y sensitivas compatibles con daño axonal en las cuatro extremidades con una distribución longitud-dependiente, sin evidencia de bloqueos en la conducción. El tratamiento se enfoca en la suspensión del fármaco y por lo general tiene buen pronóstico, autolimitándose en 4-8 semanas. En este grupo de

pacientes la rehabilitación física ha demostrado ser efectiva para los síntomas motores.

NEUROPATÍA DEL PACIENTE CRÍTICO CON COVID-19

Derivado de las hospitalizaciones prolongadas por cuadros respiratorios severos, hubo un aumento exponencial en la frecuencia de pacientes con neuropatía y miopatía del paciente crítico. Clínicamente, la presentación en pacientes hospitalizados en terapia intensiva por COVID-19 es indistinguible de los pacientes con otras patologías. Se caracteriza por debilidad flácida, pérdida de la masa muscular, parestesias y dificultad o fracaso para el destete de la ventilación mecánica. Una característica que diferencia la neuropatía del enfermo crítico con las demás es la ausencia de dolor. En una cohorte de pacientes con COVID-19 se calculó una prevalencia de neuropatía del enfermo crítico del 10% en pacientes con infección por SARS-CoV-2 severo. Electrofisiológicamente, este grupo de pacientes tienen daño axonal caracterizado por disminución de las amplitudes motoras y sensitivas de forma generalizada sin datos de desmielinización. En velocidades de conducción del nervio frénico, se puede observar inclusive disminución de las amplitudes motoras, lo cual puede pronosticar un retraso en el destete de la ventilación mecánica. El tratamiento es similar a aquellos pacientes hospitalizados por condiciones diferentes a COVID-19 y consiste en tratamiento de las comorbilidades asociadas y un programa intensivo de rehabilitación física y pulmonar. El pronóstico varía dependiendo de la severidad clínica del cuadro y daño axonal. Los pacientes que tienen debilidad y síntomas sensitivos al egreso hospitalario tienen una mayor morbimortalidad en comparación con los pacientes que se recuperan previo al egreso. Por otro lado, la recuperación es usualmente progresiva y lenta, requiriendo meses

de rehabilitación. Un 36% de los pacientes al mes del egreso son incapaces de deambular de forma independiente y más del 90% presentan algún grado de debilidad.

DISAUTONOMÍAS ASOCIADAS

Se han observado diversos síntomas disautonómicos que pueden ocurrir de forma simultánea o posterior a la infección por COVID-19. Entre ellos destacan hipotensión ortostática, intolerancia a la luz, taquicardia postural paroxística, diaforesis/anhidrosis, alteraciones genitourinarias, gastrointestinales o neuropatía de fibra pequeña. Aproximadamente el 41% de estos síntomas ocurren durante la infección aguda y el 59%, después, siendo más frecuente en mujeres que en hombres. Algunos autores consideran el *brain fog* como parte de un síntoma disautonómico. Este último se caracteriza por una percepción de entecimiento, olvidos y alteraciones atencionales posterior a la infección por COVID-19. Se ha propuesto que esto deriva de alteraciones en la autorregulación durante la bipedestación prolongada con hipoperfusión ostostática y también por un fenómeno autoinmune subyacente. Esto se ha demostrado por disminución del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media medida por Doppler y por la respuesta a tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. Sin embargo, esto último no está sustentado y no hay suficiente evidencia de que haya sido validada mediante un ensayo clínico.

TRATAMIENTO Y PRONÓSTICO

Habitualmente la neuropatía post-COVID-19 se autolimita entre seis a 12 semanas posterior a la infección. En el caso de los pacientes con dolor neuropático, los síntomas son variables e inclusive pueden llegar hasta más allá de 18 semanas. Como se mencionó, el tratamiento de estos casos consiste en el uso de antidepresivos

tricíclicos, antiepilépticos e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, con los que se ha demostrado una buena respuesta. Los pacientes con síndrome post-COVID-19 suelen sentir fatiga y desmotivación para hacer actividad física. La evidencia más reciente sobre el entrenamiento de fuerza apoya que el ejercicio de baja intensidad y las repeticiones de bajo peso producen mejoras considerables en la fuerza dinámica máxima, la producción de potencia y la hipertrofia muscular, previniendo la fatiga y mejorando el desempeño de las actividades de la vida diaria. Por este motivo se debe indicar actividad física en todos los pacientes con neuropatía post-COVID-19. Previamente se comentó la potencial asociación de las neuropatías post-COVID y las disautonomías con un mecanismo inmunomediado. Series de casos han utilizado esteroides e inmunoglobulina intravenosa con mejoría de los síntomas. Sin embargo, hasta el momento hay evidencia insuficiente referente al uso de inmunoglobulina intravenosa u otro tipo de inmunoterapia (esteroides) en estos casos, por lo que su uso empírico no es recomendable. Se sugiere individualizar cada caso y consensar con grupos de expertos.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, Rodríguez-Jiménez M, Montoya N, Zapata E; Post-COVID study group, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2021 Nov;20(11):102947
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, Lant S, Michael BD, Easton A, Kneen R, Defres S, Sejvar J, Solomon T. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020 Sep;19(9):767-783.
- Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA, Fiorini AC. Peripheral neuropathy in COVID-19 is due to immune-mechanisms, pre-existing risk factors, anti-viral drugs, or bedding in the Intensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr.* 2021 Oct;79(10):924-928.
- Galnares-Olalde JA, López-Hernández JC, García-Grimshaw M, Valdés-Ferrer SI, Briseño-Godínez ME, de-Sarachaga AJ, Alegría-Loyola MA, Bazán-Rodríguez A, Martínez-Jiménez E, Vargas-Cañas ES. Guillain-Barré Syndrome in Mexico: An Updated Review Amid the Coronavirus Disease 2019 ERA. *Rev Invest Clin.* 2022 May 1;74(3):121-130.

- Oaklander AL, Mills AJ, Kelley M, Toran LS, Smith B, Dalakas MC, Nath A. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients With Prolonged Long COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022 Mar 1;9(3):e1146. doi: 10.1212/NXI.0000000000001146
- Silva-Hernández L, Cabal-Paz B, Mayo-Canalejo D, Horga A. Post-COVID symptoms of potential peripheral nervous and muscular origin. *Neurology Perspectives*. 2021; S25-30.
- Visco V, Vitale C, Rispoli A, Izzo C, Virtuoso N, Ferruzzi GJ, Santopietro M, Melfi A, Rusciano MR, Maglio A, Di Pietro P, Carrizzo A, Galasso G, Vatrella A, Vecchione C, Ciccarelli M. Post-COVID-19 Syndrome: Involvement and Interactions between Respiratory, Cardiovascular and Nervous Systems. *J Clin Med*. 2022 Jan 20;11(3):524.
- Waheed W, Carey ME, Tandan SR, Tandan R. Post COVID-19 vaccine small fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2021 Jul;64(1):E1-E2. doi: 10.1002/mus.27251.
- Yelin D, Wirtheim E, Vetter P, et al. Long-term consequences of COVID-19: research needs. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20:1115-7.
- Zhou L. Small Fiber Neuropathy. *Semin Neurol*. 2019 Oct;39(5):570-577.

Alopecia

Eloy Medina Ruiz
Arturo Angulo Páez



INTRODUCCIÓN

Al desprendimiento del pelo se le denomina efluvio; al estado resultante se le llama alopecia y esta puede ser cicatricial o no cicatricial, localizada o difusa. Las alopecias cicatriciales producen atrofia o destrucción del folículo y dejan cicatriz, las no cicatriciales son trastornos funcionales y potencialmente reversibles, estas últimas son las más comunes vistas en el síndrome post-COVID.^{1,2,3} Una de las consecuencias más duraderas después de la fase aguda de COVID-19 es la pérdida del cabello.⁴ Las formas de alopecia en el post-COVID abarcan alopecia areata (AA), alopecia androgénica (AGA), efluvio telógeno (ET), efluvio anágeno (EA), alopecia inducida por presión (AP). Los mecanismos fisiopatológicos son multifactoriales.¹

EPIDEMIOLOGÍA

Yang T *et al.* elaboraron una revisión sistemática y un metaanálisis sobre secuelas de COVID-19. Después de un año en pacientes que habían requerido hospitalización, de los 72 estudios incluidos, la alopecia se mencionó en 17, con una prevalencia del 11.2%.⁵

Almas T *et al.* hicieron un metaanálisis y una revisión sistemática sobre síndrome post-COVID y efectos prolongados; de los 21 estudios, la alopecia fue incluida en 3, con una prevalencia de 23.2%, estando entre los siete síntomas más comunes del post-COVID.⁶

Nguyen B *et al.* llevaron a cabo un metaanálisis y una revisión sistemática sobre alopecia en pacientes con COVID-19, incluyeron 41 estudios, en sus resultados la edad media fue 54.5 años, predominando ligeramente el sexo masculino con 54.3%. Los 3 tipos más comunes de alopecia fueron AGA 30.7%, ET 19.8%, AA 7.8%. La edad promedio varió con el tipo de alopecia, siendo de 61.1 años para AGA, 48 años para ET y 36.1 años para AA.

En la AGA predominó el sexo masculino con 89.8%, el sexo femenino predominó en ET con 80.7% y en AA con 60%. Cabe mencionar que en sus resultados también observaron que en la AA y AGA existía ya un diagnóstico preexistente en el 95.1% y 100%, respectivamente, sin embargo, en el ET no tenían diagnóstico previo de alopecia en el 93.6%.¹

Abdulwahab RA *et al.* elaboraron un estudio transversal para medir la prevalencia de pérdida de cabello después de la infección por COVID-19 en cuatro centros en la región de Makkah, Arabia Saudí. Fueron un total de 343 pacientes, predominó el sexo femenino con un 73.6%, 48.8% entre 20-29 años, 69.8% tenían ET, 8.3% AA y 5% AGA.⁷

Dentro del espectro de la alopecia post-COVID existe mayor incidencia de ET. Moreno-Arrones *et al.* elaboraron un estudio prospectivo multicéntrico en España de marzo a agosto del 2020 sobre ET en el post-COVID. Fueron un total de 214 pacientes, predominó el sexo femenino con un 78.5%, edad media 47.4 años.⁸

FISIOPATOLOGÍA

Los mecanismos fisiopatológicos no están aún esclarecidos, sin embargo, difieren dependiendo el tipo de alopecia. Las bases fisiopatológicas incluyen una respuesta inmune retardada o inducida por el virus en el caso de ET y AA, hormonas sexuales, especialmente estrógenos y progestágenos, o la exacerbación de una enfermedad basal como en el caso de la AGA.^{1,9}

Una teoría sustenta como posibilidad el papel de la interleucina 6 (IL-6), que tiene responsabilidad en la fisiopatología de COVID-19 grave y crítico; esta puede ser causa importante de la pérdida de cabello al inhibir el alargamiento del tallo y la proliferación del folículo piloso.⁹ A continuación, se describirán la fisiopatología de algunas de las formas de alopecia más comúnmente presentadas en el paciente post-COVID.

Efluvio telógeno

Los mecanismos propuestos son: citosinas proinflamatorias, daño viral directo a los folículos y activación de la cascada de coagulación con formación de microtrombos.¹⁰

Citocinas proinflamatorias. El SARS-CoV-2, junto con otros virus, provocan altos niveles de interferón (INF), citocina que tiene papel conocido en el desarrollo de ET.¹⁰ La IL-6 induce la fase catágena del folículo piloso y provoca inflamación local, con consecuente pérdida de cabello, como antes mencionado en COVID-19 grave y crítico se observa niveles elevados de IL-6.¹⁰ Interleucina 4 (IL-4) también con niveles elevados en ancianos con COVID-19 actúa en la regulación de la apoptosis de queratinocitos.¹⁰ Otras citocinas que también se encuentran elevadas en COVID-19 e influyen en la pérdida de cabello; son metaloproteinasas 1 y 3 e interleucina 1b (IL-1b).¹⁰

Daño viral directo. Esto es debido a la potenciación de la infección dependiente de anticuerpos (ADE) que sucede por la presencia

de anticuerpos específicos del virus no neutralizante, las células de la papila dérmica del folículo de crecimiento presentan receptores para el factor cristalizante.¹⁰ Se ha propuesto que SARS-CoV-2 puede tener efecto directo en la pérdida de cabellos a través de la ADE.

Formación de microtrombos. A mayor gravedad de la infección, mayor producción de citocinas proinflamatorias, esto produce activación de la cascada de coagulación en respuesta a la infección, disminución de concentración de proteínas anticoagulantes por menor producción y mayor consumo y, consecuentemente, se formarían microtrombos con obstrucción del flujo sanguíneo al folículo piloso.¹⁰

Alopecia areata

La AA es una enfermedad autoinmune, donde la inflamación y la pérdida del inmunoprivilegio del folículo piloso conllevan a la activación de las células T y a la pérdida del cabello sin cicatrización; SARS-CoV-2 puede desempeñar un papel importante en el desarrollo, la recurrencia o la exacerbación de esta.^{11,12}

En la infección por COVID-19 la AA puede desarrollarse debido a la disregulación inmunológica como al estrés psicosocial, por ello no ha sido posible diferenciar si la AA se debe a COVID-19 o a un estrés psicológico.^{11,12}

Uno de los mecanismos podría ser a través de la respuesta antiviral mediada por IFN, al inducir la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I con la consiguiente pérdida del inmunoprivilegio.¹² Otra posibilidad es la activación de la cascada de citocinas involucrando INF e IL-6, que particularmente parece inhibir de forma dependiente de dosis la proliferación de queratinocitos foliculares, bloqueando la transición de telógeno a anágeno.¹²

Alopecia androgénica

La AGA es una enfermedad crónica progresiva que afecta a más del 50% de los hombres

mayores de 50 años.¹³ Está influenciada por factores genéticos, número de receptores de andrógenos en el folículo piloso y su sensibilidad a las hormonas androgénicas.¹³ Cuando la dihidrotestosterona se une a los receptores de andrógenos a nivel de los folículos pilosos dérmicos induce el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), como resultado produce reducción cíclica y continua de los folículos pilosos y esto conduce a una forma distintiva de adelgazamiento del cabello.¹³

Las tasas de morbilidad son más altas en el sexo masculino que en el femenino, por lo que se le ha prestado atención a la posibilidad de que los andrógenos tengan un papel en la gravedad del COVID-19.¹⁴ La entrada celular del SARS-CoV-2 depende de la entrada viral mediante la unión de su proteína pico a través de la proteasa transmembrana serina tipo 2 (TMPRSS2), que presenta una asociación con la expresión del receptor de andrógenos (RA); así mismo, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) también proporciona un sitio de entrada a la célula y las actividades de la ECA2 se reducen por decremento de andrógenos y están reguladas por RA.¹⁴ Mediante este mecanismo se puede explicar la base fisiopatológica de la ADG, sin embargo, el papel androgénico en relación con la gravedad del COVID-19, así como la terapéutica antiandrogénica no está sustentada.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El diagnóstico de alopecia se basa en la clínica, tomando en cuenta el tipo de presentación y la cantidad de pelo desprendido; para esto, existen diferentes herramientas que apoyan o confirman el diagnóstico. La alopecia puede aparecer durante la infección aguda por COVID-19 o ser preexistente y estar agravada por la infección, dependiendo del tipo de alopecia, si bien lo más común es que se desarrolle durante la estancia hospitalaria o al alta en el 71%

de los pacientes.¹⁵ Algunos de los síntomas que los pacientes han referido son: “la pérdida de cabello aumentó después del COVID-19” o que notaron “acumulación de cabello en una almohada o durante la ducha”.¹⁶

A continuación, se describirán las características clínicas de las formas más comunes de presentación de alopecia en el post-COVID.

Efluvio telógeno

El ET es una alopecia difusa no cicatricial, con caída de cabello significativa (más de 100 por día), donde hay un número considerable de pelos en fase telógena como consecuencia de un cambio abrupto de la fase anágena a la telógena.^{3,8,10,17} Dependiendo de la temporalidad se puede clasificar como aguda o crónica menor o mayor de seis meses, respectivamente.^{8,17}

Dentro de los síntomas característicos se presenta tricodinia, donde los pacientes manifiestan sensibilidad, dolor, ardor, picazón y escozor en la raíz del cuero cabelludo.¹⁷ Para alopecia difusa debe haber una pérdida del 25% del cabello del cuero cabelludo, en la exploración física deben compararse ambas mitades de la cabeza, el cuadro tiende a ser simétrico.³

El ET dentro del post-COVID debe incluir el reciente antecedente de la infección por SARS-CoV-2 y una tricoscopia compatible (ausencia de anisotricosis y presencia de cabellos que vuelven a crecer) y hallazgos de tricograma, más 25% de folículos en telógeno), es más frecuente la presentación aguda.⁸

El tiempo de aparición desde el diagnóstico de COVID-19 es variado. Czech T *et al.* realizaron una revisión sistemática de estudios, nueve observacionales y 17 reportes de caso, donde revisaron las características de pérdida de cabello después del COVID-19. La mayor parte de los pacientes eran de sexo femenino. Los estudios observacionales describieron una media de aparición de ET desde 45 hasta 57.1 días después del diagnóstico de COVID-19.⁹ Mieczkowska K *et al.* informaron sobre 10

pacientes que se presentaron en los centros Montefiore Medical Center y Jacobi Medical Center en 2021. Algunas de las descripciones que refirieron como síntomas fueron: “el pelo se cae mucho más”, “aumento del desprendimiento durante 1.5 meses”, “caída del cabello en mechones masivos y adelgazamiento a lo largo de la línea del cabello”. Cabe destacar que todos fueron del sexo femenino y el tiempo de instauración desde el diagnóstico de COVID hasta el diagnóstico de ET fue desde tres meses hasta siete meses.¹⁸

Abrantes TF *et al.* reportaron en 30 pacientes un tiempo de instauración después de COVID-19 de 45 días, 70% eran de sexo femenino.¹⁹

Métodos diagnósticos

Prueba de lavado modificada y recuento de pérdida de cabello. Después de cinco días de abstinencia de champú se solicita al paciente que se laven y se enjuague el cabello sobre un fregadero cubierto con gasa, recojan el cabello, lo dejan secar y lo pongan en un sobre; posteriormente se cuenta el cabello recolectado junto con el porcentaje de vello velloso, en ET hay

más de 100 cabellos y menos del 10% de vello velloso.¹⁷

Tricograma. Depilación en un área definida (40-60 cabellos), en ET hay una reducción de la relación anágeno/telógeno, con más del 25% del cabello en fase telógena.¹⁷

Dermatoscopia. Se aprecian muchos cabellos cortos en etapa de crecimiento, sin variación en su diámetro.³

Biopsia. Se recomienda cuando es ET crónico, debe hacerse en sacabocado de 4 mm de forma horizontal y vertical; se observan pelos cortos en etapa de crecimiento sin variación del diámetro, 15% es sugestivo y 25% confirma el diagnóstico, con una relación anágena: telógena de 8:1 (normal 14:1).^{3,17}

Alopecia areata

Es una alopecia no cicatricial que se refiere a una pérdida circunscrita de pelo en zonas redondas u ovaladas sin inflamación evidente de la piel, con el folículo intacto.² Puede variar desde un parche único hasta la pérdida completa de todo el pelo terminal.^{2,20} Las variantes clínicas se muestran en la **Tabla 13-1**.

Tabla 13-1. Variantes clínicas de alopecia areata

Variantes clínicas	Presentación
Parcheada	Parches únicos o múltiples en cuero cabelludo, circunscritos y delimitados.
Total	Pérdida completa del cabello en el cuero cabelludo.
Universalis	Pérdida completa del vello facial, corporal y del cabello en el cuero cabelludo.
Ofiásica	Pérdida del cabello en zona temporal y occipital del cuero cabelludo.
Ofiásica inversa o de Sisaifo	Pérdida del cabello en zona central del cuero cabelludo.
Difusa / Desconocida	Pérdida difusa del cabello y reducción de la densidad capilar.
De la barba	Áreas circulares o en parche discretas de pérdida de cabello en zona de bigote o barba. El adelgazamiento difuso es raro.
De las uñas	Picaduras ungueales, traquioniquia, lúnula roja, surcos longitudinales, onicomadesis, onicolisis y onicorrexis.

Tomado de: Lintzeri DA *et al.*²⁰

Las manifestaciones que se observan en el cabello dependen de la variante mencionada, sin embargo, su presentación más común son parches redondeados de alopecia, simples o múltiples, que pueden confluir, a menudo bien delimitada con piel de aspecto normal y orificios foliculares presentes.^{2,20}

Christensen RE *et al.* realizaron una revisión sistemática sobre AA en pacientes con COVID-19, en los reportes de caso informaron como descripción clínica lo que corresponde a alopecia total, de la barba y universalis.¹¹ Bardazzi F *et al.* reportaron tres casos de pacientes (dos mujeres y un hombre) que presentaron AA después de haber tenido COVID-19; la forma de presentación fue AA parcheada.²¹

En la AA es más común que exista un diagnóstico preexistente y que el COVID-19 empeore la sintomatología. Nguyen B *et al.* llevaron a cabo una revisión sistemática y metaanálisis sobre alopecia en COVID-19; en su revisión reportaron que de los 143 pacientes con AA 95.1% tenía un diagnóstico preexistente.¹ Jeehyun Kim *et al.* investigaron el riesgo de desarrollar AA entre los pacientes con COVID-19 en Corea del Sur, en sus resultados la AA de nueva aparición se presentó en el 0.2% (18 pacientes) de 7 958 casos.²²

Christensen RE *et al.* en su revisión sistemática incluyeron un total de nueve estudios, siete fueron reportes de caso con AA de nueva aparición; reportaron un tiempo de aparición desde cuatro hasta ocho semanas, siendo tres pacientes de sexo masculino y cuatro de sexo femenino, uno de los pacientes con pérdida de más de 99% de pelo corporal.¹¹ En los reportes de caso de Bardazzi F *et al.* el tiempo de insaturación fue de dos a tres semanas después del diagnóstico de COVID-19.²¹

Métodos diagnósticos

Dermatoscopia. Se van a observar puntos amarillos, puntos negros, cabellos rotos, en signo

de admiración, que se refieren al pelo ensanchado (los extremos distales son más anchos que los extremos proximales); se observa en los bordes de zonas alopécicas, otros menos descritos son vellos erguidos, cónicos, coletas y constricciones tipo Pohl-Pinkus.^{2,20} El pelo en signo de admiración es patognomónico de AA.²⁰ Puede abarcar desde zonas dispersas y definidas de alopecia o confluentes con pérdida total del pelo de la piel cabelluda o pérdida generalizada del pelo corporal (incluido el vello).²

Prueba de tirón de cabello. Se realiza sujetando firmemente 50-60 cabellos cerca del cuero cabelludo y se tira con fuerza, la depilación de mayor o igual a 10% indica una enfermedad activa.²⁰

Tricograma. No es útil en la confirmación de AA.²⁰

Biopsia. Realizar siempre que no se pueda excluir el diagnóstico de una alopecia cicatricial. En la etapa aguda existe un infiltrado linfocítico peribulbar e intrabulbar que rodea los folículos anágenos o catágenos, descrito como “enjambre de abejas”. En la etapa crónica los folículos pilosos están en la fase catágena-telógena, también están presentes folículos pilosos miniaturizados. Se puede observar un mayor número de folículos pilosos vacíos, correspondientes a la pérdida total de cabello del paciente, así como tapones de queratina en los orificios foliculares vacíos.²⁰

Alopecia androgénica

La AGA es la alopecia progresiva más común.² En el varón el patrón de pérdida de cabello abarca desde la recesión bitemporal hasta el adelgazamiento frontal o del vértice, puede presentarse como pérdida de todo el cabello excepto en la región occipital y de los bordes temporales.² En los varones puede comenzar en cualquier momento después de la pubertad y a menudo se expresa entre los 40-50 años, en las mujeres ocurre en el 40% de los casos entre los 60-70 años.² Se clasifica

según el sexo masculino con la clasificación de Norwood-Hamilton (NHS) o femenino con la clasificación de Ludwig (LS).^{2,3}

Dentro de las manifestaciones clínicas el cuero cabelludo es normal; el cabello en las zonas de alopecia se vuelve más fino (de longitud más corta y menor diámetro) que finalmente se atrofia. En la distribución de la alopecia en los varones es más común en la zona frontotemporal y el vértice, y en las mujeres la distribución es similar, sin embargo, menos acentuado y más difuso.²

El diagnóstico es clínico, auxiliado en las clasificaciones mencionadas. La AGA en el escenario del COVID-19 se ha relacionado como un factor pronóstico de severidad durante la infección, más que como una alopecia desarrollada por la influencia de la infección por SARS-CoV-2, por este motivo, muchos investigadores han hecho publicaciones sobre la severidad de la AGA en pacientes hospitalizados con COVID-19. Goret *A et al.* reportaron 41 pacientes en dos centros de España con COVID-19 y AGA. El 71% tenía AGA significativa con un puntaje de NHS > 2.29% NHS ≤ 2 y 39% NHS ≥ 4.²³ Wambier *C et al.* realizaron un estudio donde evaluaron pacientes con COVID-19 grave y su relación en AGA, un total de 175 pacientes (122 hombres y 53 mujeres), 67% presentaban AGA significativa (NHS ≥ 2 o LS ≥ 1).²⁴ En ese mismo estudio los autores propusieron como epónimo “signo de Gabrin” a la AGA con una puntuación ≥ 3 de NHS.

En el metaanálisis que elaboraron Nguyen *B et al.*, todos los pacientes (546) con AGA tenían un diagnóstico preexistente y no se reporta si COVID-19 agravó la alopecia.¹ De este modo podemos decir que COVID-19 no tiene una influencia en el desarrollo de AGA, ni en su agravamiento, sin embargo, el grado de AGA podría estar relacionado a la gravedad de COVID-19.

Métodos diagnósticos

Pilotracción. En etapas activas es positiva al tomar entre 50 a 60 cabellos y jalar con suavidad, se desprenden tres o más cabellos.³

Papel de color contrastante. Una lámina de papel de un color que contrasta con el color del cabello del paciente, con el fin de apreciar diferencias en el diámetro del tallo del pelo.³

Dermatoscopia. Ayuda a identificar la presencia de las aperturas foliculares y la aparición de miniaturización del pelo.³

Biopsia. No es requerida.³

PRONÓSTICO

A partir de que en marzo del 2020 se declaró la pandemia, hasta la fecha no es posible hacer pronósticos acerca de la resolución o el curso de la alopecia en el síndrome post-COVID. Sin embargo, en distintos estudios se ha reportado la mejoría conforme avanza el tiempo posterior a la enfermedad.

En el espectro del síndrome post-COVID, la mayor parte de los síntomas o secuelas disminuyen o desaparecen después de nueve meses.⁵ En la revisión sistemática de Czech *T et al.* reportan un tiempo de presentación promedio de dos meses y un tiempo de resolución promedio de cinco meses, la resolución ocurrió en 95% de los pacientes; este estudio incluyó los diferentes tipos de alopecia: ET, AA, EA y alopecia fibrosante.⁹

En el reporte de Abrantes *et al.*, de 30 pacientes con ET y COVID-19 se menciona una media de duración de 47.5 días, con un rango de 12 a 100 días, la resolución se observó en 20 de los 30 pacientes (66.7%) y en la mayoría antes de dos meses.¹⁹ Moreno-Arrones *et al.* reportaron un número promedio de días desde el diagnóstico de COVID-19 hasta la caída de cabello de 57.1 días, con un tiempo de ET activo promedio de cuatro semanas.⁸

TRATAMIENTO

En el tratamiento para la alopecia en el síndrome post-COVID se deben seguir los mismos lineamientos y recomendaciones que con el paciente no COVID-19.¹⁵ Sin embargo, hay algunas terapias que se han recomendado durante la fase aguda de la enfermedad; se mencionan las siguientes:

Efluvio telógeno

Se espera que el ET tenga una mejoría espontánea y la mayoría de los pacientes ven un crecimiento completo normal en un plazo de seis a nueve meses.^{4,10} Se han recomendado varios suplementos, entre otros:

Vitaminas. La vitamina D posee capacidad en la modulación y proliferación de queratinocitos y en el ciclo de crecimiento del cabello; se ha asociado su deficiencia con el ET, por lo tanto, una estrategia podría ser la suplementación con vitamina D en pacientes con ET y niveles bajos de 25-hidroxivitamina D.⁴ La vitamina E tiene la capacidad para incrementar el crecimiento del cabello e inhibir la peroxidación de lípidos y reducir el estrés oxidativo del folículo piloso.⁴ La vitamina B7 (biotina) tiene un espectro limitado y la evidencia apoya que es útil en pacientes con deficiencia de biotina.⁴

Minerales. El zinc es un promotor de la recuperación del folículo piloso y la desregulación de su metabolismo tiene un papel importante en las alopecias, especialmente ET; se puede recomendar su suplementación en pacientes con una concentración inicial baja.⁴ La anemia ferropénica está relacionada con la pérdida de cabello, en el paciente con COVID-19 se deberá examinar si la ferritina está baja para suplementar el hierro correspondiente.

Otros suplementos. El uso de sustancias de origen biológico, como las derivadas del ambiente marino, en este caso el colágeno marino hidrolizado tipo I, III, polvo de tiburón y molusco, entre otras proteínas, puede funcionar

como tratamiento eficiente para disminuir la caída del cabello y mejorar su crecimiento.⁴

Minoxidil tópico. El minoxidil, con sus propiedades vasodilatadoras, aumenta la circulación sanguínea al folículo piloso, además, activa la prostaglandina sintasa-1, enzima que promueve el crecimiento del cabello, estimula la transición de los folículos pilosos en fase telógena a anágena. Su eficacia en ET no se ha evaluado en ensayos clínicos de alta calidad. Su aplicación está indicada tópicamente al 5 o 2% en forma de espuma o solución, una o dos veces por día en el cuero cabelludo.⁴

Mesoterapia. Se refiere a “tratamiento del mesodermo”, técnica que consiste en múltiples microinyecciones intradérmicas de dosis bajas de sustancias, como vitaminas, minerales, extractos de plantas, medicinas convencionales y otras sustancias de origen biológico. La inoculación directa de estas sustancias es una forma eficaz de mejorar la nutrición de los folículos pilosos, así mismo el trauma inducido por las inyecciones activa las papilas dérmicas y la producción local de citocinas y factores de crecimiento, favorece la regeneración anágena. La eficacia de la mesoterapia en la alopecia no se ha definido, sin embargo, puede ser una modalidad de tratamiento adyuvante en la alopecia post-COVID.⁴

Plasma rico en plaquetas (PRP). El PRC contiene altas concentraciones de factores de crecimiento (FC) y otras moléculas de señalización derivadas de las plaquetas. Tiene una alta evidencia en el crecimiento del cabello en AA y AGA. Se inyecta en el tejido diana. Su ventaja es el bajo costo, además de ser mínimamente invasivo, podría ser de gran utilidad para la pérdida de cabello post-COVID.⁴

Terapia QR678 Neo. Kapoor y Shome desarrollaron en 2010 la terapia QR678 Neo, una formulación de crecimiento de cabello que contiene factores de crecimiento vegetal. Se ha utilizado para AA, pérdida de cabello postquimioterapia, entre otros.²⁵ Shome *et al.*

realizaron un ensayo clínico ciego simple en 20 pacientes para establecer la eficacia de la administración de QR678 Neo en ET persistente inducido por COVID-19; fueron un total de ocho sesiones (separadas por cuatro semanas). Al finalizar la cuarta sesión el número de cabellos en la prueba de tracción fue de cuatro en promedio en el 87% de los pacientes, *vs.* 25 cabellos al inicio. Al finalizar la octava sesión en la evaluación fotográfica global en una escala del 0-10 para crecimiento de cabello (punto de referencia valor medio de 5) los pacientes presentaron un promedio de 8.8. Solo un paciente no respondió; en la autoevaluación los pacientes dieron un puntaje de satisfacción promedio (escala de evaluación del 0-5) de 4.5 para crecimiento de cabello, 4.25 para visibilidad del cuero cabelludo, 4 para crecimiento de nuevo cabello y 5 para pérdida de cabello. Los efectos adversos reportados fueron dolor y prurito en el sitio de inyección en dos pacientes. Los autores concluyen que la terapia en el cuero cabelludo puede reducir la caída del cabello y mejorar su crecimiento aumentando la densidad.²⁵

ALOPECIA AREATA

Rossi A *et al.* informaron un caso AA total en un paciente femenino de 29 años que había presentado COVID-19 un mes previo al inicio; reportaron haber dado tratamiento con acetónido de triamcinolona inyectado, vitamina D oral, probióticos, esteroides tópicos y bimatoprost tópico en cejas, con una buena respuesta.¹² Phong CH *et al.* reportaron un caso de AA universalis, se trató de un paciente femenino de 28 años que acudió a consulta después de un mes de adquirir la infección de COVID-19. Se le brindó un tratamiento con triamcinolona intralesional cada 2-6 semanas, metilprednisolona y PRP, sin embargo, no tuvo buena respuesta. Se inició tofacitinib oral 10 mg/día respondiendo hasta los 10 meses con un rebrote fino y difuso y a los 16 meses mejoría completa.²⁶

Alopecia androgénica

Plasma rico en plaquetas

Ishlek A *et al.* realizaron un estudio en nueve pacientes con alopecia acelerada y antecedente de AGA; el tratamiento consistió en aplicación de PRP vía intradérmica, 0.1-0.2 mL por inyección, separadas aprox. 1 cm en las áreas interfoliculares, cada tres semanas por cuatro sesiones; en la prueba inicial de tracción el cabello promedio fue de 10 ± 2.8 , después de la última sesión la puntuación de la prueba disminuyó a 1.2 ± 0.8 . En el cuestionario de crecimiento del cabello, siete pacientes describieron el aumento del crecimiento del cabello como “ligeramente”, cinco de los pacientes describieron el tratamiento como “muy efectivo” después del tratamiento. Los autores concluyen que las inyecciones de PRP con sesiones limitadas pueden recomendarse para la pérdida de cabello relacionada con COVID-19.²⁷

Microagujas con terapia LED

Gentile P. realizó un estudio con el fin de describir el impacto de la terapia LED de bajo nivel y microagujas en 10 pacientes adultos con pérdida de cabello después de COVID-19 del tipo AGA, en ambos sexos, con un estadio en clasificación de LS I-II y NHS I-III. El tratamiento se basó en dos aplicaciones semanales por cinco meses, aplicando factores de crecimiento. La evaluación fue mediante fototricogramas y un análisis clínico por el investigador principal y los pacientes con una escala de 6 puntos (1 = excelente y 6 = inadecuado). Al finalizar las 20 semanas de tratamiento se vio un aumento de 11 ± 2 cabellos/cm², no siendo estadísticamente significativo. El investigador reportó puntuaciones entre 2 y 5, mientras que los pacientes reportaron puntuaciones entre 1 y 4. Siete pacientes mostraron satisfacción y tres resultados ineficaces; el autor concluyó que la terapia tiene un papel potencial en la alopecia relacionada a COVID-19.²⁸



CONCLUSIONES

Hay evidencia de que la infección por SARS-CoV-2 puede producir alopecia *de novo* o agravar la ya existente. En algunos casos, la alopecia puede considerarse un factor de mal pronóstico de la infección (AGA). El diagnóstico sigue siendo eminentemente clínico. El tratamiento en el paciente post-COVID no varía mucho en relación con el tratamiento de la alopecia convencional. Faltan muchos estudios clínicos metodológicamente diseñados para establecer conclusiones terapéuticas absolutas.

REFERENCIAS

1. Nguyen B, Tosti A. Alopecia in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *JAAD Int.* 2022;7:67-77.
2. Wolff K, Johnson R, Saavedra AP, Roh EK. Parte IV: Signos cutáneos de enfermedades del cabello, uñas y mucosas. Sección 31: Trastornos de los folículos pilosos y trastornos relacionados. *Fitzpatrick. Atlas de Dermatología Clínica.* 8e. McGraw Hill; 2017.
3. Arenas R. SECCIÓN XVII: Enfermedades de los anexos (tricopatías y onicopatías). Capítulo 133: Alopecias. Arenas R. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento.* 7e. McGraw Hill; 2019.
4. Popescu MN, Bertheanu M, Beiu C, Popa LG, Mihai MM, Iliescu MG et al. Complementary Strategies to Promote Hair Regrowth in Post-COVID-19 Telogen Effluvium. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2022; 15:735-43.
5. Yang T, Yan MZ, Li X, Lau EHY. Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis. *Infection.* 2022;50(5):1067-1109.
6. Almas T, Malik J, Alsubai AK, Jawad Zaidi SM, Iqbal R, Khan K et al. Post-acute COVID-19 syndrome and its prolonged effects: An updated systematic review. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;80:103995.
7. Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, Pai S, Dhurat R, Goren A. Androgenetic alopecia in COVID-19: Compared to age-matched epidemiologic studies and hospital outcomes with or without the Gábrin sign. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(6):e453-e54.
8. Moreno-Arrones OM, Lobato-Berezo A, Gomez-Zubiaur A, Arias-Santiago S, Saceda-Corralo D, Bernardez-Guerra C et al. SARS-CoV-2-induced telogen effluvium: a multicentric study. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2021;35(3):e181-e183.
9. Czech T, Sugihara S, Nishimura Y. Characteristics of hair loss after COVID-19: A systematic scoping review. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(9):3655-62.
10. Inamadar AC. Covid Induced Telogen Effluvium (CTE): An Insight. *Indian Dermatol Online J.* 2022;13(4):445-48.
11. Christensen RE, Jafferany M. Association between alopecia areata and COVID-19: A systematic review. *JAAD Int.* 2022;7:57-61.
12. Rossi A, Magri F, Michelini S, Sernicola A, Muscianese M, Caro G et al. New onset of alopecia areata in a patient with SARS-CoV-2 infection: Possible pathogenetic correlations? *J Cosmet Dermatol.* 2022;20(7):2004-05.
13. Veskovic D, Ros T, Icin T, Stepanovic K, Janjic N, Kuljancic D et al. Association of androgenetic alopecia with a more severe form of COVID-19 infection. *Ir J Med Sci.* 2022;1-6.
14. Baghani M, Pourani MR, Nekooghadam SM, Ommi D, Fatemi A, Abdollahimajd F et al. Androgenetic alopecia and COVID-19: Is there a clinical connection? *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(2):420-25.
15. de Resende MD, de Resende GD, Riquieri LN, dos Santos AFA, de Castro ACA, da Rocha M. What we already know about the Post-COVID-19 Syndrome: A narrative review. *Res., Soc. Dev.* 2022;11(12): e108111234143.
16. Abdulwahab RA, Aldajani BM, Natto NK, Janabi AM, Alhijaili OI, Faqih NT et al. Prevalence of Hair Loss After COVID-19 Infection in Makkah Region, Saudi Arabia. *Cureus.* 2022;14(9):e29285.
17. Asghar F, Shamim N, Farooque U, Sheikh H, Aqeel R. Telogen Effluvium: A Review of the Literature. *Cureus.* 2020;12(5): e8320.
18. Mieczkowska K, Deutsch A, Borok J, Guzman AK, Fruchter R, Patel P et al. Telogen effluvium: a sequela of COVID-19. *Int J Dermatol.* 2021;60(1):122-124.
19. Abrantes TE, Artounian KA, Falsey R, Simão JCL, Vaño-Galván S, Ferreira SB et al. Time of onset and duration of post-COVID-19 acute telogen effluvium. *J Am Acad Dermatol.* 2021;85(4):975-76.
20. Lintzeri DA, Constantinou A, Hillmann K, Ghoreschi K, Vogt A, Blume-Peytavi U. Alopecia areata - Current understanding and management. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2022;20(1):59-90.
21. Bardazzi F, Guglielmo A, Abbenante D, Sacchelli L, Sechi A, Starace MVR. New insights into alopecia areata during COVID-19 pandemic: When infection or vaccination could play a role. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(5):1796-98.
22. Kim J, Hong K, Gómez RE, Kim S, Chun BC. Lack of Evidence of COVID-19 Being a Risk Factor of Alopecia Areata: Results of a National Cohort Study in South Korea. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:758069.
23. Goren A, Vaño-Galván S, Wambier CG, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Moreno-Arrones OM et al. A preliminary observation: Male pattern hair loss among hospitalized COVID-19 patients in Spain - A potential clue to the role of androgens in COVID-19 severity. *J Cosmet Dermatol.* 2020;19(7):1545-47.
24. Wambier CG, Vaño-Galván S, McCoy J, Gomez-Zubiaur A, Herrera S, Hermosa-Gelbard A et al. Andro-

- genetic alopecia present in the majority of patients hospitalized with COVID-19: The "Gabrin sign". *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):680-82.
25. Shome D, Kapoor R, Surana M, Vadera S, Shah R. Efficacy of QR678 Neo® hair growth factor formulation for the treatment of hair loss in Covid-19-induced persistent Telogen Effluvium-A prospective, clinical, single-blind study. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(1):16-23.
 26. Phong CH, Babadjouni A, Nguyen C, Kraus CN, Me-sinkovska NA. Not just thinning: A case of alopecia universalis after mild COVID-19. *JAAD Case Rep.* 2022;25:1-3.
 27. İşlek A, Karaaslan E, Şimşek S, Merve Çetin F. Platelet-Rich Plasma Treatment for Accelerated Androgenetic Alopecia Pattern Hair Loss After COVID-19 Infection: A Case Series. *J Cosmet Dermatol.* 2022;21(2):590-94.
 28. Gentile P. Preliminary Investigation on Micro-Needling with Low-Level LED Therapy and Growth Factors in Hair Loss Related to COVID-19. *J Clin Med.* 2022;11(19):5760.

Disgeusia

Juan Miguel Abdo Francis
Jorge Miguel Abdo Rodríguez
Daniel Flores Pérez



INTRODUCCIÓN

La disgeusia es una manifestación común (más del 80%) en pacientes con COVID-19. Suele resolverse en forma espontánea de cuatro a ocho semanas posteriores a su inicio; sin embargo, hasta 20% de ellos pueden persistir con este síntoma en el COVID prolongado. A continuación abordaremos los aspectos más relevantes de su fisiopatología y manejo integral.

Las manifestaciones neurosensoriales del COVID-19 fueron consideradas, desde el inicio de la pandemia, como síntomas patognomónicos de esta enfermedad. Dentro del síndrome post-COVID-19, las alteraciones neurosensoriales representan un alto porcentaje de prevalencia y afectación en el estilo de vida. Un estudio transversal realizado en 16 000 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 en Estados Unidos encontró que 15% de los pacientes presentaban algún síntoma persistente.¹ Por lo anterior, es de vital importancia para el personal médico conocer los potenciales efectos a largo plazo de la disgeusia. En este capítulo exploraremos las interacciones anatómicas y fisiológicas entre la mucosa oral y la excreción viral del SARS-CoV-2, así como las alteraciones desde la enfermedad aguda hasta el síndrome post-COVID-19. El sentido del gusto involucra múltiples procesos fisiológicos, resultado de la interacción simultánea entre las fibras gustativas, las terminaciones nerviosas orosensoriales y las células especializadas. Las papilas gustativas son la unidad quimiosensorial que permite la detección de sabores provenientes de alimentos y bebidas, las cuales se encuentran distribuidas principalmente

en la lengua. Cada papila cuenta con 50 a 100 células que expresan receptores de cinco tipos.

El tipo I, que son células gliales, también llamadas oscuras, censan el sabor salado y se activan por canales de sodio; el tipo II, que son receptores acoplados a proteínas G, para sabores específicos (dulce, amargo, salado, ácido o umami [sabor que hace referencia a la sensación gustativa que produce el glutamato monosódico]) y el tipo III, que son células presinápticas intermedias, las cuales detectan el sabor salado mediante el paso de iones de hidrógeno a través de canales proteicos especializados. Existen también las células tipo IV (que son basales o precursoras) y las de tipo V, que son células marginales de soporte.²

Las papilas gustativas están inervadas por los pares craneales V, VII, IX y X que transmiten información sobre la naturaleza química y la cantidad de los alimentos. A su vez, las células están intercaladas y rodeadas por termorreceptores y mecanorreceptores sensoriales generales que mandan información sobre las propiedades térmicas y físicas.³ La lengua posee un microbioma propio, cuyos metabolitos permiten modular la sensibilidad gustativa. La secuenciación de este microbioma encontró que es rica en bacterias de la familia *Firmicutes*,

responsables de metabolizar el lactato y producir acetato y propionato, aumentando el umbral sensitivo.⁴ Los trastornos del gusto y olfato son comunes en los adultos y pueden atribuirse a varias causas, incluidas anomalías metabólicas y endocrinas, trastornos neurológicos, afecciones inflamatorias de las fosas nasales y los senos paranasales, traumatismo craneal y cirugía, infecciones, exposiciones químicas, medicamentos e, incluso, el envejecimiento normal. El gusto y el olfato deteriorados pueden afectar negativamente la percepción del sabor, disminuyendo la calidad de vida e interfiriendo con la ingesta nutricional adecuada.

La normogeusia describe la función normal del gusto mientras que la hipogeusia se refiere a la disminución de la función del gusto a uno o más sabores específicos; la ageusia, a la función del gusto ausente; y la disgeusia, a la alteración de la percepción del gusto (dulce, agrio, salado, amargo o metálico) en respuesta a un estímulo gustativo.⁵ La disgeusia puede tener múltiples posibles etiologías, abarcando desde infecciones de la vía respiratoria hasta déficits vitamínicos (B12 o zinc), causas farmacológicas, mala higiene bucal y problemas dentales.⁶ Sin embargo, el COVID-19 es la principal causa de alteraciones del gusto en los últimos años. Un estudio multicéntrico en Europa encontró que el 88% de pacientes con COVID-19 moderado a severo presentaron alteraciones del gusto, con una mayor incidencia en mujeres que en hombres. Este estudio respalda la disgeusia como un síntoma importante para el diagnóstico clínico de la enfermedad.⁷ Existen varias hipótesis sobre la alteración neurosensorial provocada por el SARS-CoV-2. Las más aceptadas son las relacionadas con los receptores celulares de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) y la neuroinvasión mediada por los receptores de zonulina en las uniones estrechas del epitelio intestinal. Bigiani postuló, desde inicios de la pandemia, que la pérdida del

gusto está estrechamente relacionada con los receptores ECA-2.⁸ La disgeusia, un hallazgo inesperado en infecciones virales provocadas por coronavirus, depende de la afectación de las papilas gustativas. El gusto depende de la actividad de células epiteliales altamente especializadas, ubicadas sobre todo en la mucosa de la lengua, las cuales permiten reconocer las cualidades principales de los alimentos y las bebidas por medio de sabores dulces, amargos, salados y ácidos.

A su vez, sabemos que el SARS-CoV-2 en el tejido pulmonar interactúa con una proteína de membrana, la enzima convertidora de angiotensina 2, para ingresar a las células del huésped. La ECA-2 degrada la angiotensina II, una hormona producida por el sistema sistémico renina-angiotensina (SRA).⁸ Los hallazgos recientes en modelos animales han demostrado que los componentes del SRA, así como receptores ECA-2, se expresan en los órganos del gusto del ratón. Además del papel del SRA local en la modulación de la actividad de las células del gusto, la aparición de ECA-2 en estas estructuras sensoriales proporciona una posible explicación de los trastornos del gusto en pacientes con COVID-19. Es decir, el SARS-CoV-2 podría ingresar a las células gustativas a través de ECA-2, teniendo como resultado que el funcionamiento normal de estas células sensoriales se interrumpa, provocando así alteraciones o pérdida completa de la percepción del gusto.⁸⁻⁹

La segunda hipótesis que vale la pena destacar es la desarrollada por el equipo de la Universidad de Castilla-La Mancha, en España. Se propone que el neurotropismo del SARS-CoV-2 involucra varios receptores y mediadores celulares presentes en el epitelio intestinal y que podrían estar estrechamente relacionados con la afectación neuronal, como lo son el receptor tipo Toll 4 (TLR4), la zonulina, el receptor activado por proteasa 2 (PAR2) y el receptor cerebral de zonulina.

La proteína zolunina-1 (ZO-1) ha generado gran interés debido a su potencial de regulación e impacto clínico. La ZO-1 forma parte de la familia de proteínas MAGUK (*Membrane-Associated Guanylate Kinases*) y constituye una base estructural que confiere resistencia a la barrera intestinal. Se ha podido establecer que sus dominios SH3 le permiten funcionar como una reclutadora de complejos multiproteínicos transmembranales al interior celular, desde donde ejerce adherencia con otras proteínas intercelulares como cadherina u ocludina.¹⁰

A diferencia de la teoría de los receptores ECA2 y la diseminación hematogena, la teoría de la zonulina pondera su papel como un regulador endógeno de la permeabilidad paracelular intestinal que interactúa con las uniones estrechas. De esta manera, la hipótesis establece que, posterior a la infección pulmonar, el SARS-CoV-2, protegido con moco transmitido por las vías respiratorias, es deglutido y llega al intestino sin digerir.

Una vez en el intestino, por medio de los receptores TLR4 induce la expresión de citoquinas proinflamatorias en especial interleucina 6. Esta citoquina promueve la sobreexpresión de zonulina que desarma las uniones estrechas, abriendo vías paracelulares y permitiendo el paso del virus. El virus ahora puede infectar células endoteliales vasculares y diseminarse al SNC por vía hematogena. De esta forma, afecta las terminaciones nerviosas que interactúan con el olfato y el gusto.¹⁰

Otras probables causas de la disgeusia se han establecido e incluyen las relacionadas con el metabolismo del zinc, que se considera que desempeña un papel preponderante en la percepción del gusto al mediar las respuestas inmunes antivirales. El SARS-CoV-2 provoca un proceso proinflamatorio que podría conducir a la hipozincemia, afectando la homeostasis celular del zinc y modificando la percepción de los sabores. Otra teoría involucra el funcionamiento de las glándulas salivales y su

destrucción mediada por los receptores ECA2. Las glándulas salivales desempeñan un papel importante en el gusto, mediante la producción de un ambiente húmedo que permite a los medios externos interactuar con los receptores de las células gustativas.

El daño de las glándulas salivales por el proceso inflamatorio conducirá a un deterioro en su función, con la consiguiente alteración del flujo salival y anomalías en la saliva, tanto en cantidad como calidad, conduciendo a disgeusia en el paciente con COVID-19.¹¹ La invasión viral también promueve un entorno favorable para las coinfecciones que podrían provocar resultados clínicos graves y mortalidad. En este contexto, se han observado muchos patógenos orales oportunistas en el líquido de lavado broncoalveolar que respaldan el papel de las coinfecciones bacterianas orales en la patología pulmonar por COVID-19. Al analizar hisopos orofaríngeos de pacientes hospitalizados con COVID-19, Lebbá y cols. informaron que un panel selecto de bacterias orales y citoquinas predice síntomas neurológicos, como hiposmia y disgeusia, en individuos infectados con SARS-CoV-2.

En concreto, el predominio de *Prevotella salivae* y *Veillonella infantium*, correlacionado con el aumento de citoquinas inflamatorias en muestras orales en pacientes con COVID-19. Más importante aún, la firma bacteriana oral y el panel de citoquinas se correlacionaron con el perfil de citoquinas séricas en pacientes hospitalizados con COVID-19.¹²⁻¹³

Para hablar de la relación entre disgeusia y el síndrome post-COVID-19 es necesario recordar algunos puntos importantes. Este síndrome, también conocido como *Long COVID*, es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el que ocurre en personas con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 probable o confirmada, generalmente tres meses desde el inicio del COVID-19.

Los síntomas duran al menos dos meses y no pueden explicarse con un diagnóstico

alternativo y pueden aparecer después de la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19 o persistir desde la infección inicial por SARS-CoV-2. Se estima que aproximadamente del 10 al 20% de los pacientes con COVID-19 experimentan síntomas persistentes después de una infección aguda por SARS-CoV-2.¹⁴ A inicios de la pandemia, las alteraciones neurosensoriales eran consideradas cardinales para el diagnóstico, inclusive como síntoma inicial de la enfermedad. Sin embargo, eran consideradas de pronta resolución (entre cinco y 14 días posteriores a la infección).

Hoy sabemos que, con el establecimiento y estudio del síndrome de *Long COVID*, las alteraciones del gusto pueden durar por mucho más tiempo y dependerán también de poblaciones específicas. Un análisis realizado por Krishnakumar y cols. mostró porcentajes de afectación variables en poblaciones alrededor del mundo, de las que destacan el este de Asia con una prevalencia de disgeusia en pacientes recuperados de COVID-19, del 16.2%, comparado con países occidentales, donde se encontró en 50.3%.

Esta revisión sistemática también encontró una prevalencia mucho mayor entre cepas variantes específicas de prácticamente todas las cepas (Alfa B.1.1.7, Beta 1.351, Gamma P1 y Delta B.1.617.2), conocidas como variantes G614, las cuales expresan una mutación en la proteína *spike*, modificando su virulencia y aumentando la anosmia y disgeusia, comparado con otras variantes (prevalencia de 31.8% vs. 5.3%). En las variantes actuales más presentes, se ha visto una disminución significativa de la disgeusia reportada, tanto en Delta (33.7%) como en Ómicron (13.4%).¹⁵

El estudio realizado por Paderno y cols. evaluó prospectivamente la tasa y el momento de recuperación de la disfunción olfativa y gustativa en pacientes afectados por COVID-19. Se realizó un seguimiento de 151 pacientes,

observando pérdida del gusto en el 89% de los sujetos estudiados. La tasa de resolución de la afectación gustativa a los 30 días desde el inicio fue de 82%. Los factores de riesgo para la resolución tardía fueron el grado de disfunción al inicio (total o parcial), el género y la presencia de congestión nasal. Las alteraciones gustativas relacionadas con COVID-19 tuvieron una alta tasa de resolución en el primer mes desde el inicio de los síntomas. Sin embargo, en 10 a 15% de los pacientes, estos síntomas mostraron solo una mejoría parcial después de este periodo.¹⁶

Otro estudio realizado por la Universidad de Indiana sugirió que la disgeusia prolongada y la excreción viral en reservorios anatómicos para el SARS-CoV-2 actúan como una fuente de disfunción gustativa activa o latente en casos de síndrome post-COVID-19. Se propone que la homeostasis epitelial alterada secundaria a la disbiosis inducida por una infección viral y la inflamación crónica caracterizada por una mayor exfoliación y un receptor del gusto reducido contribuyen potencialmente a la disgeusia. La persistencia viral en las células epiteliales de la lengua, incluidas las células receptoras del gusto, durante periodos prolongados después de la infección, podría modular las respuestas del huésped, ya sea por sí misma o al alterar la microbiota comensal. La inflamación de la mucosa aumenta la exfoliación de las células epiteliales y constituye una fuente potencial de excreción viral en la saliva. El retraso en la reposición de las células perdidas junto con la reducción de la renovación de las células madre podría resultar en menos células receptoras del gusto, lo que podría conducir a una disfunción gustativa persistente.¹⁷

No existe un tratamiento específico para el manejo de la disfunción sensorial olfativa y gustativa. La anosmia se puede controlar y resolver potencialmente con una terapia combinada de entrenamiento olfativo y budesonida mediante irrigación de la cavidad nasal. Esta

terapia combinada ayudó al 43.9% de los pacientes con anosmia a mejorar su habilidad del olfato. El manejo de la disgeusia puede ser más difícil de lograr debido a la falta de evidencia en la literatura de su etiología en pacientes con COVID-19. A pesar de no identificar una causa subyacente, se recomienda 0.5 a 1 mg de clonazepam oral una vez al día para tratar la disgeusia no especificada.

Esta indicación empírica debe utilizarse con precaución en el paciente anciano (por su inhibición serotoninérgica del tallo encefálico). Su utilidad radica en que puede disminuir la sensación desagradable en la ingesta.¹⁸ La disfunción gustativa también ha sido tratada con l-carnitina y vitaminas. Otras modalidades de tratamiento para la disgeusia incluyen irrigación salina, corticosteroides nasales, descongestionantes no corticoides y vitaminas. Dado que estos síntomas neurológicos se recuperan espontáneamente, el tratamiento de apoyo y sintomático para los déficits sensoriales leves también puede ser apropiado. La mayoría de los estudios de tratamiento de la disgeusia se relacionan con la producida a consecuencia de tratamientos oncológicos como radioterapia y quimioterapia (cisplatino, fluorouracilo, taxanos). En ellos, se recomienda optimizar las medidas higiénico-dietéticas, evitar el uso de utensilios metálicos y la ingesta de carne roja en exceso, consumir alimentos fríos, así como tener una buena higiene bucal, experimentar mediante diferentes texturas con alimentos

crujientes o cremosos y asegurar un correcto aporte proteico.⁶ Finalmente, las unidades de rehabilitación neurológica establecen estrategias que permitan trabajar en la recuperación sensorial de los pacientes. Se encuentra en práctica la terapia de rehabilitación sensorial (a partir del mes de inicio de los síntomas). Para ello, se administra un test sensorial que permite determinar el nivel de capacidad olfativa y gustativa de cada persona. Este test consta de una parte donde se lleva a cabo la aplicación de 19 olores diferentes y el reconocimiento de los diversos sabores (ácido, dulce, amargo, salado). Mediante esta valoración se consigue conocer el estado de los diferentes elementos que conforman el sentido del gusto y del olfato, como son el nervio olfatorio, el trigémino, facial, glossofaríngeo y el vago. Es una exploración completa con el objetivo de determinar el grado de pérdida olfativa y gustativa, así como la calidad de la percepción de esta, es decir qué olores/sabores sí se reconocen y cuáles no. La rehabilitación olfatoria y gustativa consiste en la exposición repetitiva de diferentes olores y sabores, desde los más simples a los más complejos, con una gradación en intensidades, durante un periodo determinado. De esta manera, el paciente entrena su olfato y gusto y su memoria olfativa y gustativa, mediante una selección de distintas texturas y temperaturas, con la finalidad de estimular la capacidad cerebral para identificarlos, almacenarlos y recordarlos.¹⁹



CONCLUSIONES

La disgeusia es una manifestación de COVID-19 que puede persistir en forma tardía (10% a 20%), cuyo manejo es difícil por lo que se requiere tratamiento multidisciplinario.

REFERENCIAS

1. Perlis RH, Santillana M, Ognyanova K, Safarpour A, Lunz Trujillo K, Simonson MD, et al. Prevalence and correlates of long covid symptoms among US adults. *JAMA Network Open*. 2022Oct27;5(10).
2. Simon SA, de Araujo IE, Gutierrez R, Nicoletis MA. The neural mechanisms of gustation: A distributed processing code. *Nature Reviews Neuroscience*. 2006;7(11):890–901.
3. Roper, S. D. (2013). Taste Buds as Peripheral Chemosensory Processors. *Semin. Cell Dev. Biol.* 24, 71–79.
4. Neyraud, E., Morzel, M. (2019). Biological Films Adhering to the Oral Soft Tissues: Structure, Composition, and Potential Impact on Taste Perception. *J. Texture Stud.* 50, 19–26.
5. Bhattacharyya N, Kepnes LJ. Contemporary assessment of the prevalence of smell and taste problems in adults. *Laryngoscope* 2015; 125:1102.
6. Aranda Rubio Y, Cuesta Castellón G, Neira Martín B, Gómez-Pavón FJ. Disgeusia post-covid-19: Nueva Causa de negativa a la ingesta en el Paciente Anciano. *Revista Española de Geriatria y Gerontología*. 2022;57(1):57–8.
7. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, Ho-roi M, Le Bon SD, Rodriguez A, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (covid-19): A Multicenter European Study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(8):2251–61.
8. Bigiani A. Gustatory dysfunctions in COVID-19 patients: Possible involvement of taste renin-angiotensin system (RAS). *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2020;277(8):2395.
9. Shigemura N, Takai S, Hirose F, Yoshida R, Sanematsu K, Ninomiya Y. Expression of renin-angiotensin system components in the taste organ of Mice. *Nutrients*. 2019;11(9):2251.
10. Llorens S, Nava E, Muñoz-López M, Sánchez-Larsen Á, Segura T. Neurological symptoms of COVID-19: The Zonulin hypothesis. *Frontiers in Immunology*. 2021;12.
11. Mahmoud MM, Abuhashish HM, Khairy DA, Bugshan AS, Khan AM, Moothedath MM. Pathogenesis of dysgeusia in COVID-19 patients: a scoping review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2021;25(2):1114–34.
12. Cox, M. J., Loman, N., Bogaert, D., O'Grady, J. (2020). Co-Infections: Potentially Lethal and Unexplored in COVID-19. *Lancet Microbe* 1, e11.
13. Iebba, V., Zanotta, N., Campisciano, G., Zerbato, V., Di Bella, S., Cason, C., et al. (2020). Profiling of Oral Microbiota and Cytokines in COVID-19 Patients. *bioRxiv*.
14. Organización Mundial de la Salud. Post covid-19 condition (long covid) [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; [cited 2022Dec4].
15. Krishnakumar HN, Momtaz DA, Sherwani A, Mhapankar A, Gonuguntla RK, Maleki A, et al. Pathogenesis and progression of anosmia and dysgeusia during the COVID-19 pandemic. *Eur Arch Otorhinolaryngol*.
16. Paderno A, Mattavelli D, Rampinelli V, Grammatica A, Raffetti E, Tomasoni M, et al. Olfactory and gustatory outcomes in COVID-19: A prospective evaluation in nonhospitalized subjects. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2020;163(6):1144–9.
17. Srinivasan M. Taste dysfunction and long covid-19. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11.
18. Cao Z, Yang A, D'Aloisio AA, Suarez L, Deming-Halverson S, et al. Assessment of Self-reported Sense of Smell, Objective Testing, and Associated Factors in Middle-aged and Older Women. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2022; 148: 408–17.
19. García-Pérez Araceli. Disfunciones quimio-sensoriales del olfato y el gusto provocadas por el SARS-CoV-2. Revisión bibliográfica. *Revista Información Científica mar-abr 2021; 100(2) Epub 01-Mar-2021versión Online ISSN 1028-9933*.

Rabdomiólisis

Rafael Harari Ancona
Yasshid León Mayorga
José Halabe Cherem



INTRODUCCIÓN

La rabdomiólisis es un síndrome caracterizado por necrosis muscular, con la consecuente liberación de los productos de la lisis del músculo hacia la circulación. Por lo general, la creatincinasa se encuentra elevada de forma importante, así como la mioglobina en las primeras horas de esta entidad clínica. El curso de la enfermedad puede ser desde casos asintomáticos, que pueden pasar inadvertidos, hasta complicaciones serias como la lesión renal aguda secundaria al daño producido en el túbulo por la mioglobina o bien por las alteraciones hidroelectrolíticas que, si no son sospechadas a tiempo, pueden poner en riesgo la vida del paciente. Finalmente, la rabdomiólisis es la consecuencia de una destrucción y necrosis muscular que provoca una serie de alteraciones metabólicas a lo largo del tiempo, ya sea horas o días desde que se inicia por un evento desencadenante, cuyas causas son múltiples. Las principales causas son el daño muscular por maceración, como en los traumas múltiples o los atrapamientos, el ejercicio intenso, la hipertermia, la sepsis, toxinas varias, envenenamientos, múltiples fármacos, el síndrome neuroléptico maligno, crisis convulsivas, enfermedades autoinmunes, enfermedades congénitas del metabolismo y las infecciones parasitarias, como en el caso de la malaria, bacterianas, como la salmonella, o virales, como el VIH, el herpes, *coxsackievirus* y recientemente descrito el SARS-COVID-19. A lo largo de la pandemia, se fueron identificando casos en donde se presentó la rabdomiólisis durante el curso de la enfermedad, en ocasiones previo a la misma y como manifestación inicial o única, posterior a la vacunación y, por último, en el periodo de convalecencia del SARS-COVID-19, tema del cual nos ocuparemos en el presente capítulo.

RABDOMIÓLISIS, CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FISIOPATOLOGÍA

Se cree que la rabdomiólisis se identificó desde tiempos bíblicos, ya que hay pasajes descritos durante el Éxodo en donde la población consumió codornices, que a su vez se alimentaban de cicuta durante la migración de primavera.

Posteriormente, fue reportada en 1908 en la literatura militar alemana, en personas con lesión renal aguda posterior al atrapamiento durante el bombardeo de Londres en la Segunda Guerra Mundial; durante las autopsias,

se encontraron cilindros pigmentados en los túbulos renales. En 1940 se identificó la causa del daño renal en la rabdomiólisis, inyectando a conejos con mioglobina, describiéndola como la toxina responsable del daño renal agudo. Son diversas las sustancias liberadas a la circulación después de la lisis muscular, entre ellas: mioglobina, creatincinasa, lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa, aldolasa, potasio, tromboplastina y plasminógeno tisular. Las complicaciones de la rabdomiólisis pueden producirse por daño directo de estas sustancias a nivel renal, principalmente

la mioglobina y la creatinina, ya sea por oclusión del túbulo renal o también por daño tóxico, además de las alteraciones hidroelectrolíticas a nivel sistémico. La mioglobina es filtrada por el riñón y aparece en la orina cuando la concentración plasmática se encuentra por arriba de 1.5 mg/dL, tiene una vida media de 2 a 3 h, su aclaramiento es renal y se metaboliza hacia bilirrubina como parte de las proteínas heme, regresando a valores normales entre 6 y 8 h. Por lo anterior, en un paciente del cual se sospecha de rabdomiólisis y cuyos valores de mioglobina se encuentren normales, no puede excluirse el diagnóstico si ya ha pasado esta ventana de tiempo. Característicamente, la mioglobina produce coluria cuando sus niveles en orina se encuentran por arriba de 100 mg/dL.

Se ha sugerido que existen dos factores importantes en el desarrollo de la falla renal aguda mioglobinúrica: la hipovolemia y la aciduria. Existen tres mecanismos por los cuales se produce la toxicidad renal, que son la vasoconstricción de la circulación renal, daño tóxico al túbulo producido por la mioglobina y la obstrucción por la formación de cilindros. Cuando se produce esta vasoconstricción renal por la hipovolemia, las proteínas heme producen un efecto sinérgico de vasoconstricción por activación de citocinas, existe depleción de ATP y daño directo producido por radicales libres inducidos por el heme. La pigmentación de los cilindros en el daño renal agudo producido por la rabdomiólisis es por una

interacción de las proteínas de Tamm-Horsfall con la mioglobina en un pH bajo.

Se produce también un incremento de la urea y creatinina plasmática secundario al daño renal agudo y por la liberación incrementada de estas sustancias del músculo esquelético lisado. Sin embargo, la creatinina se eleva mayormente en proporción al nitrógeno de la urea, reduciendo la proporción entre estas a 6:1 o menos (normal 10:1). Característicamente, el potasio y el fosfato se encuentran elevados por la lisis celular al inicio y después disminuyen conforme se van eliminando por la orina. Puede también presentarse inicialmente hipocalcemia a medida que el calcio ingresa a la célula y después se va normalizando de forma gradual. Las manifestaciones y alteraciones hidroelectrolíticas dependen de la severidad del cuadro de cada paciente y también del tratamiento iniciado.

Durante la rabdomiólisis la principal enzima elevada en suero es la creatinina, con la cual se hace el diagnóstico además de otros estudios y características clínicas (véase más adelante, el cuadro clínico y diagnóstico) y también dependiendo de los niveles en los que se encuentre, da un pronóstico y severidad del caso, así como su resolución cuando en ausencia del estímulo que produjo el daño muscular comienza a descender (**Tabla 15-1**).

Al momento de presentación, la creatinina se encuentra elevada en promedio cinco veces el límite normal, pero puede oscilar

Tabla 15-1. Clasificación de la rabdomiólisis basada en el nivel de CPK

Grado de daño	Nivel de CPK (U/L)	Riesgo de LRA	Necesidad de tratamiento
Normal	40-200	NA	NA
Rabdomiólisis leve	1000-5000	Bajo	Posiblemente
Rabdomiólisis moderada	5000-15000	Alto	Sí
Rabdomiólisis grave	>15000	Alto	Sí, riesgo alto de requerir terapia de sustitución renal

NA: no aplica; LRA: lesión renal aguda.

entre 1 500 a 100 000 U/L; generalmente se encuentra entre 10 000 y 25 000 U/L. Casi en su totalidad es la fracción MM, proveniente de músculo esquelético y una porción más pequeña puede corresponder a la fracción MB, que en estos casos no necesariamente proviene del músculo cardíaco sino que más bien se encuentra contenida como una parte dentro del músculo esquelético. La creatinina comienza a elevarse dentro de las primeras 2-12 h después del daño muscular, haciendo un pico máximo en su nivel dentro de las primeras 24-72 h y comienza a disminuir entre el tercer y quinto día posteriores al daño. La creatinina tiene una vida media de 1.5 días y cada día baja subsecuentemente entre un 40-50% del valor previo. La alanina aspartato transferasa (AST) y la alanina amino transferasa (ALT) se encuentran también elevadas en un 93.1 y 75%, respectivamente, cuando la creatinina está elevada arriba de 1 000 U/L.

CUADRO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Teniendo en consideración que la rabdomiólisis puede presentarse desde una forma asintomática hasta un cuadro complicado con alteraciones hidroelectrolíticas y daño renal agudo, unas horas después, el primer paso al diagnóstico sería con la sospecha clínica, tomando en cuenta todas las posibles etiologías y en nuestro caso en un paciente que haya cursado con COVID-19 y que comienza durante el transcurso de su enfermedad o posterior a ella con datos clínicos sugestivos, como veremos más adelante. En otras ocasiones, el cuadro es más característico con la triada clásica de dolor muscular, debilidad muscular y coluria. Aunque se ha descrito que en la mitad de los pacientes pueden no presentarse dolor ni debilidad muscular y que, además, hay que considerar que la coluria debida a la mioglobiuria puede presentarse solamente dentro de las primeras horas por su rápido aclaramiento.

Cuando hay presencia de mialgias, generalmente es proximal, existe rigidez y espasmos musculares. Aquellos pacientes con rabdomiólisis severa pueden tener malestar general, fiebre, taquicardia, náusea, vómito y dolor abdominal. El dolor muscular y la inflamación pueden ser propia del músculo o secundarios al edema que se produce por la retención hídrica del músculo dañado, esto puede ocurrir durante la rabdomiólisis por la formación de un tercer espacio o posterior a la instalación del tratamiento con la rehidratación. Inclusive, algunos pacientes pueden presentar ampollas sobre la piel.

Las anomalías en los líquidos y electrolitos se caracterizan por hiperkalemia, que en ocasiones puede llegar a ser severa e inducir arritmias cardíacas. La hipovolemia, como se mencionaba, puede ser secundaria a la formación de un tercer espacio o bien por deshidratación previa del paciente, lo que complica aún más el cuadro e implica un mayor riesgo para la formación de daño renal agudo.

Además de la hiperkalemia, puede presentarse hiperfosfatemia por la liberación de ambos por el músculo dañado. En ocasiones puede existir hipocalcemia extrema, que se presenta durante los primeros días del cuadro y esto es debido a que el calcio penetra al miocito dañado; después de esto ocurre en ocasiones una hipercalcemia de rebote, que también habría que vigilar, e hiperparatiroidismo leve con aumento del calcitriol por la falla renal. Otra manifestación es la hiperuricemia por la liberación de purinas por el músculo dañado y una acidosis metabólica de anion gap elevado. El daño renal agudo, es la complicación más común, con una frecuencia de presentación que va del 15-50% de los casos. Si la creatinina, al momento del ingreso, es menor que 15000-20000 U/L, disminuye el riesgo de daño renal.

Otras complicaciones menos frecuentes pero más delicadas son el síndrome compartimental, que se produce por el edema alrededor

del músculo dañado en un área que condicione atrapamiento del mismo, así como lechos vasculares y fibras nerviosas. Por último, también hay que tener en mente la posibilidad de una coagulación intravascular diseminada secundaria a la liberación de tromboplastina y otras sustancias protrombóticas por el miocito dañado. Los estudios de laboratorio que deben de realizarse después de sospechar el cuadro clínico serían: biometría hemática completa, niveles séricos de nitrógeno uréico, creatinina, electrolitos, calcio, fosfato, creatincinasa, albúmina y ácido úrico, además de un electrocardiograma y gasometría. Se debe considerar también que un paciente con rabdomiólisis puede tener mioglobulinuria inadvertida durante las primeras horas de ocurrido el daño muscular y, cuando se presenta a valoración, la mioglobina ya ha sido aclarada completamente de la sangre y no presentarse más en orina; es decir, que la ausencia de mioglobina en orina no excluye el diagnóstico. Alternativamente se pueden solicitar niveles plasmáticos de aldolasa que, si bien no es específica de la rabdomiólisis, cuando esta se encuentra elevada junto con la creatincinasa hacen el diagnóstico altamente sugestivo.

RABDOMIÓLISIS Y COVID-19

La rabdomiólisis forma parte del espectro clínico de las miositis virales agudas y suele presentarse entre 1 y 14 días después de los síntomas infecciosos. La miositis viral por COVID-19 se da por dos mecanismos de daño principales: invasión viral directa e inducción de autoinmunidad. La inflamación muscular se da mediante la entrada del SARS-CoV-2 a través de los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 en las fibras musculares.

Desde el inicio de la pandemia, existen múltiples reportes en la literatura en donde los pacientes presentaron rabdomiólisis como parte del cuadro del COVID-19. De los

primeros reportes está el de Chaulin Huang *et al.* (2020), en donde 18 de 41 pacientes que fueron admitidos al Hospital Central de Wuhan presentaron mialgias o fatiga, 13 de ellos con una creatincinasa >185.

Si bien las mialgias, el daño muscular directo o indirecto por las citocinas y la elevación de la creatincinasa pueden ser parte del cuadro de cualquier proceso viral, se han identificado casos de rabdomiólisis severa que acompaña a la infección por COVID-19, como es el caso de una mujer de 55 años con diagnóstico de presentación de COVID-19, confirmado por PCR, con temperatura de 36 °C, frecuencia cardíaca 86 por minuto, tensión arterial 114/60 mmHg, frecuencia respiratoria de 20 por minuto y saturación de oxígeno al aire ambiente de 95-99%. Al momento de admisión la paciente no refería debilidad o mialgias. Al segundo día fue notada la disminución del gasto urinario y se le realizó una cuantificación sérica de creatincinasa, resultando en 16 843 U/L, AST 425, ALT 86 y creatinina sérica de 0.63 mg/dL. Se manejó con rehidratación importante IV y monitoreo de CK y electrolitos, de acuerdo con el manejo de la rabdomiólisis, habiendo excluido otras causas que pudieran provocarla. En el cuarto día, la creatincinasa llegó a un pico máximo de 43 720 U/L para después comenzar a disminuir. Dentro de la literatura existen múltiples reportes de casos de rabdomiólisis asociados a infección por SARS-COVID-19 como única etiología. Lo que podemos concluir de cada uno de ellos es que la presentación clásica de la rabdomiólisis no siempre es lo más común y que, además, debe existir una alta sospecha, ya que como se comentaba las mialgias y debilidad muscular, así como la discreta elevación de la creatincinasa, AST y ALT pueden ser parte de cualquier proceso viral. En el caso que se presentó antes, la sospecha de la rabdomiólisis comenzó a partir de la disminución repentina en el gasto urinario. También existen algunos reportes

de rabdomiólisis posterior a la aplicación de la vacuna de COVID-19, uno de estos casos es el de un hombre de 34 años (A. Tan *et al.*, 2021) quien posterior a la aplicación de la vacuna *vs.* COVID-19 AstraZeneca se presentó con fiebre, dificultad respiratoria, hematuria y mialgias. A la exploración física se encontró debilidad muscular, sin equimosis o edema muscular. Al ingreso presentó una ALT de 300 U/L, AST de 1 496 U/L y una creatinina de 102 560 U/L, con un pico al tercer día de 250 000 U/L. No había datos de infección o trauma y otras posibles causas de rabdomiólisis.

El potasio y fósforo séricos se encontraban en límites normales. Este caso fue asociado con una deficiencia de carnitina palmitoil transferasa tipo II, una alteración en la oxidación de las cadenas largas de ácidos grasos, que condicionan a la rabdomiólisis. Otro reporte de caso posterior a la vacunación fue el de una mujer caucásica de 85 años con antecedentes de artritis reumatoide, hiperlipidemia, asma y enfermedad vascular cerebral diagnosticado dos meses previos, quien presentó debilidad generalizada, espasmos musculares y pérdida del apetito, posterior a haber recibido dos días previos vacuna *vs.* COVID-19 Moderna.

La paciente había recibido una dosis previa 30 días antes de la misma vacuna, sin ningún efecto adverso, excepto leve dolor en el sitio de la aplicación. Al momento de presentación, sus signos vitales eran estables. Los resultados de los estudios mostraron una creatinina sérica de 6.0 mg/dL, nitrógeno uréico en sangre de 73 mg/dL, filtración glomerular importante-mente disminuida a 6 mL/min, bicarbonato de 13 mmol/L, AST de 1 422 U/L, ALT de 600 U/L, fosfatasa alcalina 600 U/L y creatinina de 14 000 U/L. El examen de orina mostró hematuria 3+, negativo para eritrocituria y más de 5 000 mcg/mL de mioglobina. Excluyéndose otras causas de rabdomiólisis, se diagnosticó y trató en relación con un caso de rabdomiólisis postvacunación. De acuerdo con

el Sistema de Reportes de Efectos Adversos de los *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), al 26 de julio del 2021 habían sido reportados un total de 111 casos (60 hombres, 47 mujeres, cuatro no conocidos) de rabdomiólisis asociados con la aplicación de la vacuna *vs.* COVID-19 y cinco muertes. No se sabe aún el mecanismo en el que se asocia la administración de la vacuna y el desarrollo de la rabdomiólisis, aunque se piensa que interviene un mecanismo inmune de desregulación en donde el sistema comienza un proceso de destrucción celular. Algunos de estos pacientes característicamente presentaban alguna enfermedad autoinmune y, en el caso de una mujer de 80 años, se encontraba bajo el tratamiento con estatinas.

RABDOMIÓLISIS POST-COVID-19

Aunque existen múltiples factores que pueden llevar a un paciente a desarrollar rabdomiólisis durante o posterior a la recuperación por la infección por COVID-19, como es la hospitalización prolongada, el uso de antibióticos y antivirales (como meropenem o lopinavir, que ambos pueden causar rabdomiólisis), la tormenta de citocinas, los mecanismos inmunitarios y la toxicidad directa por el virus mismo, no se sabe aún con claridad cuál es directamente el mecanismo efector de la rabdomiólisis como entidad secundaria a la infección por el virus del COVID-19. En un caso reportado en la literatura se presentó una mujer de 67 años que, una semana posterior a ser dada de alta de una hospitalización prolongada por una infección por COVID-19, comenzó con debilidad generalizada y, posteriormente, cursó con lesión renal aguda y una creatinina de 1 775 U/L al inicio, llegando a un pico máximo de 15 085 U/L; requirió terapia de reemplazo renal. Otro caso publicado en Argentina describió a un paciente de 62 años con antecedentes de asma e hipotiroidismo que fue hospitalizado

con un diagnóstico de COVID-19. El paciente recibió remdesvir 200 mg al por un día 48 h posteriores a su ingreso y 100 mg/día, cuatro días después, 10 días de dexametasona de 6 mg, vitamina D 200 UI por día, sulfato de zinc, 220 mg por día, y famotidina, 40 mg al día; se mantuvo en hospitalización 12 días con una mejoría clínica, por lo que fue dado de alta. Tres días posteriores a su alta acudió a consulta por un cuadro difuso de mialgias y debilidad generalizada; se descartaron otras etiologías de rbdomiólisis, incluido el ejercicio. A su reingreso presentó una creatincinasa de 19 629 U/L, AST 441 U/L y ALT 200 U/L.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE LA RBDOMIÓLISIS

La prevención y el tratamiento de los pacientes con rbdomiólisis se basa en la hidratación intravenosa con soluciones cristaloides. La meta principal de la terapia hídrica es restaurar la perfusión renal. Debido a que existen estudios que han mostrado que el desarrollo de lesión renal aguda es directamente proporcional al tiempo de inicio de tratamiento con soluciones cristaloides, se recomienda que se realice dentro de las primeras seis horas del daño muscular. Es importante revalorar de forma continua el estado de volemia de los pacientes y titular la cantidad de líquidos administrados para

obtener un volumen urinario de 200-300 mL/hora, procurando evitar la sobrecarga hídrica. La meta anterior se mantiene hasta la resolución de la rbdomiólisis, o hasta que los niveles de CPK sean inferiores de 5 000 U/L, por lo que la medición de CPK es de utilidad durante el cálculo de requerimientos hídricos. El uso rutinario de diuréticos no ha demostrado ser efectivo en la prevención de la nefropatía inducida por pigmentos, pero debe considerarse en los pacientes en quienes la administración de volúmenes altos de cristaloides condiciona sobrecarga hídrica. El tratamiento de los pacientes con rbdomiólisis asociada con COVID-19 no difiere del de otras etiologías y el tipo de intervenciones médicas depende de la gravedad de la presentación. El tratamiento principal de los pacientes que se presentan con lesión renal aguda es la hidratación con soluciones cristaloides (Ringer lactato o salina al 0.9%) y la corrección de las alteraciones electrolíticas y metabólicas. Es importante individualizar la fluidoterapia acorde a las circunstancias de cada paciente, ya que el uso de solución salina al 0.9% puede exacerbar la acidosis metabólica por su alto contenido de cloro. La indicación de terapia de sustitución renal en pacientes con rbdomiólisis y COVID-19 tampoco difiere de la de otras causas y debe basarse en los mismos criterios de gravedad.



CONCLUSIONES

La rbdomiólisis es un síndrome caracterizado por destrucción muscular que tiene múltiples etiologías, entre ellas la infección por COVID-19, ya sea como manifestación inicial aislada, durante la infección y en algunos casos posterior a ésta; también se ha visto como complicación rara posterior a la vacunación vs. COVID-19. Si bien muchas de las manifestaciones clínicas de la infección por COVID-19 pueden superponerse con las propias de la rbdomiólisis, como es la elevación de la creatincinasa, la ALT, la AST las mialgias y la debilidad muscular, es importante tener en mente a la rbdomiólisis como una entidad clínica circundante al COVID-19 mediante un análisis fino de lo que pudiesen distinguir al comienzo una de otra, sobre todo cuando el cuadro no es muy representativo, ya que, como se ha analizado, en

ocasiones puede cursar asintomática. En muchos de los casos de rabdomiólisis existen comorbilidades asociadas, como son las enfermedades congénitas del metabolismo y las enfermedades autoinmunes en el caso de rabdomiólisis postvacunación, el uso de antibióticos o antivirales durante el tratamiento del COVID-19 y el uso de estatinas previo a la presentación de la rabdomiólisis. Aunque en la mayoría de los casos se han descartado ampliamente las miopatías que pudiesen condicionar a la rabdomiólisis a veces con biopsia, no debemos perder de vista que, aunque la causa directa no sean estos otros factores, sí pudiesen representar una predisposición a desarrollar la rabdomiólisis por un daño directo o secundario a COVID-19, como lo es con otros virus. Es entonces importante diagnosticar y estar atentos a esta posible complicación o desarrollo independiente de la rabdomiólisis cuando nos encontramos con pacientes que pudiesen cursar con COVID-19, durante el periodo de la infección y posterior a ella, principalmente en aquellos cuyas comorbilidades y características clínicas pudiesen existir en nuestros pacientes al igual que los casos presentados.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Bawor M, Sairam S, Rozewicz R, Viegas S, Comninos AN, Abbara A. Rhabdomyolysis after COVID-19 Infection: A Case Report and Review of the Literature. *Viruses*. 2022;14(10):2255. Published 2022 Oct 14.
- Bosch X, Poch E, Grau JM. Rhabdomyolysis and acute kidney injury [published correction appears in *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1982]. *N Engl J Med*. 2009;361(1):62-72.
- Byler J, Harrison R, Fell LL. Rhabdomyolysis Following Recovery from Severe COVID-19: A Case Report. *Am J Case Rep*. 2021;22:e931616. Published 2021 May 8.
- Cabral BMI, Edding SN, Portocarrero JP, Lerma EV. Rhabdomyolysis. *Dis Mon*. 2020;66(8):101015.
- Esposito P, Estienne L, Serpieri N, et al. Rhabdomyolysis-Associated Acute Kidney Injury [published correction appears in *Am J Kidney Dis*. 2018 Sep;72(3):468]. *Am J Kidney Dis*. 2018;71(6):A12-A14.
- Jin M, Tong Q. Rhabdomyolysis as Potential Late Complication Associated with COVID-19. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1618-1620. doi:10.3201/eid2607.200445
- Michelsen J, Cordtz J, Liboriussen L, et al. Prevention of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury - A DA-SAIM/DSIT clinical practice guideline. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(5):576-586.
- Rodriguez B, Nansoz S, Cameron DR, Z'Graggen WJ. Is myopathy part of long-Covid?. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(6):1241-1242.
- Saud A, Naveen R, Aggarwal R, Gupta L. COVID-19 and Myositis: What We Know So Far. *Curr Rheumatol Rep*. 2021;23(8):63. Published 2021 Jul 3.
- Singh B, Kaur P, Mechinini A, Maroules M. Rhabdomyolysis in COVID-19: Report of Four Cases. *Cureus*. 2020;12(9):e10686. Published 2020 Sep 27.

Diabetes insípida y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética en la infección por SARS-CoV-2

Jacobo Kerbel
Amayrani Cano Zaragoza
Moisés Mercado Atri



INTRODUCCIÓN

La infección por SARS-CoV-2 afecta principalmente el sistema respiratorio; sin embargo, se ha destacado también por tener un sinnúmero de manifestaciones extrapulmonares. En este capítulo se resalta la base de la disfunción endocrina, en específico en la alteración desreguladora de la arginina-vasopresina (AVP), dando como resultado la diabetes insípida (DI) central y el síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) relacionado con el COVID-19.

La arginina-vasopresina u hormona antidiurética tiene un papel esencial en el mantenimiento del equilibrio hídrico y la estabilidad cardiovascular. Se trata de un nonapéptido con un puente disulfuro entre dos cisteínas. El gen que codifica la AVP está constituido por tres exones y en el humano se localiza en el brazo largo del cromosoma 20.¹ Se sintetiza en las neuronas magnocelulares localizadas en los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, como un prepro péptido que incluye un péptido señal, el nonapéptido arginina vasopresina (AVP), una neurofisisina específica y un glucopéptido adicional. Este precursor es empacado en gránulos secretores que son transportados a través de los axones hacia la porción terminal. Así, los prepro péptidos son procesados proteolíticamente en su trayecto hacia la neurohipófisis.^{1,2}

DIABETES INSÍPIDA

La diabetes insípida (DI) es una de las principales causas del síndrome poliúrico-polidíptico, en el cual la excreción de orina diluida excede los tres litros en 24 horas, aun en condiciones de privación de agua. La osmolaridad urinaria suele estar por debajo de 250 mOsm/kg y los volúmenes urinarios por arriba de 40 mL/kg/día en adultos o 6.6 mL/kg/día en pacientes

pediátricos.² Después de la exclusión de la diuresis osmótica (por ejemplo, en la diabetes *mellitus* no controlada), es importante hacer la distinción entre las formas primarias (de origen central o nefrogénica) y formas secundarias de poliuria (resultado de polidipsia primaria).

La diabetes insípida central, neurogénica o hipotalámica ocurre por una secreción inadecuada y/o por una síntesis deficiente de

AVP en el sistema hipotálamo-hipofisario en respuesta a la estimulación osmótica, debiéndose principalmente a trastornos que afectan la neurohipófisis y que destruyen las neuronas productoras de AVP, como lesiones anatómicas tumorales o infiltrativas, cirugía, traumatismo craneoencefálico, metástasis, fenómenos autoinmunes y defectos genéticos por mutaciones del gen que codifica AVP.^{3,4} La DI de nefrogénica puede estar causada por mutaciones en el gen para el receptor V2 de la AVP o el canal de agua para la acuaporina 2 (AQP2), sin embargo, se debe sobre todo a efectos adversos a fármacos, en especial por litio o debido a trastornos electrolíticos (hipercalcemia y/o hipocalcemia).^{5,6} Por otra parte, la polidipsia primaria es caracterizada por ingesta excesiva de líquidos que conduce a poliuria en presencia de secreción intacta de AVP y respuesta renal antiurética adecuada.⁶

En relación con el COVID-19, es primordial recordar que en el análisis molecular del virus SARS-CoV-2 se destaca el papel del receptor ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2), pues mediante este receptor la proteína pico (*S*, *spike* en inglés) del virus se une a las células huésped.⁷ Los receptores ACE2 se expresan mayormente en el tracto respiratorio, en particular en los neumocitos 2, lo que explica el porqué de la afectación pulmonar como objetivo principal del COVID-19.⁸ No obstante, se ha encontrado la expresión de los receptores ACE2 en tejidos endocrinos, entre ellos, en hipotálamo y la hipófisis.⁹

La afectación de estas glándulas endocrinas asociadas a la infección por SARS-CoV-2 es consecuencia de tres mecanismos principales: infección directa de la glándula por el virus; activación del eje hipotálamo-hipofisario por mediadores de inflamación; y lesiones celulares inducidas por la respuesta inmune. En la actualidad, se conoce que el SARS-CoV-2 puede dirigirse directamente a los tejidos hipotalámicos y pituitarios debido a una alta

expresión de los receptores ACE2, pues mediante estudios de autopsias se ha reportado edema y degeneración neuronal mediados por el genoma del coronavirus.¹⁰ Además, en el líquido cefalorraquídeo de un paciente con COVID-19 se obtuvo el genoma del SARS-CoV-2, lo cual confirma aún más que el virus en cuestión infiltra al sistema nervioso central (SNC).¹¹ La invasión del virus al SNC puede ocurrir a través de la sangre, los vasos linfáticos o de los nervios periféricos, en particular, los nervios olfatorios.¹²

En resumen, la expresión de ACE2 es responsable del daño celular directo, debido a la entrada del virus y su replicación en las células de estos órganos. La patogenicidad del daño se caracteriza por una “tormenta de citocinas”, frecuentemente asociada a linfopenia, que conduce a vasculitis, trombosis arteriolar y venular, hipoxia y daño celular debido a la respuesta inmunitaria.¹³

En la literatura actual se han reportado varios casos de DI central como complicación o secuela a mediano y a largo plazo en pacientes con COVID-19, sin embargo, cada caso presenta características específicas, todo esto debido a los diferentes factores predisponentes, precipitantes y perpetuantes que se presentan en cada paciente, lo que no permite generalizar esta afección hormonal.^{10,13} En todos destaca el inicio de la clínica propia de DI (poliuria, nicturia, polidipsia de gravedad variable, emisión de orina diluida, osmolaridad plasmática elevada y urinaria disminuida e hipernatremia) en un rango promedio de una a 10 semanas posterior al cuadro de COVID-19. Por otra parte, se demostró que la administración de desmopresina llevó a los pacientes a mejoría de la hipernatremia, de la sintomatología y a un aumento en la osmolaridad urinaria en los pacientes con clínica sugestiva de DI en el post-COVID-19. Cabe mencionar que en todos los pacientes se descartó cualquiera de las etiologías ya conocidas de DI.¹⁴⁻¹⁶

Así mismo, en la literatura se destaca el reporte de hipofisitis asociada a la vacunación contra SARS-CoV-2 en una paciente de la quinta década de la vida. Inició dos días después de la vacunación, con sintomatología de un cuadro gripal, además de cefalea persistente, polidipsia y poliuria. Para el diagnóstico, se le realizó una prueba de privación de agua durante la noche, con elevación del sodio sérico a 147 mmol/L, osmolaridad sérica elevada (309 mmol/kg) y osmolaridad urinaria disminuida (83 mmol/kg), que eran compatibles con diabetes insípida y se le realizó una resonancia magnética, que reveló un engrosamiento del tallo hipofisario. Con la administración subcutánea de 2 mcg de desmopresina, la hipernatremia mejoró y la concentración en orina aumentó, con lo que se concluyó que el paciente cursaba con DI central.¹⁷

SÍNDROME DE SECRECIÓN INAPROPIADA DE HORMONA ANTIDIURÉTICA

El síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH) consiste en hiponatremia, sodio urinario elevado (> 20 mmol/L) y osmolaridad plasmática disminuida (< 275 mOsm/kg) y urinaria inapropiadamente elevada (> 100 mOsm/kg) en un paciente euvolémico y habiéndose descartado otras patologías que disminuyen el sodio, según los criterios de Bartter y Schwartz.²

La causa de SIADH son varias e incluyen diversas enfermedades pulmonares, como neumonía bacteriana y viral, neumotórax, ventilación asistida con presión positiva y atelectasias. De estas, las últimas cuatro están importantemente relacionadas con la infección por SARS-CoV-2.² Aun así, el mecanismo por el cual se genera SIADH secundario a neumonías y otros problemas pulmonares no está bien dilucidado; sin embargo, distintos modelos animales sugieren que un volumen intravascular disminuido y una osmolaridad extracelular

disminuida pudieran estar relacionados con la fisiopatología de este síndrome. Esto último a causa de barorreceptores y quimiorreceptores que se activan, aumentando así la secreción de hormona antidiurética (ADH).¹⁸

En cuanto a su relación directa con el COVID-19, hay varios mecanismos por los cuales la secreción de ADH se puede ver estimulada, los cuales resumimos en la **Figura 16-1**. Entre ellos, el estrés psicológico, emocional y físico, así como el dolor asociado con la infección estimula al eje hipotálamo-hipofisario llevando a la liberación de ADH.

La síntesis y secreción excesiva de ADH también puede estar relacionada a la “tormenta citocínica” característica de las formas graves de la infección por SARS-CoV-2. Diversos estudios han demostrado que los niveles de IL-6 en estos pacientes se relacionan inversamente con las concentraciones séricas de sodio.¹⁹ Por otra parte, el daño al tejido pulmonar y a las células alveolares causado por estas citocinas genera vasoconstricción pulmonar hipóxica compensatoria, lo que lleva a un llenado inadecuado de la aurícula izquierda y, por último, a una disminución de su estiramiento, generando así una secreción aumentada de ADH.²⁰

Varios casos de SIADH en el contexto de la infección por SARS-CoV-2 han sido descritos y publicados,²⁰⁻²⁷ sin embargo, se debe estudiar cada caso por separado y descartar otras causas de SIADH para poder establecer una relación causal al COVID-19. Es importante recordar que la hiponatremia es el desorden electrolítico más común en pacientes hospitalizados, independientemente de la causa del internamiento, con una prevalencia de hasta 30%.²⁴

Las manifestaciones clínicas y el diagnóstico del SIADH secundario a COVID-19 son las mismas que en casos secundarios a otras causas. Cabe resaltar que en la mayoría de los casos reportados los pacientes cursan con la típica neumonía intersticial-alveolar característica del COVID-19. En ocasiones, el SIADH

puede preceder al diagnóstico de neumonía hasta por 72 horas.²⁰ Otros datos clínicos, además de los propios del SIADH, son fatiga, cefalea, faringitis, náuseas, vómito y diarrea, estos dos últimos siendo un factor para mayor pérdida de sodio que agravan la hiponatremia.²⁵ Es importante aclarar que en una buena proporción de estos pacientes la hiponatremia

se ve agravada por el uso excesivo de soluciones hipotónicas. Como se mencionó en la introducción del capítulo, la medición de la osmolalidad sérica, de la osmolalidad urinaria y del sodio urinario es crucial para realizar el diagnóstico diferencial de la hiponatremia y así lograr establecer, en los casos adecuados, el diagnóstico de SIADH.²⁴

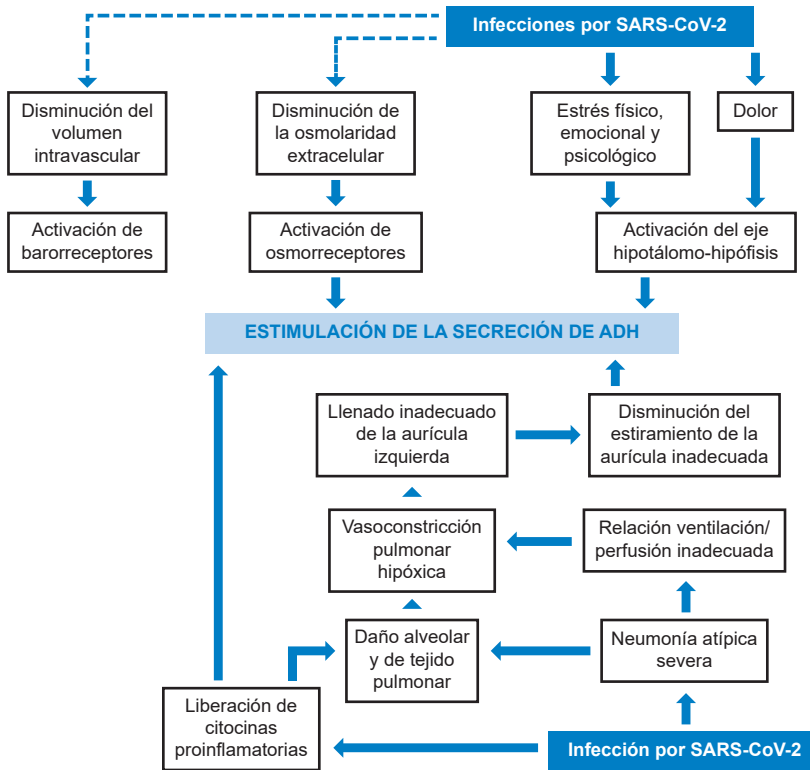


Figura 16-1. Mecanismo fisiopatológico del SIADH en la infección por SARS-CoV-2. Tomado de: Yousaf, et al. 2020.²⁰

También hay ya reportados múltiples casos de hiponatremia que se presenta posterior a la vacuna contra SARS-CoV-2.^{26,27} Lindner y Ryser publicaron el caso de un hombre de 79 años que se presenta con debilidad, fatiga y anorexia ocho días posteriores a la segunda dosis y 22 días posteriores a la primera dosis

de la vacuna mRNA-1273 de Moderna. Este paciente era sano previamente sin historia de uso de diuréticos y se le encontró con una hiponatremia eurolémica con concentraciones séricas de sodio de 110 mmol/L, así como con una tomografía computarizada de tórax sin evidencia de neumonía.

En otro reporte, se describe el caso de una mujer de 48 años, previamente sana, que ingresó a urgencias con desorientación, mareo y cefalea, presentó a su ingreso sodio de 113 mmol/L. Ante radiología de tórax normal y ausencia de historia médica de importancia y de medicamentos, la hiponatremia se le atribuyó a la vacuna contra SARS-CoV-2 que la paciente recibió 24 horas previas a su ingreso.

Es importante enfatizar la necesidad de un juicio clínico adecuado temprano en la evaluación del estado del volumen intravascular del paciente, para decidir entre la restricción y el reemplazo de líquidos, porque los pacientes

con COVID-19 requieren reanimación hídrica cautelosa y conservadora para evitar edema pulmonar y exacerbar la dificultad respiratoria y la inflamación pulmonar subyacente.²⁴

A pesar de los escasos reportes de complicaciones endocrinológicas en el COVID-19, se ha identificado a la DI y al SIADH como potenciales complicaciones de importancia. Así, remarcamos el valor de reconocer, lo más rápido posible, las alteraciones hidroelectrolíticas y urinarias en estos pacientes para prevenir el desarrollo de estas complicaciones. Por último, es importante no subestimar la endocrinopatía postvacuna contra SARS-CoV-2, por lo que es crucial continuar el estudio sobre este tema.

REFERENCIAS

- Carrillo-Esper R, González-Salazar JA, Calvo-Carrillo B. Uso de la Vasopresina en el Estado de Choque. *Gac Med Mex.* 2004;140(1):71-6.
- Dorantes Cuellar A. *Endocrinología Clínica de Dorantes y Martínez. Endocrinología Clínica.* 2016.
- Babey M, Kopp P, Robertson GL. Familial forms of diabetes insipidus: Clinical and molecular characteristics. *Nat Rev Endocrinol* [Internet]. 2011;7(12):701-14.
- Verbalis JG. Acquired forms of central diabetes insipidus: Mechanisms of disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;34(5):101449.
- Cadnapaphornchai MA, Summer SN, Falk S, Thurman JM, Knepper MA, Schrier RW. Effect of primary polydipsia on aquaporin and sodium transporter abundance. *Am J Physiol - Ren Physiol.* 2003;285(5 54-5):965-71.
- Bockenhauer D, Bichet DG. Pathophysiology, diagnosis and management of nephrogenic diabetes insipidus. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2015;11(10):576-88.
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271-280.e8.
- Bronsahan SB, Jonkman AH, Kugler MC, Munger JS, Kaufman DA. COVID-19 and Respiratory System Disorders: Current Knowledge, Future Clinical and Translational Research Questions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2020;40(11):2586-97.
- Chigr F, Merzouki M, Najimi M. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(11):1520-2.
- Misgar RA, Rasool A, Wani AI, Bashir MI. Central diabetes insipidus (Infundibuloneuro hypophysitis): A late complication of COVID-19 infection. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2021;44(12):2855-6.
- Zhou L, Zhang M, Wang J, Gao J. SARS-Cov-2: Underestimated damage to nervous system. Vol. 36, *Travel Medicine and Infectious Disease.* 2020. p. 19-20.
- Piticchio T, Le Moli R, Tumino D, Frasca F. Relationship between betacoronaviruses and the endocrine system: a new key to understand the COVID-19 pandemic—A comprehensive review. *J Endocrinol Invest* [Internet]. 2021;44(8):1553-70.
- Xiaohong Y, Tingyuan L, Zhicheng H, Yifang P, Huawen L, Shicang Y, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies. *Chinese J Pathol* [Internet]. 2020;49(5):411-7.
- Yavari A, Sharifan Z, Larijani B, Mosadegh Khah A. Central diabetes insipidus secondary to COVID-19 infection: a case report. *BMC Endocr Disord* [Internet]. 2022;22(1):4-6.
- Kaya MG. Pituitary Insufficiency Diagnosed After Coronavirus Disease-19: A Case Report. *Erciyes Med J.* 2021;44(3):2021-3.
- Sheikh AB, Javed N, Sheikh AAE, Upadhyay S, Shekhar R. Diabetes Insipidus and Concomitant Myocarditis: A Late Sequelae of COVID-19 Infection. *J Investig Med High Impact Case Reports.* 2021;9:0-3.
- Ankireddyapalli AR, Chow LS, Radulescu A, Kawakami Y, Araki T. A Case of Hypophysitis Associated With SARS-CoV-2 Vaccination. *AACE Clin Case Reports* [Internet]. 2022;8(5):204-9.
- Edmonds Z V. Hyponatremia in pneumonia. *J Hosp Med.* 2012;7(SUPPL. 4):11-3.
- Atila C, Monnerat S, Bingisser R, Siegemund M, Lampart M, Rueegg M, et al. Inverse relationship between IL-6 and sodium levels in patients with COVID-19 and other respiratory tract infections: data from the COVIVA study. *Endocr Connect.* 2022;11(10).
- Yousaf Z, Al-Shokri; SD, Al-soub; H, Mohamed; MFH. COVID-19-associated SIADH: a clue in the times of pandemic! *Am J Physiol Endocrinol Metab* [Internet]. 2020;318(6):E882-E885. Marked elevation of inflammatory cytokines, release of ADH (13).
- Haifa A, Ferial A, Halla E. Persistent symptomatic hyponatremia post-COVID 19: case report. *J Clin Nephrol.* 2022;6(2):058-62.
- Ho KS, Narasimhan B, Kumar A, Flynn E, Salonia J, El-Hachem K, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic

- hormone as the initial presentation of COVID-19: A novel case report [Internet]. Vol. 41, *Nefrologia*. 2021. p. 218–20.
23. Habib MB, Sardar S, Sajid J. Acute symptomatic hyponatremia in setting of SIADH as an isolated presentation of COVID-19. *IDCases* [Internet]. 2020;21:e00859.
 24. de la Flor Merino JC, Valga Amado F, Alexander M, Rodeles del Pozo M. Hyponatremia in COVID-19 Infection - Should Only Think about SIADH? *J Clin Nephrol Ren Care* [Internet]. 2020;6(2).
 25. Islam MK, Hasan P, Sharif MM, Khan TD, Ratul RH, Hossain FS, et al. Hyponatremia in COVID-19 patients: Experience from Bangladesh. *Heal Sci Reports* [Internet]. 2022;5(2):1–2.
 26. Lindner G, Ryser B. The syndrome of inappropriate antidiuresis after vaccination against COVID-19: case report. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2021;21(1):1–3.
 27. Desra A, Smith J, Cherie C. A case of post-covid vaccination hyponatraemia. *Pathology* [Internet]. 2022;54(1):S4.

Sección 5

Síndrome post-COVID-19 en pediatría

- 17. COVID PROLONGADO
- 18. SÍNDROME MULTISISTÉMICO INFLAMATORIO POST-COVID

COVID prolongado

Jesús Reyna Figueroa
Ana Elena Limón Rojas



INTRODUCCIÓN

En octubre de 2021, la Organización Mundial de la Salud propuso una definición clínica para el síndrome post-COVID-19 a través del consenso de Delphi, estableciendo que generalmente ocurre tres meses después del inicio de COVID-19, con síntomas que duran al menos dos meses y no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo.

El 2 de febrero de 2022, el Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica (NICE, por sus siglas en inglés) publicó una guía definiendo al COVID-19 prolongado como el síndrome que continúa o se desarrolla después de la enfermedad aguda. Otras organizaciones, como los Institutos Nacionales de Salud (NIH, por sus siglas en inglés), definen COVID prolongado como postaguda, al presentar síntomas después de cuatro semanas.

Por tanto, este síndrome, es un problema de salud recientemente descrito y que, en consecuencia, aún no está caracterizado ni definido de manera adecuada, pero que afecta la calidad de vida de las personas perjudicando su desempeño. En la edad pediátrica existen muchas variables clínicas pero, sobre todo, propias de la evolución vivida a través de los meses que dificultan el caracterizar de forma oportuna el síndrome.

EPIDEMIOLOGÍA

Al inicio de la pandemia, el papel de los niños asintomáticos como potenciales diseminadores infecciosos en la comunidad fue, junto con la gravedad de la enfermedad, dos de los tópicos de mayor discusión. La transmisión de patógenos respiratorios como el SARS-CoV-2 depende de los patrones de contacto y de la mezcla entre las poblaciones y de la dinámica biológica y es crucial para la efectividad de los esfuerzos para contener infecciones masivas.

El desarrollo de la vacunación es, sin duda, el principal factor que modificó la pandemia, su administración tanto a niños como adultos ha protegido a millones de personas de enfermedades graves y ha prevenido la muerte. Algunos autores establecen que modificaron

también el enfoque de la enfermedad, observando el comportamiento menos grave en la fase aguda (por la vacunación) y encontrando que muchas personas experimentan síntomas debilitantes de COVID-19 meses más tarde, requiriendo atención médica adicional y seguimiento.

Es probable que la pandemia deje marcas en una generación de niños y jóvenes, principalmente de los efectos indirectos, incluidos los secundarios a cierre de escuelas públicas y privadas, aislamiento social y la llamada “deuda inmunitaria” resultante de 2 años con exposición reducida a patógenos comunes.

La prevalencia del COVID-19 prolongada en niños y adolescentes, definidos por la presencia de uno o más síntomas que se presentan cuatro semanas después de infección por

SARS-CoV-2, fue del 25.24%. Para los pacientes hospitalizados, la prevalencia de COVID largo fue 29.19%.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el ámbito pediátrico se ha recogido una proporción de casos en torno al 1% con respecto a la población general, teniendo la mayoría de nuestros pacientes una sintomatología leve, como fiebre de corta duración. La mayoría de los niños que han requerido atención hospitalaria son los menores de tres años. En los casos graves presentan disnea con rápida progresión a síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), *shock* séptico, acidosis metabólica, alteraciones en la coagulación y falla orgánica múltiple.

En la radiografía de tórax se observan imágenes radioopacas en parches múltiples y cambios intersticiales en la periferia del área pulmonar, consolidaciones pulmonares en casos severos; el derrame pleural se observa raramente. Se considera población pediátrica de alto riesgo a los niños con historia de contacto con casos severos de COVID-19 y los niños con condiciones subyacentes: cardiopatías congénitas, anomalías del tracto respiratorio, desnutrición grave, disminución de los niveles de hemoglobina, inmunodeficiencia y estados de inmunocompromiso, características que presentan con frecuencia los niños con padecimientos hematológicos.

En el informe de la misión de la OMS en China se describen los síntomas y signos más frecuentes, en 55 924 casos confirmados por laboratorio, se encontró: fiebre (87.9%), tos seca (67.7%), astenia (38.1%), expectoración (33.4%), disnea (18.6%), dolor de garganta (13.9%), cefalea (13.6%), mialgia o artralgia (14.8%), escalofríos (11.4%), náuseas o vómitos (5%), congestión nasal (4.8%), diarrea (3.7%), hemoptisis (0.9%) y congestión conjuntival (0.8%).

Los síntomas más comunes se acompañan de alteraciones en el estado de ánimo (p. ej.,

tristeza, tensión, ira, depresión y ansiedad) 16.50%; fatiga 9.66%; trastornos del sueño (p. ej., insomnio, hipersomnia y mala calidad del sueño) 8.42%; cefalea 7.84%; síntomas respiratorios 7.62%; producción de esputo o congestión nasal 7.53%; síntomas cognitivos (p. ej., menos concentración, dificultades de aprendizaje, confusión y pérdida de memoria) 6.27%; pérdida de apetito 6.07%; intolerancia al ejercicio 5.73%; y alteración del olfato (p. ej., hiposmia, anosmia, hipersomnia, parosmia y olor fantasma) 5.60%. Todos los demás síntomas se presentan en menos del 5% de prevalencia.

En Europa, con 14 011 casos confirmados notificados al Sistema Europeo de Vigilancia (TESSy) los síntomas más frecuentes fueron: fiebre (47%), tos seca o productiva (25%), dolor de garganta (16%), astenia (6%) y dolor (5%).

La expresión clínica de la infección por SARS-CoV-2 en la población pediátrica es extraordinariamente más leve que en la población adulta, siendo la mayoría de las infecciones con sintomatología leve o hasta asintomáticas. Ante la presencia de síntomas, estos tienden a ser de menor duración, sin embargo, al igual que en los adultos, los pacientes pediátricos, independientemente de la gravedad de la sintomatología, pueden presentar síntomas persistentes los cuales deben llevar un seguimiento y manejo adecuado.

En un estudio realizado en el Hospital Central Sur de Petróleos Mexicanos, la edad media de presentación fue de 14.5 años, edad mucho mayor a la encontrada en otros estudios, entre ellos el de Say (tres años), así como el porcentaje en la persistencia de los síntomas 23.4% *vs.* 8% en la evaluación de los dos meses post-COVID. Esta misma diferencia se observa en los estudios realizados en edad pediátrica comparativamente de los notificados en edad adulta.

El estudio realizado por Smane reporta que el género más afectado es el masculino, en comparación con el estudio realizado en el Hospital Central Sur de Pemex, en donde la

población más afectada correspondió al género femenino, con un 70.5%.

Una de las variables que aún están en estudio es la duración del síndrome, llamando la atención estudios como el de Ludvigsson, en el cual 100% de la población estudiada por dicho autor tuvo persistencia de los síntomas descritos por más de ocho meses. Lo anterior se puede traducir en que la persistencia de los síntomas puede ser variable respecto a su órgano o sistema afectado, pero que estas afecciones tienen tendencia a la cronicidad y que pueden llegar a afectar la calidad de vida de los pacientes.

Es necesario incentivar el acudir a seguimiento y vigilancia de estos signos y/o síntomas para detección temprana. Así mismo, en Pemex se planteó realizar seguimientos en consulta externa de forma más directa tomando en cuenta qué signos y/o síntomas deben ser vigilados y considerados como tardíos y/o persistentes, además de que planteará la

necesidad de realizar protocolos de seguimiento y tratamiento, a fin de evitar las posibles futuras complicaciones asociadas a la infección, que deberán ser investigadas en protocolos futuros con un mayor tiempo de seguimiento.

DIAGNÓSTICO

La condición post-COVID-19 ocurre en personas con antecedentes de infección por SARS-CoV-2 probable o confirmada, generalmente tres meses desde el inicio de COVID-19 con síntomas que duran al menos dos meses y no pueden explicarse con un diagnóstico alternativo. Los síntomas comunes incluyen fatiga, dificultad para respirar y disfunción cognitiva por lo que generalmente tienen un impacto en el funcionamiento diario. Los síntomas pueden aparecer de nuevo después de la recuperación inicial de un episodio agudo de COVID-19 o persistir desde la enfermedad inicial. Los síntomas también pueden fluctuar o recaer con el tiempo.



CONCLUSIONES

Las medidas de protección son fundamentales para prevenir COVID prolongado en niños. Se necesita entender la fisiopatología y sintomatología para apoyar los sistemas de gestión clínica, establecer programas de rehabilitación y diseño de pautas e investigaciones terapéuticas. El COVID prolongado representa un problema de salud pública significativo y no existen guías para abordar su diagnóstico y manejo. Se necesitan más estudios que resalten la importancia de monitorear continuamente el impacto del COVID prolongado en niños y adolescentes, y la necesidad de incluir todas las variables y cohortes de control adecuadas en los estudios para comprender mejor la carga real de este padecimiento en pediatría.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Asadi-Pooya, A. A. et al. Long COVID in children and adolescents. *World J. Pediatr.* 17, 495–499.
- Augustin M, Schommers P, Stecher M, Dewald F, Gieselmann L, Gruell H, et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Heal - Eur* [Internet]. 2021 Jul;6:100122.
- Behnood, S. A. et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J. Infect.* 84, 158–170.
- Bouza E, Cantón Moreno R, De Lucas Ramos P, García-Botella A, García-Lledó A, Gómez-Pavón J, et al. Post-COVID syndrome: A reflection and opinion paper. *Rev Española Quimioter* [Internet]. 2021 Jul 29;34(4):269–79.
- Buonsenso D, Munblit D, De Rose C, Sinatti D, Ricchiuto A, Carfi A, et al. Preliminary evidence on long COVID in children. *Acta Paediatr* [Internet]. 2021 Jul 18;110(7):2208–11.

- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* [Internet]. 2020 Aug 11;324(6):603.
- Galván-Tejada CE, Herrera-García CF, Godina-González S, Villagrana-Bañuelos KE, Amaro JDDL, Herrera-García K, et al. Persistence of COVID-19 Symptoms after Recovery in Mexican Population. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2020 Dec 14;17(24):9367.
- Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect* [Internet]. 2020
- Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* [Internet]. 2021 Jan;397(10270):220–32.
- Kikkenborg Berg, S. et al. Long COVID symptoms in SARS-CoV-2-positive adolescents and matched controls (LongCOVIDKidsDK): A national, cross-sectional study. *Lancet Child Adolesc. Health*.
- Kolifarhood G, Aghaali M, Mozafar Saadati H, Taherpour N, Rahimi S, Izadi N, et al. Epidemiological and Clinical Aspects of COVID-19; a Narrative Review. *Arch Acad Emerg Med* [Internet]. 2020;8(1):e41.
- Kundu, A. et al. Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review. *Clin. Epidemiol. Glob. Health* 14, 100966.
- Leftin Dobkin SC, Collaco JM, McGrath-Morrow SA. Protracted respiratory findings in children post-SARS-CoV-2 infection. *Pediatr Pulmonol* [Internet]. 2021 Dec 17;56(12):3682–7.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuppio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 9;11(1):16144.
- Ludvigsson JF. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr* [Internet]. 2021 Mar 3;110(3):914–21.
- Madewell ZJ, Yang Y, Jr IML, Halloran ME, Dean NE. Long-term COVID-19 symptoms in a large unselected population. *medRxiv*. 2020;1–13.
- Munro APS, Faust SN. Children are not COVID-19 super spreaders: time to go back to school. *Archives of Disease in Childhood* 2020;105:618–619
- Organization WH. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Ginebra, Suiza: 2020. WHO. 2020;40.
- Pal M, Berhanu G, Desalegn C, Kandi V. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2): An Update. *Cureus* [Internet]. 2020
- Peramo-Álvarez FP, López-Zúñiga MÁ, López-Ruz MÁ. Secuelas médicas de la COVID-19. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2021 Oct;157(8):388–94.
- Roge, I. et al. Comparison of persistent symptoms after COVID-19 and other non-SARS-CoV-2 infections in children. *Front. Pediatr.* 9, 752385.
- Say D, Crawford N, McNab S, Wurzel D, Steer A, Tosif S. Post-acute COVID-19 outcomes in children with mild and asymptomatic disease. *Lancet Child Adolesc Heal* [Internet]. 2021 Jun;5(6):e22–3.
- Smanc L, Roge I, Pucuka Z, Pavare J. Clinical features of pediatric post-acute COVID-19: a descriptive retrospective follow-up study. *Ital J Pediatr* [Internet]. 2021 Dec 26;47(1):177.
- Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, Belliato M, Sciutti F, Bottazzi A, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2020 May 11;22(5):911–5.
- Townsend L, Dowds J, O'Brien K, Sheill G, Dyer AH, O'Kelly B, et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc* [Internet]. 2021 Jun;18(6):997–1003.
- Trilla A. Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus COVID-19. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2020 Mar;154(5):175–7.
- United Kingdom. Office for National Statistics. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 April 2021 [Internet]. London: Office for National Statistics; 2021 [cited 2021 Apr 09].
- Valderrama EV, Humbert K, Lord A, Frontera J, Yaghi S. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke. *Stroke* [Internet]. 2020 Jul;51(7).
- van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. The immunopathology of sepsis and potential therapeutic targets. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2017 Jul 24;17(7):407–20.
- van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Apr 16;382(16):1564–7.
- Vanmassenhove J, Kielstein J, Jörres A, Biesen W Van. Management of patients at risk of acute kidney injury. *Lancet* [Internet]. 2017 May;389(10084):2139–51.
- Videá RP. El diagnóstico de los problemas psicológicos infantiles. *Rev Univ Católica Bolív*. 2000;8:141–51.
- Wang C, Pan R, Wan X, Tan Y, Xu L, McIntyre RS, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun* [Internet]. 2020 Jul;87:40–8.

Síndrome multisistémico inflamatorio post-COVID

Ana Carolina Sepúlveda Vildósola
Martha Karen Delgado Vergara
Manuel Antonio Baeza Bacab
Carola Fajardo Gallegos



INTRODUCCIÓN

Debido a que el COVID-19 se ha vuelto una enfermedad endémica en prácticamente todo el mundo, cobra importancia resaltar las complicaciones que este puede tener en la población pediátrica. En este capítulo abordaremos el síndrome multisistémico inflamatorio post-COVID, su definición más reciente, su epidemiología, su compleja fisiopatología, así como las diversidades que puede presentar en el cuadro clínico y su tratamiento de acuerdo con guías internacionales. El diagnóstico y tratamiento oportuno de esta patología puede ayudar a prevenir complicaciones a corto y largo plazo, así como mejorar el pronóstico de los pacientes.

EPIDEMIOLOGÍA

El COVID-19 afecta a la población pediátrica en un porcentaje bajo. En Estados Unidos y la Unión Europea se reporta entre 1.7 y 2%,¹ sin embargo, la prevalencia podría ser mayor, ya que hasta una tercera parte de los menores pueden presentar infección asintomática o síntomas leves e inespecíficos como fiebre, odinofagia, infección de la vía respiratoria superior, pérdida del olfato y el gusto. Otras manifestaciones incluyen disnea y neumonía, alteraciones gastrointestinales o neurológicas, como crisis convulsivas y alteración del estado mental, que se observan en menos del 1%. La enfermedad con requerimiento de oxígeno suplementario se presenta en menos del 3% de los casos y menos del 1% reportó enfermedad grave,²⁻⁵ con una mortalidad del 0.005-0.01%.⁶

FACTORES DE RIESGO

Los principales factores de riesgo para infección por COVID-19 en la población pediátrica son el contacto cercano con un familiar con infección y antecedentes de viaje. Las condiciones de inmunocompromiso subyacentes, como obesidad, enfermedad pulmonar, diabetes, trastornos del desarrollo, condiciones cardíacas, renales, neurológicas, dermatológicas y cáncer o trastornos hematológicos, así como ser menor de un año, son factores de riesgo en niños para presentar enfermedad grave, hospitalización y muerte.⁴⁻⁷

PRONÓSTICO

En general, los pacientes pediátricos con COVID-19 tienen un buen pronóstico; en los casos leves la recuperación va de los siete a los

14 días desde el inicio de la enfermedad. En Estados Unidos, sólo menos del 20% de los niños infectados fueron hospitalizados y menos del 2% requirieron ingreso en la UCI (hasta abril de 2020).⁴ Los síntomas de COVID largo ocurren en 30-50% de los niños y son más frecuentes en adolescentes.⁶

SÍNDROME INFLAMATORIO MULTISISTÉMICO

Algunos meses después de iniciada la pandemia, comenzaron a reportarse casos de niños y adolescentes con afecciones inflamatorias multisistémicas, en apariencia asociadas con COVID-19, que se desarrollaron semanas después de la infección por SARS-CoV-2, independiente de la intensidad de la sintomatología inicial, incluso en pacientes antes asintomáticos. Las características clínicas de estos casos son similares a otros síndromes inflamatorios descritos en niños, como la enfermedad de Kawasaki, síndrome de *shock* por enfermedad de Kawasaki y síndrome de *shock* tóxico. La entidad fue denominada a mediados de 2020 como síndrome inflamatorio multisistémico asociado con COVID (MIS-C, por sus siglas en inglés).⁸ El MIS-C debe distinguirse de la hiperinflamación (tormenta de citocinas) que ocasiona gravedad durante la infección por COVID-19, ya que este se presenta de una a seis semanas posteriores a la enfermedad aguda.^{2,9} Si bien esta entidad es predominante en menores de edad, en los neonatos se denomina MIS-N y, en los adultos, MIS-A.^{10,11}

Epidemiología

Afortunadamente, el MIS-C no es frecuente. Reino Unido y Estados Unidos han reportado que se presenta en menos de 1% de los niños con una incidencia de 1-10 casos/1 000 000 meses-persona.¹²⁻¹⁵ La mayoría de los casos ocurre entre los cinco y 15 años, con mayor

frecuencia entre los 9-10 años y una ligera preponderancia en el sexo masculino (60%).^{2,16} Los factores de riesgo para desarrollar MIS-C son: haber presentado cefalea, erupción, fiebre, mialgias, malestar o debilidad, datos gastrointestinales, linfopenia o tomografía computarizada de tórax con anomalías durante la infección aguda por COVID-19.³ Llama la atención que un alto porcentaje de los casos notificados en Estados Unidos y Reino Unido han ocurrido en niños hispanos, latinos, asiáticos o afroamericanos.^{6,12,15-17} Se ha postulado que algunos haplotipos pudieran estar asociados, lo que sugiere un posible componente genético para la susceptibilidad para el MIS-C.^{16,18} A pesar de que existen algunos reportes de MIS-C posterior a la vacunación,¹⁹⁻²³ estudios más recientes concluyeron que la vacuna COVID-19 elaborada con ARNm se asoció con una menor incidencia de MIS-C en adolescentes.²⁴

Fisiopatología

El MIS-C es una enfermedad inflamatoria febril que puede desarrollarse semanas después de la infección por SARS-CoV-2; el padecimiento implica hiperinflamación sistémica y afectación multiorgánica, incluyendo manifestaciones cardiovasculares, gastrointestinales y neurológicas, entre otras. Además, se ha reportado que comparte semejanzas clínicas con el síndrome de *shock* tóxico (TSS) desencadenado por superantígenos (SAg) bacterianos, los cuales pueden llevar a la liberación descontrolada de citocinas proinflamatorias, conocida como tormenta de citocinas.^{25,26}

Reconocimiento viral

Los estudios iniciales han señalado que las glicoproteínas de la espiga del SARS-CoV-2 se expresan como trímeros y cada monómero se compone de dos subunidades, S1 y S2, con funciones diferentes: S1 se une al receptor

ECA2 en la superficie de la célula blanco y S2 interviene en la fusión de las membranas viral y de la célula huésped. Después de la unión, la espiga se escinde secuencialmente, primero en la unión S1/S2 y luego en la llamada escisión S2 en la subunidad S2 por acción de la furina y la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), lo que culmina con la entrada viral a la célula huésped.²⁷

Por otro lado, el sistema inmunitario innato puede detectar la presencia del virus a través de receptores de reconocimiento de patrones, ubicados en la superficie celular o en vesículas intracelulares. En el exterior el RNA genómico viral se detecta por medio de receptores tipo Toll (TLR): TLR3, TLR2, TLR4, TLR7, TLR8 y TLR9, ubicados en células dendríticas plasmocitoides y macrófagos alveolares que rastrean la luz de las vías respiratorias y proporcionan la primera línea de defensa.

Otra estrategia involucra el reconocimiento del RNA dentro de las células infectadas a partir de sensores citosólicos como el gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I), la proteína 5 asociada a la diferenciación de melanoma (MDA5) y los receptores tipo RIG-I (RLR). La participación de TLR y RLR activan la transcripción de genes que regulan la síntesis de interferones (IFN) tipo I y tipo III, así como de citocinas y quimiocinas proinflamatorias dependientes del factor nuclear κ B (NF- κ B).²⁸

Respuesta inmunitaria

La inmunopatogénesis de MIS-C sigue siendo desconocida; sin embargo, la desregulación inmunitaria postinfecciosa desempeña un papel importante, en particular, en el sistema inmunitario innato. Los pacientes pueden cursar con una tormenta de citocinas caracterizada por la activación y elevación de múltiples citocinas proinflamatorias, como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, IL-18, factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) e interferón- γ (IFN- γ),

pero no ha surgido una firma de citocinas única para MIS-C. La activación celular incluye mayor expresión de monocitos, neutrófilos, células asesinas naturales (NK) y células dendríticas, las cuales contribuyen a la inflamación sistémica característica.

También se ha reportado participación de células T, pues algunos niños muestran expansión policlonal del receptor de células T V β 91, lo que sugiere una activación impulsada por un SAg. En relación con la inmunidad humoral, los niños con MIS-C tienen niveles altos de anticuerpos totales y neutralizantes en contra de la espiga y el dominio que se fija al receptor (RBD) del SARS-CoV-2. Además, tienen incremento de plasmablastos con aumento de células T CD4+ y niveles elevados de autoanticuerpos circulantes que pueden reconocer una gran diversidad de autoantígenos.^{29,30}

MIS-C: las hipótesis de su origen

Hasta la fecha no se sabe por qué algunos niños desarrollan la enfermedad, lo que ha llevado a proponer diversas hipótesis que involucran mecanismos concurrentes, como el mencionado SAg viral, la presencia de reservorios de SARS-CoV-2 con exposición prolongada y respuesta inflamatoria persistente, desregulación inmunológica y autoinmunidad.³¹

El SAg del SARS-CoV-2

La etiología viral de MIS-C y su similitud con el TSS llevaron a buscar un SAg en el SARS-CoV-2 que pudiera explicar el desarrollo del padecimiento. Las investigaciones de Walls y cols. llevaron al descubrimiento de un *motif* (secuencia de aminoácidos en una proteína que tiene características distintivas) en la glicoproteína S1 de la espiga adyacente al sitio de escisión de la furina. El inserto es exclusivo del SARS-CoV-2 y es muy similar a un fragmento de la enterotoxina B estafilocócica (SEB), el SAg secretado por *Staphylococcus aureus*.^{26,27}

También se observó que la escisión proteolítica de S1/S2 deja expuesto al *motif* tipo SAg, favoreciendo mayor contacto y activación exagerada e inespecífica de las células T con el desarrollo subsiguiente de hiperinflamación sistémica.³² En conjunto, los hallazgos respaldan la hipótesis de que el *motif* tipo SAg en la espiga del SARS-CoV-2 es un actor fundamental en la patogénesis de MIS-C, al estimular una gran proporción de células T e inducir la liberación exagerada de mediadores proinflamatorios y citocinas.³¹

Neurotoxinas en la espiga del SARS-CoV-2

Hasta el 30% de los pacientes con MIS-C presentan síntomas neurológicos, pero los mecanismos subyacentes son mal entendidos, aunque se han propuesto varias posibilidades para explicar los efectos del SARS-CoV-2 en el cerebro, por ejemplo, ruptura de la barrera hematoencefálica, daño tisular mediado por respuestas inmunitarias desreguladas y presencia de anticuerpos autorreactivos capaces de llegar al cerebro.³³ Sorprendentemente, el análisis inicial de secuencia computacional de la espiga del SARS-CoV-2 identificó que la porción Y674QTQTNSPRRAR685 del *motif* tipo SAg es homólogo a los *motif* de la α -neurotoxina del veneno de serpiente y neurotoxinas del virus de la rabia.

Estudios adicionales identificaron en la espiga otros tres *motif* similares a neurotoxinas.²⁶ Estos hallazgos han planteado la posibilidad de que la espiga tiene actividad neurotóxica directa, pues se ha observado que la escisión de la proteína S1 origina fragmentos pequeños que pueden cruzar la barrera hematoencefálica y lesionar directamente al tejido nervioso contribuyendo a los síntomas neurológicos asociados al MIS-C.

Infección viral y autoinmunidad

Las infecciones virales siempre han estado implicadas en el desarrollo de autoinmunidad,

como ocurre con la infección viral por Chikungunya y la artritis reumatoide o el lupus eritematoso sistémico y las infecciones con EBV, parvovirus B19, retrovirus y citomegalovirus.^{31,34} Sin embargo, los mecanismos por los cuales las infecciones virales desencadenan autoinmunidad no se conocen por completo, pero pueden involucrar: 1) mimetismo molecular, un proceso en el que los antígenos virales se parecen a los antígenos propios; 2) activación del espectador, donde los mediadores proinflamatorios conducen al daño tisular, liberación de antígenos propios y activación de células T y B autorreactivas; y 3) autoinmunidad asociada a la exposición prolongada de los SAg virales.

Aunado a lo anterior, se ha informado que los niveles elevados de proteínas S1 circulante se asocian con la presencia de antígenos virales en el intestino, el cual se vuelve permeable como resultado de una exposición prolongada y repetida a estos antígenos.³⁵ Basados en estas observaciones, Noval y cols. propusieron que una eliminación viral ineficiente asociada con la persistencia del SARS-CoV-2 y la exposición repetida al SAg viral puede dar lugar a respuestas inmunitarias descontroladas que reaccionan de forma cruzada con los autoantígenos, favoreciendo el desarrollo de autoinmunidad.³¹

Exposición crónica al *motif* tipo SAg y permeabilidad intestinal

Los pacientes con MIS-C comúnmente tienen síntomas gastrointestinales, persistencia del RNA viral en las heces hasta seis semanas después de la infección por SARS-CoV-2 y autoanticuerpos séricos en contra de antígenos intestinales, lo que llevó a la hipótesis de que el intestino es un reservorio del *motif* tipo SAg del SARS-CoV-2, que causa una exposición continua y prolongada. Además, los biomarcadores que indican una mayor permeabilidad

intestinal (zonulina, proteína de unión a LPS y CD14 soluble) están elevados en el plasma de pacientes con MIS-C.³⁶ De conformidad con lo anterior, la persistencia del *motif* tipo SAg del SARS-CoV-2 en el intestino podría ser la responsable de la liberación de zonulina por parte de las células epiteliales intestinales, provocando la fuga intestinal de antígenos con la liberación de la proteína S1 del SARS-CoV-2 al torrente sanguíneo y la inducción de la respuesta inflamatoria.²⁶

Las observaciones descritas apuntan hacia un papel clave del *motif* tipo SAg de la espiga del SARS-CoV-2 en la promoción de la hiperinflamación, complicaciones neurológicas y autoinmunidad en MIS-C asociada a una exposición continua y prolongada.

Definición

La definición de caso del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) de 2021 es:

- Individuo menor de 21 años que presenta fiebre (> 38.0 °C durante ≥ 24 horas), evidencia de inflamación por exámenes de laboratorio (uno o más de los siguientes: proteína C reactiva [PCR], velocidad de sedimentación globular [VSG], fibrinógeno, procalcitonina, dímero D, fibrinógeno, ferritina, troponina, deshidrogenasa láctica [LDH] o interleucina 6 [IL-6], IL-8, IL-10, IL-17, IL-2 e interferón gama elevados, trombocitopenia, neutrofilia, linfopenia, anemia, elevación de enzimas hepáticas [AST, ALT], hipoalbuminemia) y evidencia de enfermedad clínicamente grave que requiere hospitalización, con compromiso multisistémico (> 2 de órganos: cardíaco, renal, respiratorio, hematológico, gastrointestinal, dermatológico o neurológico) que requiera hospitalización.^{1,5,9,12,15,18,37-40}
- Sin diagnósticos plausibles alternativos.
- Positivo para infección actual o reciente por SARS-CoV-2 por RT-PCR, serología o

prueba de antígeno; o exposición a un caso sospechoso o confirmado de COVID-19 dentro de las cuatro semanas anteriores al inicio de los síntomas.^{14,18,24,37}

Cuadro clínico

El cuadro clínico descrito incluye:^{1-3,5,7,8,10,12,14,15,18,20,37,41-51}

- Exantema de presentación variable, ya sea morbiliforme, escarlatiniforme, reticulado, maculopapular, petequial, purpúrico, vesicular difuso, eritema polimorfo, livedo transitoria, urticaria, así como conjuntivitis, cambios en la mucosa oral (labios eritematosos, secos, agrietados con edema, lengua en frambuesa, eritema de la mucosa oral o faríngea y lesiones ulcerosas orales), edema y/o eritema periorbitario, en manos y pies, edema facial o eritema malar.
- Síntomas cardíacos, vasculitis e hipercoagulabilidad: miocarditis, pericarditis, derrame pericárdico, insuficiencia mitral, valvulitis, formación de aneurismas y trombosis venosa (hasta 8%). Las anomalías electrocardiográficas incluyen taquicardia auricular y ventricular, bloqueos cardíacos, anomalías del segmento ST, prolongación del intervalo QT y onda T.
- Síntomas respiratorios, como tos, congestión nasal, disnea, dolor de garganta, neumonía o síndrome de dificultad respiratoria aguda; aunque aquellos típicamente informados en adultos con COVID-19 pueden no estar presentes en pacientes pediátricos con MIS-C. La disnea puede sugerir neumonía, insuficiencia cardíaca congestiva o embolia pulmonar. Los hallazgos radiológicos más frecuentes son: cardiomegalia, derrame pleural como signo de insuficiencia cardíaca congestiva, atelectasias pasivas, opacidad en vidrio deslustrado y consolidaciones por síndrome de distrés respiratorio agudo. Sin embargo, la radiografía torácica inicial puede ser normal hasta en el 46% de los casos.

- Síntomas gastrointestinales (50% de los pacientes), con dolor abdominal, diarrea no sanguinolenta, náuseas y/o vómito; algunos pacientes presentan colitis y hepatitis.
- Síntomas neurológicos agudos caracterizado clínicamente por cefalea, síncope, amnesia, meningitis, irritabilidad, apatía, accidente cerebrovascular, encefalopatía, hemorragia intracraneal, crisis convulsivas o alteraciones del estado de alerta.
- Manifestaciones oftalmológicas, como hiperemia conjuntival, quemosis, epífora, uveítis anterior aguda, ojo seco y epitelio patía corneal punteada.
- Lesión renal aguda (10%).
- Meningitis, sepsis.
- Síntomas de abdomen agudo (31%), de los cuales 60% no son quirúrgicas, incluyendo adenitis mesentérica, ileitis terminal oileo-colitis, ascitis, apendicolitos, íleo paralítico y peritonitis aséptica. Las emergencias quirúrgicas, como apendicitis e íleo obstructivo, ocurrieron en el 23.6% de los pacientes. En los estudios de imagen puede haber hepatomegalia, pancreatomegalia o presencia de lodo biliar.
- Enfermedad similar al síndrome de Kawasaki (KD), caracterizada por conjuntivitis no purulenta, ojos rojos, eritema o edema en manos y pies, labios agrietados, adenopatías cervicales agudas no purulentas, erupción polimórfica. En algunos casos se ha descrito dilatación y/o aneurismas de arterias coronarias. En los niños con esta presentación se ha observado un rango de edad amplio, con manifestaciones gastrointestinales y neurológicas.
- Los pacientes con MIS-C presentan niveles más bajos de leucocitos, albúmina, ALT, sodio y VSG que los pacientes con KD, así como niveles más altos de proteína C reactiva, ferritina, CPK y creatinina.
- Enfermedad similar al síndrome de *shock* tóxico, con inestabilidad hemodinámica, función cardíaca deficiente, daño multiorgánico,

miocarditis y lesión renal aguda, tormenta de citocinas/activación de macrófagos o características hiperinflamatorias. Hasta la mitad de los pacientes con MIS-C presentan *shock* y requieren algún tipo de soporte inotrópico y oxigenación de membrana extracorpórea (ECMO).

Clasificación

Los casos se clasifican en leves, moderados o graves, dependiendo de la puntuación vasoactiva-inotrópica (VIS), que cuantifica la cantidad de soporte cardiovascular que necesitan los pacientes pediátricos e incluye dopamina, dobutamina, epinefrina, milrinona, vasopresina y norepinefrina (**Tabla 18-1**), aunado al grado de soporte respiratorio, la evidencia de lesión de órganos y el cuadro clínico.^{14,52} Por ejemplo, para un paciente con 9 µg/kg/min de dopamina, 0.12 µg/kg/min de norepinefrina y 0.05 µg/kg/min de epinefrina a las 48 horas del momento del ingreso, se calcularía la VIS a las 48 horas de la siguiente manera: $9 + (100 \times 0.12) + (100 \times 0.05) = 23.$ ⁵²

Los casos leves no tienen requerimiento de fármacos vasoactivos, sino que necesitan asistencia respiratoria mínima y presentan signos mínimos de lesión a órganos. Los casos moderados tienen una VIS menor o igual a 10, requerimiento significativo de oxígeno suplementario y/o lesión de órgano; los casos graves tienen una VIS mayor a 10, asistencia ventilatoria invasiva o no invasiva y/o lesión a órgano moderada o grave, incluida la disfunción ventricular.^{14,53}

Tabla 18-1. Cálculo de puntuación VIS⁵²

$$\begin{aligned} -\text{VIS} = & \text{dosis de dopamina } (\mu\text{g/kg/min}) + \text{dosis de dobuta-} \\ & \text{mina } (\mu\text{g/kg/min}) + 100 \times \text{dosis de epinefrina } (\mu\text{g/kg/min}) \\ & + 10 \times \text{dosis de milrinona } (\mu\text{g/kg/min}) + 10\,000 \times \text{dosis} \\ & \text{de vasopresina } (\text{U/kg/min}) + 100 \times \text{dosis de norepinefrina} \\ & (\mu\text{g/kg/min}). \end{aligned}$$

Tratamiento

Se recomienda que el paciente sea atendido en una unidad de cuidados intensivos si presenta al menos uno de los siguientes signos:

- Inestabilidad hemodinámica a pesar de la expansión de volumen a 20 mL/kg, con hipotensión arterial, signos de hipoperfusión o acidosis metabólica persistente.
- Requerimiento de soporte hemodinámico.
- Afectación miocárdica comprobada por ecocardiografía.
- Alteración del estado neurológico, sin mejoría a pesar de tratamiento optimizado.
- Requerimiento de soporte respiratorio.
- Signos de disfunción de dos o más órganos que no responde o que no muestra mejora a pesar de tratamiento sintomático, inmunomodulador si se considera y medidas de soporte adecuadas.⁵⁴

Los objetivos del tratamiento son: estabilización cardiorrespiratoria, revertir y apoyar la disfunción orgánica, prevenir complicaciones, control de la hiperinflamación y prevención de secuelas a largo plazo, como fibrosis miocárdica y anomalías de la conducción cardiaca. Se recomienda la admisión hospitalaria de todos los niños que presenten criterios de MIS-C y deben someterse a una prueba RT PCR para SARS-CoV-2 y serología en el momento de la presentación. Se debe tener estrecha vigilancia de signos vitales, mantenimiento de perfusión adecuada, soporte respiratorio y terapia de reemplazo renal, en caso de insuficiencia renal aguda. Este síndrome requiere un manejo médico agresivo con un equipo multidisciplinario y seguimiento cercano a largo plazo.^{1,12,15,18}

Debido al riesgo de presentar *shock* o falla multiorgánica, deben ser reanimados según las recomendaciones del Soporte Vital Avanzado Pediátrico. La administración de líquidos debe ser con precaución, los bolos deben administrarse lento de 5-10 mL/kg con soluciones cristaloides, con inicio dentro de la primera

hora de atención. Si persisten los signos de *shock* después de dos bolos o se presentan signos de sobrecarga de líquidos, se debe iniciar terapia vasoactiva. La epinefrina es el agente de elección para el *shock* refractario a líquidos y, en el caso de disfunción miocárdica, se recomienda utilizar la dosis mínima necesaria para mantener la perfusión. Los casos refractarios a líquidos y resistentes a catecolaminas son candidatos para la terapia de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).

Los antibióticos de amplio espectro se deben administrar en los pacientes que cumplan los criterios de sepsis o *shock* séptico. Las guías de la Asociación Americana de Pediatría y la de Hospitales y Clínicas de Minnesota recomiendan el uso de ceftriaxona en casos moderados y clindamicina, vancomicina, cefepime, meropenem y gentamicina en casos graves.^{5,12,15,18,39,42,53,54} La transfusión de eritrocitos no se recomienda en niños hemodinámicamente estables con una concentración de hemoglobina de > 7g/dL.⁵

Las guías de práctica clínica internacionales sugieren que los enfoques terapéuticos inmunomoduladores utilizados para síndrome de *shock* tóxico, como la inmunoglobulina intravenosa (IVIG) de primera línea a dosis de 2 g/kg en una sola o hasta por 24-48 horas y los esteroides, como metilprednisolona, a dosis de 0.8-2 mg/kg/día, hasta 10-30 mg/kg/día en casos graves durante 1-3 días, seguido de 2 mg/kg/día.

De 30% a 80% de los pacientes presentan enfermedad refractaria (sin mejoría después de 24-48 horas de la terapia inicial), en cuyo caso, las opciones terapéuticas incluyen una segunda dosis de IVIG, dosis altas de esteroides (30 mg/kg/día) durante tres días u otros fármacos inmunomoduladores; incluso se ha utilizado el recambio plasmático terapéutico, que reduce la mortalidad en pacientes con MIS-C graves y/o potencialmente mortales al reducir la concentración de citocinas.^{15,55} Existen escalas de

puntuación para predecir la refractariedad al tratamiento con IGIV, la de Kobayashi (Tabla 18-2) es la más citada en la bibliografía y, con un puntaje mayor de 5, se recomienda asociar corticoides intravenosos al tratamiento.⁵⁴

Tabla 18-2. Escala de Kobayashi⁵⁴

Parámetro	Puntaje
Tiempo de inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento > 96 horas.	2
Paciente < 12 meses de edad	1
PCR > 100 mg/L	1
Recuento plaquetario < 300 000/mm ³	1
Alanina aminotransferasa > 100 UI/L	2
Porcentaje de neutrófilos > 80%	2
Sodio plasmático < 133 mEq/L	2

Los esteroides deben reducirse lentamente durante las siguientes semanas para evitar el rebote de la inflamación; la asociación de IVIG y esteroide se asocia con una recuperación más rápida de la función cardíaca, estancia más corta en UCI, reducción de la ventilación mecánica y la mortalidad, en comparación con la monoterapia con IVIG. Los pacientes que cumplen con criterios de KD incompleta o completa deben recibir terapias estándar para KD, incluyendo IGIV, aspirina y glucocorticoides.^{1,5,12,15,18,19,53,54,56}

Como terapia complementaria a pacientes diagnosticados con MIS-C que presentan compromiso cardíaco o características clínicas de KD, se recomienda el ácido acetilsalicílico a dosis bajas (3-5 mg/kg/día). A los pacientes con MIS-C con disfunción ventricular o grandes aneurismas de las arterias coronarias, así como evidencia de trombosis o fracción de eyección < 35%, se recomienda anticoagulación. El medicamento de elección es la enoxaparina en el periodo de hospitalización y durante dos semanas o hasta tres meses después del alta. Las heparinas de bajo peso

molecular pueden tener beneficios adicionales debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, así como sus propiedades antivirales potenciales, ya que interactúan con el receptor de la proteína espiga.

Debe evitarse el tratamiento con antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes en pacientes con trombocitopenia (< 80 000 plaquetas) y en aquellos con riesgo de sangrado significativo o sangrado activo. Todos los niños deben recibir un inhibidor de la bomba de protones mientras toman esteroide y/o aspirina como profilaxis, debido al alto riesgo de sangrado gastrointestinal y perforación.^{12,15,18,46,53,54,56,57}

En pacientes con MIS-C con inflamación severa, para quienes no responden a terapia de primera línea o que tienen alguna contraindicación para recibir corticoesteroides se recomienda el uso de productos biológicos, como infliximab (a dosis de 5-6 mg/kg/dosis) e inhibidores de citocinas proinflamatorias, como anakinra (a dosis de 10 mg/kg/dosis cada 6 horas). Se recomienda administrarla de manera subcutánea en casos leves e intravenosa en casos moderados y graves, debido a la alteración de la perfusión. Tocilizumab, anticuerpo monoclonal que bloquea el receptor de IL-6, puede utilizarse en mayores de dos años a dosis de 12 mg/kg/dosis en menores de 30 kg y de 8 mg/kg/dosis en mayores de 30 kg cada 15 días.

El uso de remdesivir en estos pacientes debe ser guiado por una consulta de un subespecialista. Los niños con MIS-C tratados con inmunomoduladores tienen resultados tempranos favorables sin mortalidad, normalización de la función sistólica del ventrículo izquierdo, recuperación de anomalías coronarias y ausencia de inflamación o cicatrización en la resonancia magnética cardíaca.^{1,12,13,18,39,46,54-56,58}

El alta de la UCIP se recomienda cuando se logre la estabilidad hemodinámica por 48 horas sin requerimiento de medicamentos vasoactivos, la desaparición de la fiebre y

oxigenación suplementaria por el mismo lapso y la disminución de los marcadores inflamatorios.^{15,39}

Pronóstico

La literatura mundial reporta que el 30-65% de los pacientes pediátricos con MIS-C requieren ingreso a la UCI. Los pacientes presentaron con más frecuencia hipotensión, choque, disfunción miocárdica, derrame pericárdico, disfunción valvular, arritmias, anomalías coronarias, insuficiencia renal aguda y coagulopatía. La mitad cumplieron con criterios de KD completa o incompleta y una quinta parte presentó datos de *shock* tóxico; 20-40% requirieron algún apoyo ventilatorio y 13.2% fueron intubados. La estancia hospitalaria media fue de 6.77 días.^{1,7,59,60} Se presentó más frecuentemente en niños de seis a 12 años y de 13 a 20 años. En México, la prevalencia más alta se observó en niños en edad escolar previamente sanos.^{60,61}

Los factores que se asocian de forma significativa con el ingreso en la UCIP y la necesidad de ventilación mecánica fueron: mayor edad, condiciones socioeconómicas bajas, condición médica preexistente, inmunodeficiencia conocida, infección del tracto respiratorio inferior, síntomas gastrointestinales, cambios radiológicos sugestivos de neumonía, deterioro de la función cardíaca, *shock*, miocarditis y síndrome de dificultad respiratoria.^{12,53} Los niveles séricos elevados de proteína C reactiva (PCR), ferritina, troponina, dímero D, péptido

natriurético cerebral (BNP) e IL-6 o recuentos reducidos de plaquetas o linfocitos se asocian a enfermedad grave. Las anomalías de las arterias coronarias fueron más comunes en varones y niños con lesiones mucocutáneas o conjuntivitis.^{2,16}

Complicaciones

Las complicaciones a mediano y largo plazo del MIS-C son principalmente cardíacas e incluyen miocarditis y aneurismas de la arteria coronaria; también puede presentarse serositis, insuficiencia respiratoria por fibrosis pulmonar e hipercoagulabilidad con trombosis vascular.^{9,12,15,16,53} La mayoría de los casos mejoran con tratamiento eficaz, sin evidencia de secuelas. El 22% de los pacientes se recuperan con vigilancia estrecha sin el uso de IGIV o glucocorticoides.^{50,56} La recuperación de las complicaciones cardíacas se observa con una mediana de 8.5 días.⁵⁵ La tasa de mortalidad reportada es baja (2%),^{29,62} aunque con diferencias por grupo de edad (menores de un año y mayores de 15).⁷

Seguimiento

Dada la presentación postinfecciosa de este síndrome, se recomienda realizar un seguimiento en las primeras dos semanas posteriores de dar positivo a COVID-19, incluso en aquellos que fueron asintomáticos, e incluir exámenes de laboratorio o gabinete de acuerdo con las características del paciente.^{15,29,42,54}



CONCLUSIONES

El síndrome inflamatorio multisistémico en pediatría es poco frecuente en todo el mundo, debido a su mecanismo fisiopatológico puede cursar con manifestaciones leves, hasta manifestaciones que pongan en peligro la vida del paciente. Dependiendo de la gravedad los pacientes pueden requerir hospitalización incluso en unidades de cuidados intensivos pediátricos. Aunque la presentación clínica puede llegar a ser grave, la mortalidad reportada es baja y requieren seguimiento personalizado.

REFERENCIAS

- Toraih EA, Hussein MH, Elshazli RM, Kline A, Munshi R, Sultana N, et al. Multisystem inflammatory syndrome in pediatric COVID-19 patients: a meta-analysis. *World J Pediatr.* 2021 Apr;17(2):141-151
- Parums DV. Editorial: COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Med Sci Monit.* 2021 May 31;27:e933369.
- Kornitzer J, Johnson J, Yang M, Pecor KW, Cohen N, Jiang C, et al. A Systematic Review of Characteristics Associated with COVID-19 in Children with Typical Presentation and with Multisystem Inflammatory Syndrome. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Aug 4;18(16):8269
- Alsohime F, Temsah MH, Al-Nemri AM, Somily AM, Al-Subaie S. COVID-19 infection prevalence in pediatric population: Etiology, clinical presentation, and outcome. *J Infect Public Health.* 2020 Dec;13(12):1791-1796.
- Kortz TB, Connolly E, Cohen CL, Cook RE, Jonas JA, Lipnick MS, et al. Diagnosis and Acute Management of COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatr Emerg Care.* 2021 Oct 1;37(10):519-525.
- Howard-Jones AR, Burgner DP, Crawford NW, Gorman E, Gray PE, Hsu P, et al. COVID-19 in children. II: Pathogenesis, disease spectrum and management. *J Paediatr Child Health.* 2022 Jan;58(1):46-53.
- McCormick DW, Richardson LC, Young PR, Viens LJ, Gould CV, Kimball A, et al. Deaths in Children and Adolescents Associated With COVID-19 and MIS-C in the United States. *Pediatrics.* 2021 Nov;148(5):e2021052273.
- Center for Disease Control and Prevention. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Associated with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [Internet]. emergency.cdc.gov. 2020 [consultado 20 Sep 2022].
- DeBiasi RL, Harahsheh AS, Srinivasulu H, Krishnan A, Sharron MP, Parikh K, et al; Children's National Hospital MIS-C Taskforce. Multisystem Inflammatory Syndrome of Children: Subphenotypes, Risk Factors, Biomarkers, Cytokine Profiles, and Viral Sequencing. *J Pediatr.* 2021 Oct;237:125-135.e18.
- Lazcano B, Barrera A, Domínguez JG. Manifestaciones cutáneas y postvacuna. Halabe J, Tobledo Z, Fajardo G. Síndrome post-COVID-19. Certezas e interrogantes. 1st ed. Editorial Médica Panamericana; 2022. Pag 149.
- Molloy EJ, Nakra N, Gale C, Dimitriades VR, Lakshminrusimha S. Multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) and neonates (MIS-N) associated with COVID-19: optimizing definition and management. *Pediatr Res.* 2022 Sep 1:1-10.
- Waseem M, Shariff MA, Tay ET, Mortel D, Savadkar S, Lee H, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *J Emerg Med.* 2022 Jan;62(1):28-37.
- Payne AB, Gilani Z, Godfred-Cato S, Belay ED, Feldstein LR, Patel MM, et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open.* 2021 Jun 1;4(6):e2116420.
- CDC. COVID Data Tracker [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [consultado 28 Sep 2022].
- Takia L, Angurana SK, Nallasamy K, Bansal A, Muralidharan J. Updated Management Protocol for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Journal of Tropical Pediatrics.* 2021 Jun 1;67(3).
- Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad CA, et al. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 Apr 1;41(4):315-323.
- Algarni AS, Alamri NM, Khayat NZ, Alabdali RA, Al-subhi RS, Alghamdi SH. Clinical practice guidelines in multisystem inflammatory syndrome (MIS-C) related to COVID-19: a critical review and recommendations. *World J Pediatr.* 2022 Feb;18(2):83-90.
- Chou J, Platt CD, Habiballah S, Nguyen AA, Elkins M, Weeks S, et al. Taking on COVID-19 Together Study Investigators. Mechanisms underlying genetic susceptibility to multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Sep;148(3):732-738.e1.
- Salzman MB, Huang CW, O'Brien CM, Castillo RD. Multisystem Inflammatory Syndrome after SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 Vaccination. *Emerg Infect Dis.* 2021 Jul;27(7):1944-1948
- Ouldali N, Bagheri H, Salvo F, Antona D, Pariente A, Leblanc C, et al. French Covid-19 Paediatric Inflammation ConsortiumTM and the "French Pharmacovigilance network". Hyper inflammatory syndrome following COVID-19 mRNA vaccine in children: A national post-authorization pharmacovigilance study. *Lancet Reg Health Eur.* 2022 Jun;17:100393.
- Poussaint TY, LaRovere KL, Newburger JW, Chou J, Nigrovic LE, Novak T, et al. Multisystem Inflammatory-like Syndrome in a Child Following COVID-19 mRNA Vaccination. *Vaccines (Basel).* 2021 Dec 30;10(1):43.
- Abdelgalil AA, Saeedi FA. Multisystem Inflammatory Syndrome in a 12-Year-old Boy After mRNA-SARS-CoV-2 Vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 Mar 1;41(3):e93-e94.
- Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, Arditi M. COVID-19-associated multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A novel disease that mimics toxic shock syndrome—the superantigen hypothesis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2021 Jan;147(1):57-9.
- Levy M, Recher M, Hubert H, Javouhey E, Fléchelles O, Leteurtre S, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children by COVID-19 Vaccination Status of Adolescents in France. *JAMA.* 2022 Jan; 18;327(3): 281-283.
- Chatila T, Geha RS. Superantigens. *Curr Opin Immunol.* 1992 Feb;4(1):74-8. doi: 10.1016/0952-7915(92)90129-3.
- Cheng MH, Zhang S, Porritt RA, Noval Rivas M, Paschold L, Willscher E, Binder M, Arditi M, Bahar I. Superantigenic character of an insert unique to SARS-CoV-2 spike supported by skewed TCR repertoire in patients with hyperinflammation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020 Oct 13;117(41):25254-25262. doi: 10.1073/pnas.2010722117.
- Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Vesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020 Dec 10;183(6):1735. doi: 10.1016/j.cell.2020.11.032. Erratum for: *Cell.* 2020 Apr 16;181(2):281-292.e6.
- Madden EA, Diamond MS. Host cell-intrinsic innate immune recognition of SARS-CoV-2. *Curr Opin Virol.* 2022 Feb;52:30-38. doi: 10.1016/j.coviro.2021.11.002.

29. Patel JM. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C). *Curr Allergy Asthma Rep.* 2022 May;22(5):53-60.
30. Merad M, Blish CA, Sallusto F, Iwasaki A. The immunology and immunopathology of COVID-19. *Science.* 2022 Mar 11;375(6585):1122-1127. doi: 10.1126/science.abm8108. Epub 2022 Mar 10. PMID: 35271343.
31. Noval Rivas M, Porritt RA, Cheng MH, Bahar I, Arditi M. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children and Long COVID: The SARS-CoV-2 Viral Superantigen Hypothesis. *Front Immunol.* 2022 Jul 7;13:941009. doi: 10.3389/fimmu.2022.941009.
32. Ogata AF, Maley AM, Wu C, Gilboa T, Norman M, Lazarovits R, Mao CP, Newton G, Chang M, Nguyen K, Kamkaew M, Zhu Q, Gibson TE, Ryan ET, Charles K, Marasco WA, Walt DR. Ultra-Sensitive Serial Profiling of SARS-CoV-2 Antigens and Antibodies in Plasma to Understand Disease Progression in COVID-19 Patients with Severe Disease. *Clin Chem.* 2020 Dec 1;66(12):1562-1572. doi: 10.1093/clinchem/hvaa213.
33. Song E, Bartley CM, Chow RD, Ngo TT, Jiang R, Zamecnik CR, Dandekar R, Loudermilk RP, Dai Y, Liu F, Sunshine S, Liu J, Wu W, Hawes IA, Alvarenga BD, Huynh T, McAlpine L, Rahman NT, Geng B, Chiarella J, Goldman-Israelow B, Vogels CBF, Grubaugh ND, Casanovas-Massana A, Phinney BS, Salemi M, Alexander JR, Gallego JA, Lencz T, Walsh H, Wapniarski AE, Mohanty S, Lucas C, Klein J, Mao T, Oh J, Ring A, Spudis S, Ko AI, Kleinstein SH, Pak J, DeRisi JL, Iwasaki A, Pleasure SJ, Wilson MR, Farhadian SF. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Rep Med.* 2021 May 18;2(5):100288. doi: 10.1016/j.xcrm.2021.100288.
34. Wang EY, Mao T, Klein J, Dai Y, Huck JD, Jaycox JR, Liu F, Zhou T, Israelow B, Wong Y, Coppi A, Lucas C, Silva J, Oh JE, Song E, Perotti ES, Zheng NS, Fischer S, Campbell M, Fournier JB, Wylie AL, Vogels CBF, Ott IM, Kalinich CC, Petrone ME, Watkins AE; Yale IMPACT Team, Dela Cruz C, Farhadian SF, Schulz WL, Ma S, Grubaugh ND, Ko AI, Iwasaki A, Ring AM. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021 Jul;595(7866):283-288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y.
35. Natarajan A, Zlitni S, Brooks EF, Vance SE, Dahlen A, Hedlin H, Park RM, Han A, Schmidtke DT, Verma R, Jacobson KB, Parsonnet J, Bonilla HF, Singh U, Pinsky BA, Andrews JR, Jagannathan P, Bhatt AS. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection. *Med (N Y).* 2022 Jun 10;3(6):371-387.e9. doi: 10.1016/j.medj.2022.04.001. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35434682; PMCID: PMC9005383.
36. Yonker LM, Gilboa T, Ogata AF, Senussi Y, Lazarovits R, Boribong BP, Bartsch YC, Loïselle M, Rivas MN, Porritt RA, Lima R, Davis JP, Farkas EJ, Burns MD, Young N, Mahajan VS, Hajizadeh S, Lopez XIH, Kreuzer J, Morris R, Martinez EE, Han I, Griswold K Jr, Barry NC, Thompson DB, Church G, Edlow AG, Haas W, Pillai S, Arditi M, Alter G, Walt DR, Fasano A. Multisystem inflammatory syndrome in children is driven by zonulin-dependent loss of gut mucosal barrier. *J Clin Invest.* 2021 Jul 15;131(14):e149633. doi: 10.1172/JCI149633.
37. Riphagen S, Gomez X, Gonzalez-Martinez C, Wilkinson N, Theocharis P. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2020 May 23;395(10237):1607-1608.
38. Center for Disease Control and Prevention. Información para proveedores de atención médica acerca del síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2021 [consultado 20 Sep 2022].
39. Kundu A, Maji S, Kumar S, Bhattacharya S, Chakraborty P, Sarkar J. Clinical aspects and presumed etiology of multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C): A review. *Clinical Epidemiology and Global Health.* 2022 Mar;14:100966.
40. Zhou C, Zhao Y, Wang X, Huang Y, Tang X, Tang L. Laboratory parameters between multisystem inflammatory syndrome in children and Kawasaki disease. *Pediatric Pulmonology.* 2021 Sep 28;56(12):3688-98.
41. Rodríguez-Herrera R, Rivera-Díaz M. Multisystemic inflammatory syndrome associated with COVID-19 in children and adolescents *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica* Editorial. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica.* 2020;33(3).
42. American Academy of Pediatrics. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Interim Guidance [Internet]. [consultado 20 Sep 2022].
43. Olivetto S, Basso E, Lavatelli R, Previtali R, Parenti L, Fiori L, et al. Acute encephalitis in pediatric multisystem inflammatory syndrome associated with COVID-19. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2021 Sep;34:84-90.
44. Rouva G, Vergadi E, Galanakis E. Acute abdomen in multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *Acta Paediatrica.* 2021 Dec 3;111(3):467-72.
45. Chadha V, Warady BA. COVID-19 and the multisystem inflammatory syndrome in children: how vulnerable are the kidneys? *Kidney International.* 2021 Jul;100(1):16-9.
46. Tuta-Quintero E, Martínez-Ayala C, Mantilla-Beltrán G, Rueda-Rodríguez A, Pimentel J. Multisystem inflammatory syndrome and COVID-19: a scoping review. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México.* 2022 Jan 31;79(2).
47. Young TK, Shaw KS, Shah JK, Noor A, Alperin RA, Ratner AJ, et al. Mucocutaneous Manifestations of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children During the COVID-19 Pandemic. *JAMA Dermatol.* 2021 Feb 1;157(2):207-212. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.4779. PMID: 33295957; PMCID: PMC7726702.
48. Nascimento RB, Araújo NS, Silva JC, Xavier FCA. Oral manifestations of multisystemic inflammatory syndrome in children (MIS-C) and Kawasaki disease associated. *R, Fatahi Bandpey ML, García Martínez E, Edo Prades MÁ, Alonso Muñoz EM to COVID-19: A systematic review. Spec Care Dentist.* 2022 May;42(3):266-280.
49. Sánchez-O. Clinical and radiological findings for the new multisystem inflammatory syndrome in children associated with COVID-19. *Radiología [Internet].* 2021 Jul 1 [cited 2022 Sep 23];63(4):334-44.
50. Öztürk C, Yüce Sezen A, Savaş Şen Z, Özdem S. Bilateral Acute Anterior Uveitis and Corneal Punctate Epitheliopathy in Children Diagnosed with Multisystem Inflammatory Syndrome Secondary to COVID-19. *Ocul Immunol Inflamm.* 2021 May 19;29(4):700-704.
51. Godfred-Cato S, Abrams JY, Balachandran N, Jaggi P, Jones K, Rostad CA, Lu AT, et al. Distinguishing Multisystem Inflammatory Syndrome in Children From COVID-19, Kawasaki Disease and Toxic Shock Syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2022 Apr 1;41(4):315-323.

52. McIntosh AM, Tong S, Deakynne SJ, Davidson JA, Scott HF. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017 Aug;18(8):750-7.
53. Jonat B, Gorelik M, Boneparth A, Geneslaw AS, Zachariah P, Shah A, et al. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With Coronavirus Disease 2019 in a Children's Hospital in New York City: Patient Characteristics and an Institutional Protocol for Evaluation, Management, and Follow-Up. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2020 Sep 29;22(3):e178-91.
54. Sociedad Argentina de Pediatría, Ensínck G, Gregorio G, Flores RM, Curi C, Barrón F, et al. Consenso sobre el tratamiento del síndrome inflamatorio multisistémico asociado a COVID-19. *Archivos Argentinos de Pediatría*. 2021 Aug 1;119(4).
55. Sözeri B, Çağlayan Ş, Atasayan V, Ulu K, Coşkuner T, Pelin Akbay Ö, et al. The clinical course and short-term health outcomes of multisystem inflammatory syndrome in children in the single pediatric rheumatology center. *Postgrad Med*. 2021 Nov;133(8):994-1000.
56. Henderson LA, Canna SW, Friedman KG, Gorelik M, Lapidus SK, Bassiri H, et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 3. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Apr;74(4):e1-e20.
57. Sharathkumar AA, Faustino EVS, Takemoto CM. How we approach thrombosis risk in children with COVID-19 infection and MIS-C. *Pediatric Blood & Cancer*. 2021 May 6;68(7).
58. Capone CA, Misra N, Ganigara M, Epstein S, Rajan S, Acharya SS, et al. Six Month Follow-up of Patients With Multi-System Inflammatory Syndrome in Children. *Pediatrics*. 2021 Oct 1;148(4).
59. Lavery M, Salvadori M, Squires SG, Ahmed M, Eisenbeis L, Lee S, et al. Multisystem inflammatory syndrome in children in Canada. *Can Commun Dis Rep*. 2021 Nov 10;47(11):461-465.
60. Menchaca-Aguayo H, Alpizar-Rodriguez D, Ramos-Tiñini P, Faugier-Fuentes E. Multisystem inflammatory syndrome in children related to COVID-19: Data from a Mexican national referral children's hospital. *Front. Pediatr*. 2022 Agosto. 10:949965. doi: 10.3389/fped.2022.949965.
61. Antúnez-Montes OY, Escamilla MI, Figueroa-Uribe AF, Arteaga-Menchaca E, Lavariaga-Saráchaga M, Salcedo-Lozada P, et al. COVID-19 and Multisystem Inflammatory Syndrome in Latin American Children: A Multinational Study. *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Jan;40(1):e1-e6.
62. Feldstein LR, Tenforde MW, Friedman KG, Newhams M, Rose EB, Dapul H, et al. Overcoming COVID-19 Investigators. Characteristics and Outcomes of US Children and Adolescents with Multisystem Inflammatory Syndrome in Children (MIS-C) Compared with Severe Acute COVID-19. *JAMA*. 2021 Mar 16;325(11):1074-1087. doi: 10.1001/jama.2021.2091.

NOTA: Los números con “f” y “t” hacen referencia a las páginas con figuras y tablas.

A

- Adenomiosis, 69
- Aislamiento social, 70
- Alopecia, 103-112
 - androgénica, 104-105
 - areata, 104, 106-107, 110
 - microagujas con terapia LED, 110
 - plasma rico en plaquetas, 110
 - variantes clínicas de, 106, 106t
 - de la barba, 106, 106t
 - de las uñas, 106, 106t
 - difusa / desconocida, 106, 106t
 - ofiásica, 106, 106t
 - inversa o de Sisaifo, 106, 106t
 - parcheada, 106, 106t
 - total, 106, 106t
 - universalis, 106, 106t
 - características clínicas, 105-106
 - alopecia androgénica, 107-108, 110
 - métodos diagnósticos, 108
 - pilotracción, 108
 - biopsia, 108
 - dermatoscopia, 108
 - papel de color contrastante, 108
 - alopecia areata, 106-107, 106t
 - métodos diagnósticos, 107
 - biopsia, 107
 - dermatoscopia, 107
 - prueba de tirón de cabello, 107
 - tricograma, 107
 - efluvio telógeno, 105-106
 - métodos diagnósticos, 106
 - epidemiología, 103
 - fisiopatología, 104
 - alopecia, androgénica, 104-105
 - areata, 104
 - efluvio telógeno, 104
 - citocinas proinflamatorias, 104
 - daño viral directo, 104
 - formación de microtrombos, 104

- pronóstico, 108
- tratamiento, 109
 - efluvio telógeno, 109
 - mesoterapia, 109
 - minerales, 109
 - minoxidil tópico, 109
 - otros suplementos, 109
 - plasma rico en plaquetas (PRP), 109
 - terapia QR678 Neo, 109
 - vitaminas, 109
- Alteraciones, hormonales, 69, 70*f*
 - inmunológicas, 31-43. *Véase también* Inmunidad
- Alteraciones menstruales, 69-75
 - a distintas causas, amenorrea secundaria, 70
 - en mujeres con el virus de inmunodeficiencia humana, 70
 - hepatopatías o estrés, 70
 - índice de masa corporal bajo, al uso de drogas ilícitas, 70
 - infección por hepatitis C asociada a la enfermedad vascular generalizada, 70
 - uso de medicamentos para enfermedades psiquiátricas, 70
 - ciclo menstrual femenino y, 69
 - alteraciones morfológicas en, 69
 - adenomiosis, 69
 - alteraciones hormonales, 69
 - coagulopatías, 69
 - hiperplasia endometrial o malignidad, 69
 - infecciones, 69
 - miomatosis uterina, 69
 - pólipos, 69
 - COVID-19 y su impacto en, 70
 - estudios realizados en torno a, 71*t*, 71
 - fertilidad y COVID-19, 73, 73*t*
 - y vacunación contra COVID-19, 74*t*
 - etiología de las, durante la pandemia, 69, 70*f*
 - alteraciones hormonales, 69, 70*f*
 - alteraciones morfológicas, 69, 70*f*
 - cambio de rutina, 69, 70*f*
 - cambios asociados a la pandemia, 69, 70*f*
 - cambios en el peso corporal, 69, 70*f*
 - causas FIGO, 69, 70*f*
 - coagulopatías, 69, 70*f*
 - depresión, 70
 - estrés, 70
 - labilidad emocional, 70
 - muerres cercanas, miedo a infectarse, 70

- problemas económicos inherentes, 70
 - salud mental, 69, 70f
 - secundario al aislamiento social, 70
 - soledad derivada de este, 70
- Angiogénicos, agentes, endoglina, 81
 - factor de crecimiento, endotelial vascular (VEGF), 81
 - placentario (PIGF), 81
- Anosmia, 36f
- Ansiedad, 4-5, 20, 35
- Anticuerpos monoclonales, 56
- Antinterferón alfa, 37
- Arizona CoVHORT, estudio de cohorte prospectivo, 71, 71 t
- Arteritis de Takayasu, 45-46
 - estudios de angiografías o angiorresonancia para, 46
- Atención clínica a distancia, 12
- Atención médica a distancia (teleconsulta), 27
- Autoanticuerpos antiproteínas nucleares en pacientes con COVID-19, generación de, 38
 - anti-Ro52, 38
 - anti-Ro60, 38
 - anti-Histona H2, 38
 - anti-ADN de doble cadena, 38
- Autocuidado, educación del paciente para su, y la participación de sus redes de apoyo, 25
 - el acompañamiento como promotor del, 25
- Autoinmunidad post-COVID-19, 38

B

- Bienestar, salud emocional y psicológica, 4-5

C

- Célula(s), asesinas naturales (NK), 91
 - beta, función de, en el islote pancreático, 90
 - dendríticas, convencionales, 33
 - plasmacitoides (pDCs), 33
 - gliales, 114
 - linfoides innatas, 32
 - memoria de larga vida *Stem Cell Memory*, 33
 - T CD8 citotóxicas, 40
 - T de memoria residentes de tejido, 33
- Ciclo menstrual femenino, 69. *Véase también* Alteraciones menstruales
 - alteraciones morfológicas en, 69
 - adenomiosis, 69
 - alteraciones hormonales, 69
 - coagulopatías, 69
 - COVID-19 y su impacto en, 70

- hiperplasia endometrial o malignidad, 69
- infecciones, 69
- miomatosis uterina, 69
- pólipos, 69
- elevación de FSH y LH al inicio de la fase folicular, 71
- estudio(s), de cohorte prospectivo llamado Arizona CoVHORT para, 71
 - de laboratorio para evaluar los niveles de hormonas sexuales, 71
 - realizados en torno a las alteraciones menstruales, 71 t
 - transversal y retrospectivo *de Li et al.*, del, 71
- situaciones de estrés psicológico aumenta la secreción suprarrenal de cortisol, 69
- Citocinas proinflamatorias, 104
- Citomegalovirus, virus del, 37, 57, 142
- Coagulopatías, 69
- Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), código de la, 3
- Complicaciones inflamatorias, autoinmunes y reumatológicas, 5
- Comportamiento sexual relacionado con COVID-19, 64
 - actividad virtual sexual, 64
 - consumo de pornografía, y actividades sexuales, 65
 - y riesgo sexual, 64
 - de alto riesgo, 65-66
 - desastres naturales y crisis causantes de, 64
 - disfunción y la actividad sexuales disminuidas en población de mayor edad, 65
 - efecto del encierro en la función eréctil primariamente, 66
 - estado psicológico, 64
 - interés de la pornografía durante el aislamiento de la pandemia, 65
 - miedo a contraer y/o transmitir COVID-19, 64
 - prácticas y frecuencia de las relaciones, 64
 - salud mental y bienestar, 66-67
 - satisfacción, 66
- Comunicación virtual, 27
- Conjuntivitis, 51
- Consenso Global sobre Responsabilidad Social de las Escuelas de Medicina (GCSA), 11
- COVID-19, comportamiento sexual relacionado con, 64
 - actividad virtual sexual, 64
 - consumo de pornografía, y actividades sexuales, 65
 - y riesgo sexual, 64
 - de alto riesgo, 65-66
 - desastres naturales y crisis causantes de, 64
 - disfunción y la actividad sexuales disminuidas en población de mayor edad, 65
 - efecto del encierro en la función eréctil primariamente, 66
 - estado psicológico, 64
 - interés de la pornografía durante el aislamiento de la pandemia, 65
 - miedo a contraer y/o transmitir COVID-19, 64
 - prácticas y frecuencia de las relaciones, 64

- salud mental y bienestar, 66-67
- satisfacción, 66
- enfermos y muertos por, 19
- estudios realizados entorno, a las alteraciones menstruales, 71*t*
 - y vacunación contra, 74*t*
 - a fertilidad y, 73*t*
- factores angiogénicos en, 82
- fertilidad y, estudios realizados entorno a, 73*t*
- fisiopatología de la asociación diabetes y, 91
- hipertensión inducida por, 80
- manejo de la diabetes en el contexto del, 95
- manifestaciones reumáticas asociadas al, 46
- neuropatía del paciente crítico con, 99-100
- prevención y el manejo del, en personas que viven con VIH, 56
- propagación del, como emergencia de problemas globales, 15
- rabdomiólisis y, 122-123
- severidad y desenlaces de pacientes con diabetes y, 91-92
- síndrome de, Kawasaki-like y, 50-51
 - Susac y, 51
- uso de vacunas contra, asociado a enfermedades autoinmunes, 40
 - enfermedades reumáticas, 40
 - síndrome de Guillain-Barre, 40
 - trombocitopenia trombótica inmunitaria, 40
- vacunas contra, autorización del uso de las primeras, diciembre de 2020, 73
 - y su impacto en el ciclo menstrual, 73
- COVID-19 prolongado, 135-138
 - diagnóstico, 137
 - epidemiología, 135-136
 - manifestaciones clínicas, 136-137
 - prevalencia del, en niños y adolescentes, 135
- COVID-19 y embarazo, 77-85
 - desenlaces perinatales, 82-83
 - efectos sistémicos importantes, enfermedad renal, 79
 - falla hepática, 79
 - hipertensión arterial sistémica, 79
 - trombocitopenia, 79
 - factores angiogénicos en, 82
 - factores antiangiogénicos, 81-82
 - agentes angiogénicos, endoglina, 81
 - factor de crecimiento, endotelial vascular (VEGF), 81
 - placentario (PlGF), 81
 - asociados al desarrollo de preeclampsia, 82
 - isoforma soluble de la endoglina (sEng), 82
 - receptor de tirosina cinasa similar a fms soluble (sFlt-1), 82

- eventos asociados a la irrigación placentaria, angiogénesis, 81
 - pseudovasculogénesis, 81
 - vasculogénesis, 81
- fisiopatología de la infección por SARS-COV-2, 78-79
- fisiopatología de la preeclampsia, 80.81
 - angiotensina II, 81
 - antígeno de factor Von Willebrand, 81
 - epinefrina, 81
 - factor de crecimiento derivado de plaquetas, 81
 - necrosis tumoral alfa, 81
 - tejido soluble, 81
 - fibronectina celular, 81
 - hipoxia placentaria, 81
 - interleucina-6, 81
 - selectina E soluble, 81
- hipertensión inducida por, 80-81
- infección por SARS-COV-2 y síndrome similar a la preeclampsia, 79
- lesión renal y, 79-80
- vacunación y COVID-19, 83-84
- CPK, nivel de, clasificación de la rabdomiólisis basada en, 120t

D

- Daño viral directo, 104
- Darunavir con cobicistat, uso de, en infecciones por VIH, 93
- Depresión, 19, 21, 35
- Desordenes cognitivos, 35
- Diabetes, 89-96
 - cetoacidosis diabética principal causa de mortalidad en niños con, 96
 - de novo y COVID-19, 94-95
 - diagnóstico de, 90
 - hemoglobina glucosilada para identificación de hiperglucemia por estrés, 91
 - fisiopatología de la asociación, y COVID-19, 91
 - función de la hiperglucemia en, citocinas, 90
 - función del complemento, 90
 - por estrés, 90
 - respuestas de linfocitos T, 90
 - respuestas de los neutrófilos y macrófagos, 90
 - hipoglucemia e incremento de mortalidad, 90
 - infecciones en, alteraciones en la inmunidad innata y humoral, 90
 - en piel y tejidos blandos, 90
 - genitourinarios, 90
 - respiratorios, 90
 - manejo de la, en el contexto del COVID-19, 95
 - mellitus, diagnóstico y clasificación actual de la, 89-90

- monogénicas, 89
- por fármacos, 89
- por pancreatectomía, 89
- tipo 1 asociada a destrucción autoinmune de las células beta, tipo 2, 89
- mortalidad por elevación de la glucosa, 90
- tipo 1 en poblaciones pediátricas, incremento de, 95
 - en caso de detección de la hiperglucemia, 95
 - mortalidad, causada por cetoacidosis diabética, 95
- tratamiento, 93-94
 - glucocorticoides, 93-94
 - dexametasona, 93
 - y COVID-19, severidad y desenlaces de pacientes con, 91-92
- Diabetes insípida, 127-129
 - causas principales del síndrome poliúrico-polidipsico, 127
 - central, 127
 - hipotalámica, 127
 - neurogénica, 127
 - osmolaridad urinaria, 127
 - y síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética (SIADH), 129
 - causa de, enfermedades pulmonares, 129
 - neumonía bacteriana y viral, 129
 - neumotórax, 129
 - ventilación asistida con presión positiva y atelectasias, 129
 - mecanismo fisiopatológico del, en la infección por SARS-CoV-2, 129, 130f
 - secundario a COVID-19, manifestaciones clínicas y el diagnóstico del, 129
- Diabetes mellitus, diagnóstico y clasificación actual de la, 89-90
- Disautonomías asociadas, 100
- Disfunción del eje renina angiotensina-aldosterona, 79
- Disgeusia, 113-118
- Disnea, 4-6, 49, 136, 139, 134
- Distanciamiento social impuesto, 18
- Docente, formación y capacitación, en plataformas tecnológicas, 10
- Dopamina, 144, 144f

E

- Educadores, autoevaluación de los, sobre habilidades digitales, 10
- Efluvio telógeno, 104, 109-110
 - citocinas proinflamatorias, 104
 - daño viral directo, 104
 - formación de microtrombos, 104
 - mesoterapia, 109
 - minerales, 109
 - minoxidil tópico, 109
 - otros suplementos, 109

- plasma rico en plaquetas (PRP), 109
- terapia QR678 Neo, 109
- vitaminas, 110
- El acompañante del paciente, 23-27
 - acompañamiento personal y virtual, 27
 - atención médica a distancia (teleconsulta), 27
 - como intermediario entre médico y paciente, 27
 - como cuidador(es), 26-27
 - han sufrido también, 27
 - agotamiento, 27
 - aislamiento profesional, 27
 - baja autoestima, 27
 - despersonalización, 27
 - falta de motivación para el trabajo, 27
 - insensibilidad, 27
 - irritabilidad,
 - pérdida de energía, 27
 - resentimiento hacia la persona a la que cuidan, 27
 - sentimiento de falta de realización personal, 27
 - síndromes como desgaste (burned-out) , 27
 - primario o principal a quien atiende necesidades físicas y emocionales de un enfermo, 26
 - secundarios quienes carecen de un vínculo afectivo o familiar con el enfermo, 26-27
 - y COVID, 23-24
 - actualización de reglamentos, 23
 - enfermos aislados de sus familiares quienes no tenían permitido visitarlos, 23
 - pacientes con demencia, reclusos en centros de estancia prolongada, 24
 - satianización del acompañamiento, 23
 - como consejería, 25
 - como estrategia, 24-25
 - brindar compañía, 24
 - compartir el pan, según la etimología latina, 24
 - ofrecer apoyo o interlocución, 24
 - ser compañero, 24
 - como promotor del autocuidado, 25
 - y post-COVID, 25-26
 - educación del paciente para su autocuidado, 25
 - incertidumbre en, 25
- El Mundo postpandemia: alcances y limitaciones, 20
- El virus que transformó al mundo: un ensayo sobre rupturas, continuidades y cambios sociales, 15-22
 - aislados pero relacionados: nuevas modalidades de comunicación social, 18-20
 - distanciamiento social impuesto, 18
 - enfermos y muertos por COVID-19, 19

- inició con posibilidad de la vacunación, año 2021, 19
- violencia intrafamiliar hacia las mujeres y los niños, 19
- el vínculo estado-sociedad, 16-18
 - recabación de datos de la vida privada por el Estado, 17
 - uso de la tecnología y sistema de citas y certificados de vacunación, 17
- la pandemia, ¿un punto de inflexión en la historia? 15-16
 - desigualdades en varios niveles, 16
 - lenguaje informático de las computadoras y el inglés, 16
 - modelos de crecimiento, 15
 - consumo, 15
 - distribución del dinero, 15
 - empleo, 15
 - fuerzas del mercado, 15
 - propagación del COVID-19 como emergencia de problemas globales, 15
- Enfermedad(es), cardiovascular, 6, 35
 - de Kawasaki, 38, 45-47, 140
 - hepática crónica, 6, 57
 - inflamatoria febril, 140
 - por coronavirus-19 (COVID- 19), 46
 - pulmonar obstructiva crónica, 6, 58
 - refractaria, 145
 - renal, 79
 - vascular cerebral, 123
- Enfermedades autoinmunes, 31, 38, 40-41
 - desarrolladas por la infección por SARSCoV-2, 38
 - enfermedad de Kawasaki, 38
 - enfermedades reumáticas, 40
 - lupus eritematoso sistémico, 36f, 38
 - síndrome antifosfolípidos, 38
 - síndrome de Guillain-Barre, 36f, 38, 40
 - trombocitopenia trombótica inmunitaria inducida por vacunas, 40
 - vasculitis, 38
- “Enjambre de abejas”, 107
- Enzima convertidora de angiotensina transmembrana 2 (ACE2), 46, 72, 80
- Epidemiología, 3-7
 - características por aparato/sistema, 3-5
 - factores de riesgo para padecer síndrome post-COVID-19, 5-7
 - ansiedad, 6
 - características sociodemográficas y estilos de vida asociadas con la presencia de post-COVID-19, 6
 - depresión, 6
 - evolución de los síntomas, 6
 - asma previa, 6
 - edad avanzada, 6

- hospitalización durante COVID-19, 6
 - sexo, 6
- fibromialgia, 6
- hospitalización prolongada durante la enfermedad, 6
- presencia previa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 6
- sexo femenino, 6
- tabaquismo, 6
- frecuencia de las afecciones post-COVID-19, 5
 - proporción de sobrevivientes con al menos uno de los grupos de síntomas, 6f
- Epinefrina, 144, 144f
- Eritema eosinofílico, 49
- Esclerosis sistémica, 49

F

- Factor(es), angiogénicos en Covid-19, 82
 - antiangiogénicos, 81
 - crecimiento(s), endotelial vascular (VEGF), 81
 - placentario (PIGF), 81
 - necrosis tumoral alfa, 81
 - transcripción TCF-1, 36
- Falla hepática, 79
- Fatiga, 4-5, 26, 35, 71
- Fertilidad y COVID-19, estudios realizados entorno a, 73f
- Fibra pequeña, neuropatía de, 97f, 98
- Fisiopatología, de la asociación diabetes y COVID-19, 91
 - de la infección por SARS-CoV-2, 94

G

- Glándulas endocrinas, afectación de, asociadas a la infección por SARS-CoV-2, 128
- Granulomatosis eosinofílica, con granulomatosis y COVID-19, 49
 - con poliangeítis (EGPA), 49
- Guillain-Barré, síndrome de, 38, 40, 98-99

H

- Hematuria, 49
- Hidroxicloroquina, 52
- Hiperglucemia, manejo médico como factor para la, 92-94
- Hipernatremia, desmopresina en, 128
- Hiperplasia endometrial o malignidad, 69
- Hiperpolimenorrea, 70
- Hipertensión arterial sistémica, 79
- Hipertensión inducida por COVID-19, 80
- Hiponatremia causada por vacuna contra SARS-CoV-2, 130
- Hipotiroidismo, 6, 123

- Histocompatibilidad, complejo mayor de, 37
- Hormona, antidiurética, síndrome de secreción inapropiada de, 129
 - causa de, atelectasias, 129
 - enfermedades pulmonares, 129
 - neumonía bacteriana y viral, 129
 - neumotórax, 129
 - ventilación asistida con presión positiva, 129
- androgénicas, 105
- antimülleriana (HAM), 73
- liberadora de gonadotropina (GnRH), 70

I

- Impacto en la salud sexual, 63-67. *Véase también* Comportamiento sexual
- Incertidumbre, nivel de, en las secuelas post-COVID, 26
- Infección(es), de Chikungunya, 142
 - e hiperglucemias, 90-91
 - por SARS-CoV-2, 33, 38, 79, 129
 - mecanismo fisiopatológico del SIADH en, 129, 130f
 - y síndrome similar a la preeclampsia, 79
- Inmunidad contra SARS-COV-2 en individuos vacunados, 39
 - autoinmunidad producida por vacunas, 40-41
 - combinación de vacunas, 39-40
 - protección frente a diferentes variantes, 40
- Inmunidad, innata post-COVID-19, 32
 - post-COVID-19 en individuos infectados, 32
- Insomnio, 35, 71, 136
- Interferón(es), alfa, 37
 - gamma (INFg) en las células asesinas naturales, 91
 - tipo I, niveles altos de, en síntomas leves o moderados de COVID-19, 32

K

- Kawasaki, enfermedad de, 38
- Kawasaki-Like y COVID-19, síndrome de, 50-51

L

- La educación médica, 9-13
 - aportaciones de escuelas y facultades, 11
 - apoyos pedagógicos y tecnológicos innovadores para los alumnos, 10
 - equipo adecuado para médicos internos y pasantes, 11
 - formación y capacitación docente para enseñar en estas plataformas, 10
 - “Aulas virtuales”, 10
 - “Clases en vivo”, 10
 - “El ABC de la enseñanza a distancia”, 10
 - “Estrategias didácticas en ciencias de la salud”, 10

- “Introducción a la docencia en línea”, 10
- “Planeación didáctica en Moodle y Classroom”, 10
- programa de residencia afectado por pandemia, 12
- Labilidad emocional, 70
- Labios rojos con fisuras, 51
- Lengua en fresa, 51
- Lesión renal, aguda, causas de la, inducida por SARS-CoV-2, 48 y COVID-19, 79
- Leucocitoclástica, vasculitis, 50
- Lopinavir con ritonavir, uso de, en infecciones por VIH, 93
- Lupus eritematoso sistémico, 38, 49, 142
 - liberación del factor de coagulación de, 38

M

- Mesoterapia, 109
- Microtrombos, formación de, 104
- Miller-Fisher, síndrome de, 98
- Milrinona, 144, 144t
- Minerales, 109
- Minoxidil tópico, 109
- Miomatosis uterina, 69
- Modelos de crecimiento, 15
 - consumo, 15
 - distribución del dinero, 15
 - empleo, 15
 - fuerzas del mercado, 15
- Muertes cercanas, miedo a infectarse, 70

N

- Neumonía, 47, 49
 - intersticial no específica, 47
 - por COVID-19, 49
- Neuropatía, 97-101
 - de fibra pequeña, 97t, 98
 - del paciente crítico con COVID-19, 97t, 99-100
 - disautonomicas, 97t, 100
 - periférica, 49
 - post-COVID-19, 97t, 98
 - polineuropatía sensitivo-motora axonal post-COVID-19, 97t, 99
 - síndrome de Guillain-Barre, 97t, 98-99
 - variantes cónicas de, 98
 - parálisis facial bilateral con parestesias, 98
 - sensitivomotora, 98
 - síndrome de Miller-Fisher, 98

tratamiento y pronóstico, 100
 Neurotoxinas en la espiga del SARS-CoV-2, 141-142
 Nicturia, 128
 Norepinefrina, 144, 144t
 Novo y COVID-19, diabetes de, 94-95
 Nucleocapside (N), 78

O

Obesidad, 6, 140
 Oligomenorrea, 70, 71t, 72
 Organización Mundial de la Salud, definición de acontecimiento adverso postvacunal de la, 40
 Osmolaridad urinaria, 127-129
 Óxido nítrico (NO), 46-47

P

PASC, 35. *Véase también* Síndrome post-COVID-19
 células T CD8 de sujetos con, presentan menor respuesta a la estimulación *in vitro*, 36
 Pediatría, síndrome multisistémico inflamatorio post-COVID en, 139-150
 clasificación, 144
 cálculo de puntuación VIS.52, 144, 144t
 complicaciones, 147
 cuadro clínico, 143-144
 definición, 142-143
 epidemiología, 139
 factores de riesgo, 139
 pronóstico, 146-147
 seguimiento, 147
 síndrome inflamatorio multisistémico, 139-142
 epidemiología, 140
 fisiopatología, 140-142
 MIS-C: las hipótesis de su origen, 141-142
 el SAg del SARS-CoV-2, 141
 exposición crónica al *motif* tipo SAg y permeabilidad intestinal, 142
 infección viral y autoinmunidad, 142
 neurotoxinas en la espiga del SARS-CoV-2, 141-142
 reconocimiento viral, 140
 respuesta inmunitaria, 141
 tratamiento, 144-146
 Pérdida de memoria, 35
 Perinatales, desenlaces, 82-83
 infección por SARS-CoV-2, 82
 y transmisión, intrauterina, 83
 intraparto, 83
 postparto, 83

- vertical, 83
- Permeabilidad intestinal, Exposición crónica al *motif* tipo SAg y, 142-143
- Plasma rico en plaquetas (PRP), 109
- Polidipsia, de gravedad variable, 128
 - primaria, 127-128
- Polineuropatía sensitivo-motora axonal post-COVID-19, 97t, 99
- Pólipos nasales, 49, 69
- Poliuria, 128
- post-COVID-19, alopecia en, 105
 - efectos adversos, 35-39
 - autoinmunidad, 38
 - secuelas y su relación con la respuesta inmune, 35
 - ansiedad, 35
 - depresión, 35
 - desordenes cognitivos, 35
 - insomnio y fatiga, 35
 - mecanismos inmunitarios, 36, 36f
 - perdida de memoria, 35
 - factores de riesgo para padecer síndrome, 5-7
 - ansiedad, 6
 - características sociodemográficas y estilos de vida asociadas con la presencia de post-COVID-19, 6
 - depresión, 6
 - evolución de los síntomas, 6
 - asma previa, 6
 - edad avanzada, 6
 - hospitalización durante COVID-19, 6
 - sexo, 6
 - fibromialgia, 6
 - hospitalización prolongada durante la enfermedad, 6
 - presencia previa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 6
 - sexo femenino, 6
 - tabaquismo, 6
 - panorama de la respuesta inmune, 41, 42f
 - polineuropatía sensitivo-motora axonal, 99
 - rabdomiólisis, 123-124
 - síndrome. Véase también Síndrome post-COVID-19
 - factores de riesgo para padecer, 5
 - tratamiento para la alopecia en, 109
- Preeclampsia, fisiopatología de la, 81
 - patología asociada al embarazo por hipertensión arterial sistémica, 79
- Profesionales del presente y futuro, 12
- Proteína(s), cerebelina-2, 38

- de Tamm-Horsfall, 120
- heme, 120
- MAGUK (Membrane-Associated Guanylate Kinases), 114
- spike*, 116
- zolinina-1 (ZO-1), 114
- Proteinuria, 45, 48, 79-80
- Prurito, 40, 110
- Púrpura de Henoch-Schlein, 51

R

- Rabdomiólisis, 119-125
 - características clínicas y fisiopatología, 119-121
 - clasificación de la, basada en el nivel de CPK, 120, 120f
 - cuadro clínico y diagnóstico, 121-122
 - post-COVID-19, 123-124
 - prevención y tratamiento de la, 124
 - y COVID-19, 122-123
- rACE2 (receptor para la enzima convertidora de angiotensina), 72
- Receptor, de la enzima convertidora de angiotensina (rACE2) en COVID-19, 72
 - expresión de, en la fase secretora del ciclo menstrual, 72
 - ECA, papel de, en el control del eje renina-angiotensina- aldosterona, 78
- Remdesivir, 58
 - uso de, en infecciones por VIH, 93
- Respuesta inmune, innata antiviral, por la expresión de interferones tipo I, 34f
 - post-COVID-19, panorama de la, 41, 42f
- Riesgo de contagio, 23
- Rinitis alérgica, 49

S

- Salud mental, 25
- SARS-CoV-2, causas de la lesión renal aguda inducida por, 48
 - enfermedad causada por el, 3
 - moderada en personas jóvenes, 3
 - severa en individuos mayores, 3
 - infección por, 3, 23-24, 32-41, 146f
 - activación de células de inmunidad innata, 6
 - atelectasias, 129
 - falta de células B y T vírgenes, 6
 - lesión en tejidos y órganos en, 6
 - sobreexposición de moléculas de interferón, 6
 - ventilación asistida con presión positiva, 129
 - virus de, protectora o patológica, respuesta inmune en contra del, 34, 34f
- Satisfacción sexual, falta de, después del distanciamiento físico, 66

- Secuelas post-COVID-19, mecanismos inmunitarios de las, 36f
 - autoinmidades severas que requieren intervención terapéutica
- (Lupus o Guillain-Barré), 36f
 - combinación de inflamación, autoantígenos y homología antigénica, 36f
 - homología en determinantes antigénicos, 36f
 - leves como la anosmia, 36f
- Serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), 72
- Severidad y desenlaces de pacientes con diabetes y COVID-19, 91-92
- Sexual, comportamiento, relacionados con COVID-19, 64
 - actividad virtual sexual, 64
 - consumo de pornografía, 64
 - cambio en el estado psicológico y, 64
 - papel del estado psicológico en la disminución en la actividad sexual, 64
 - prácticas y frecuencia de las relaciones, 64
 - riesgo sexual, 64
- SIADH, 128-129
 - casos de, en el contexto de la infección por SARS-CoV-2, 129
 - causa de, enfermedades pulmonares, atelectasias, 129
 - neumonía bacteriana y viral, 129
 - neumotórax, 129
 - ventilación asistida con presión positiva, 129
 - diagnóstico de, 130
 - mecanismo fisiopatológico del, en la infección por SARS-CoV-2, 129, 130f
 - secundario a COVID-19, manifestaciones clínicas y el diagnóstico del, 129
- Síndrome(s), antifosfolípidos, 38, 49
 - Guillain-Barre, 38, 40, 98
 - inflamatorio multisistémico, asociado con COVID (MIS-C, por sus siglas en ingles), 140
 - en niños (MIS-C), 46
 - post-COVID (SPC), 55
 - premenstrual, 71 t, 72, 74
 - respiratorio agudo grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2), 72
 - secreción inapropiada de hormona antidiurética. *Véase también* SIADH
 - shock* tóxico, 140
 - Susac y COVID-19, 51
- Síndrome multisistémico inflamatorio post-COVID en pediatría, 139-150
 - cálculo de puntuación VIS.52, 144, 144t
 - clasificación, 144
 - complicaciones, 147
 - cuadro clínico, 143-144
 - definición, 142-143
 - epidemiología, 139
 - factores de riesgo, 139
 - pronóstico, 146-147
 - seguimiento, 147

- síndrome inflamatorio multisistémico, 139-142
 - epidemiología, 140
 - fisiopatología, 140-142
 - MIS-C: las hipótesis de su origen, 141-142
 - el SAg del SARS-CoV-2, 141
 - exposición crónica al *motif* tipo SAg y permeabilidad intestinal, 142
 - infección viral y autoinmunidad, 142
 - neurotoxinas en la espiga del SARS-CoV-2, 141-142
 - reconocimiento viral, 140
 - respuesta inmunitaria, 141
 - tratamiento, 144-146
- Síndrome post-COVID-19, 6
 - enfermedades o condiciones por, 6
 - diabetes, 6
 - enfermedad cardiovascular, 6
 - enfermedad renal crónica, 6
 - receptores de órganos, 6
 - tumores malignos, 6
 - estilos de vida asociadas a la presencia de, 6
 - factores de riesgo asociados al desarrollo de, 6
 - ansiedad, 6
 - depresión, 6
 - edad avanzada, 6
 - fibromialgia, 6
 - hospitalización prolongada durante la enfermedad, 6
 - presencia previa de enfermedad pulmonar obstructiva crónica, 6
 - sexo femenino, 6
 - tabaquismo, 6
 - frecuencia de las afecciones, 5
 - proporción global de individuos con al menos uno de los tres grupos de síntomas del, 5, 6t
 - fatiga persistente con dolor del cuerpo, 5, 6t
 - problemas cognitivos o problemas respiratorios, 5, 6t
- Síndrome post-COVID-19 o PASC, fenómeno conocido como, 35
- Sistema endocrino, 4
 - debut o descontrol de diabetes mellitus, 4
 - pacientes con desmineralización ósea, 4
 - tiroiditis subaguda, 4
- Sistema hipotálamo-hipofisario, 128
- Sistema nervioso central, alteraciones del, por COVID-19, 4
 - anosmia, 4
 - cefalea durante la hospitalización, 4
 - vértigo, 4
- Soledad durante la pandemia, 70
- SPC. Véase síndrome post-COVID-19

Susac y COVID-19, síndrome de, 51

T

Tabaquismo inmunitaria inducida por vacunas, 40-41

U

Uveítis, 51

V

VAA (glomerulonefritis pauciinmune), 64

diagnóstico de exacerbación de las, 48

pacientes con, y altos niveles de NET circulantes, 48

Vacuna(s), autoinmunidad producida por, 40-41

combinación de, 39-40

contra COVID-19, 40

enfermedades autoinmunes, 40-41

enfermedades reumáticas, 41

artritis reumatoide, 41

con menos frecuencia, lupus eritematoso sistémico, 41

polimialgia reumática, 41

síndrome de Guillain-Barre, 40-41

trombocitopenia trombótica inmunitaria, 40-41

estudios realizados en torno a las alteraciones menstruales y, 74f

y su impacto en el ciclo menstrual, 73-74

contra el virus de papiloma humano, 73

de RNA o vectores adenovirales, control de la pandemia de SARS-CoV-2 mediante, 31

en vectores adenovirales o ARN mensajero, 39

inmunidad debida a, 39

mRNA-1273 de Moderna, 130

proceso de aplicación de las, en manos del Estado, 17

Vacunación, año 2021, inició con posibilidad de, 19

Variante ómicron, 56

Vasculitis Asociadas a los Anticuerpos Anticitoplasma del Neutrófilo (VAA), 45-46

Vasculitis, 45-53

asociadas, a ANCA en México, 49

a ANCA y COVID-19, 47-49

afectación pulmonar primaria por hemorragia alveolar, 47

causas de la lesión renal aguda inducida por SARS-CoV-2, 48

diagnóstico de exacerbación, 48

a COVID-19, 46-47

clasificación de las, de acuerdo con la Conferencia Internacional de Chapel Hill, 45

coronaria, 49

diagnóstico y tratamiento de, y COVID-19, 51-52

estudios de imagen en la búsqueda de afección intersticial pulmonar, 52

- granulomatosis eosinofílica con granulomatosis y COVID-19, 49
- IgA y COVID-19, 51
- leucocitoclástica y COVID-19, 50
- manifestaciones de lesiones cutáneas (púrpura palpable) en, 51
- pediátricas no asociadas con COVID-19, 51
- por hipersensibilidad (leucocitoclástica), 47
- síndrome, de Kawasaki-Like y COVID-19, 50-51
 - de Susac y COVID-19, 51
- sistémicas: aspectos generales, 45
- tratamiento, 52
 - esteroides, 46
 - terapia inmunosupresora y biológica, 46
 - y COVID-19, diagnóstico y tratamiento de, 51-52
- Vasopresina, 144, 144t
- Velocidad del contagio, 19
- VIH, *Véase también* Virus de Inmunodeficiencia Humana
- Violencia intrafamiliar hacia las mujeres y los niños, 19
- Virus de Epstein-Barr, 57
- Virus de Inmunodeficiencia Humana, 55-60. *Véase también* VIH
 - causas del SPC y sus factores de riesgo, 57
 - fibrosis pulmonar, 57
 - infección persistente por SARS-CoV-2 o la reactivación de patógenos latentes, citomegalovirus, 57
 - virus de Epstein-Barr, 57
 - insuficiencia renal o hepática crónicas, 57
 - pacientes con, inmunosupresión por, 57
 - y prioridad en la vacunación, 58
 - prevención y manejo del COVID-19 en personas que viven con, 56
 - anticuerpos monoclonales en, 56-57
 - tratamiento antirretroviral, 57
 - vacunas contra COVID-19 seguras y efectivas en pacientes con, 58
 - SPC asociado con la infección con, 58

W

Wegener, granulomatosis de, 45

Halabe • Robledo • Fajardo

Síndrome post-COVID-19

Certezas e interrogantes

VOLUMEN 2

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, dando continuidad a su obra anterior, realizaron este nuevo texto sobre 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 nuevo volumen incluyen, entre otras, las alteraciones inflamatorias e inmunológicas, las manifestaciones sobre la salud sexual y reproductiva y el impacto sanitario y social.

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: 978-607-8546-86-2



EDITORIAL MEDICA
panamericana