

COVID19 NO ES UNA INFECCION RESPIRATORIA MÁS...

OSVALDO F. TEGLIA**

*Cátedra de Enfermedades Infecciosas,
Facultad de Ciencias Biomédicas, Universidad Austral*

Según Jorge Luis Borges, Macedonio Fernández*
no le daba el menor valor a sus escritos;
solía olvidarlos en cajones y armarios,
y al mudarse de alojamiento mucho se perdía.
Una vez se lo reprochó, y aquél le dijo:
“suponer que podemos perder algo es una soberbia,
ya que la mente humana es tan pobre
que está condenada a encontrar,
perder o redescubrir siempre las mismas cosas”.
“Con los años he llegado a aceptar esa verdad”, afirmó Borges.

Los cuatro coronavirus humanos denominados 229E, OC43, NL63 y HKU1, ancestros endémicos del SARS CoV 2 y responsables mundialmente de buena parte de las infecciones del tracto respiratorio superior como resfriado común, laringitis, faringitis, y otitis, parecen prosternarse ante la multifacética enfermedad que representa COVID 19.

El adagio médico: “*El resfriado se cura en 7 días con antibióticos y en una semana sin ellos*”, resulta altamente falaz en tiempos del SARS CoV 2, que al poseer un obstinado interés en comportarse de manera distinta a otras virosis de la vía aérea alta, desvanece y transforma en ficción la afirmación del párrafo anterior sobre el carácter benevolente de las virosis respiratorias. La enfermedad que produce, si bien puede comenzar como un resfriado común, jamás debería confundirse con aquél. Cuanto más y más se prolonga la pandemia, más conocemos de un interés obstinado del SARS CoV 2 a comportarse de

modo distinto que sus “hermanos mayores”, pudiendo ocasionar compromiso sistémico y formas prolongadas de enfermedad.

Si bien la gran mayoría de las personas que presentan COVID padecen formas asintomáticas o leves, hoy es reconocido como un síndrome de enfermedad multiorgánica con un amplio abanico de manifestaciones más allá de la etapa aguda inicial respiratoria. Pueden además presentarse secuelas en varios órganos/sistemas, condición que está reconociéndose en la literatura científica como “COVID prolongado” o “síndrome post COVID”.¹

El compromiso más allá de lo respiratorio

Si bien el compromiso intersticial y la enfermedad vascular pulmonar constituyen las dos complicaciones respiratorias más importantes asociadas al SARS CoV 2, y son la causa más frecuente de ingreso a las unidades de cuidados intensivos, no son las únicas.²

* 1874-1953: es considerado por muchos críticos el maestro intelectual de Borges

** Correo electrónico: ofteglia@gmail.com

El compromiso cardiovascular, por ejemplo, no solo se puede presentar durante y posteriormente al COVID agudo, sino que además, y de existir previamente a la infección viral como enfermedad de base del paciente, condiciona su pronóstico. Al parecer la presencia de daño miocárdico previo en COVID-19 se relacionó con una mayor mortalidad y su ausencia condujo a un mejor pronóstico.³

Las alteraciones cardíacas persistentes al parecer predicen formas prolongadas de COVID-19. Un estudio encontró que a los seis meses de haber atravesado la fase aguda, uno de cada cinco pacientes con síntomas persistentes y niveles normales de biomarcadores cardíacos (sin miocarditis) presenta alteraciones cardíacas identificables en imágenes de resonancia magnética, y reducción en la fracción de eyección ventricular izquierda. Dichos hallazgos dinamitan los atisbos del COVID como una enfermedad respiratoria más y auguran la calidad de vida a largo tiempo.

La lesión miocárdica ha precedido mortalidad hospitalaria en torno al COVID-19 grave. En un estudio de 671 pacientes internados con esa condición, se observó lesión miocárdica en el 76% de los pacientes que fallecieron, frente al 10% de los sobrevivientes.⁴ Otro estudio retrospectivo sobre 416 pacientes hospitalizados con COVID-19 comunicó que aquellos que tenían una lesión miocárdica subyacente tuvieron una tasa de mortalidad mucho más alta (51%) que los pacientes sin lesión cardíaca (5%).⁵

La coagulopatía asociada al SARS CoV 2 consiste en una enfermedad hiperinflamatoria con un estado de hipercoagulación, inexorablemente ligada a la ocurrencia de tromboembolismo venoso y arterial durante la etapa aguda de la enfermedad.⁶ Las tasas de trombosis pueden ser desproporcionadamente altas durante la fase aguda: de un 20 a un 30%; particularmente ligadas a la duración y severidad de la enfermedad y a la presencia de dímero D >1 mcg/mL.

La presencia de dímero D elevado ha sido asociada con mal pronóstico en varios estudios. Un estudio chino encontró un dímero D elevado en el 46% de los pacientes COVID internados, subiendo la prevalencia al 60% en aquellos con enfermedad grave y hasta al 70% en un grupo compuesto por los que requirieron terapia intensiva, ventilación mecánica o fallecieron.⁷

Existen aún interrogantes sobre un eventual mayor riesgo de trombosis y embolia pulmonar luego de la etapa aguda del COVID-19, y sobre una eventual ne-

cesidad de continuidad de anticoagulación en aquellos pacientes que no sufrieron eventos tromboembólicos en el transcurso de su enfermedad.

Un estudio llevado a cabo en el Reino Unido en más de un millón de personas con infección por SARS-CoV 2 confirmada por laboratorio desde el inicio de la pandemia hasta mediados de 2021, y comparado con un grupo similar (emparejado por edad, sexo y lugar de residencia) de más de cuatro millones de personas que no habían padecido COVID, reveló 30 días después de la infección por SARS CoV 2 aumentos de cinco veces en el riesgo de trombosis venosa profunda, de 33 veces en el riesgo de enfermedad pulmonar y casi el doble en riesgo de sangrado.⁸

La relación entre diabetes y COVID 19 se ubica más allá de la infección aguda, desde que pacientes sin los tradicionales factores de riesgo de diabetes tipo 2 pueden desarrollar diabetes post COVID y enfermos con diabetes mellitus preexistente pueden descontrollar su enfermedad de base luego de la resolución de los síntomas agudos de COVID-19.⁹

Los intrínquilos de esta vinculación parecen ser explicados con algún nivel de evidencia ya que el receptor ACE2 y la enzima transmembrana serino-proteasa (TMPRSS2), involucrados en la entrada del SARS-CoV 2 a las células, se expresan también en las células pancreáticas.¹ De esta forma el déficit en la producción de insulina probablemente esté mediado por factores como la infección directa y la inflamación a nivel del tejido pancreático.

La diabetes conlleva más posibilidades de desarrollar COVID severo, con mayores chances de complicaciones y casos fatales. Un estudio argentino de corte transversal parece revelarlo puesto que la mortalidad general que encontró en el período agudo del COVID en diabéticos fue del 15,2% y fue aún mayor en los que tenían diabetes y estaban internados (25,4%); contrastante y ostensiblemente superior comparado con la mortalidad que los autores hallaron entre no diabéticos (6,0%; $p < 0,001$).¹⁰

La lesión renal aguda (IRA), una condición común en la sepsis, es además una complicación frecuente de la infección por SARS-CoV 2. A menudo se ha correlacionado con la gravedad de la enfermedad, ingreso a terapia intensiva y mortalidad. Los mecanismos del daño renal si bien no son del todo conocidos, podrían involucrar tropismo de SARS-CoV 2 para el riñón a través de la enzima convertidora de angioten-

sina 2 (ACE 2), inflamación sistémica y trombosis microvascular.¹¹

Un estudio realizado en un hospital de tercer nivel en la ciudad de Buenos Aires que incluyó 162 pacientes con diagnóstico de COVID-19 admitidos en una unidad de cuidados intensivos encontró una incidencia de IRA del 43,2% (n= 70), reportándose una mortalidad intrahospitalaria superior en el grupo con IRA (58,6%).

El antecedente de hipertensión e insuficiencia cardíaca, la edad y el requerimiento de ventilación mecánica invasiva (VMI) fueron identificados por estos autores como factores de riesgo para IRA.¹¹

COVID prolongado

Muchas personas que padecieron COVID-19 mejoran en semanas después de la primera infección, pero no son pocas aquellas que continúan experimentando síntomas, manifestaciones más allá de ese tiempo a nivel pulmonar, cardiovascular, hematológico, neuropsiquiátrico, metabólico (diabetes), renal y dermatológico, etc., cuando el virus ya no es encontrado en la vías respiratorias. Las mismas pueden durar meses, incluso puede haber síntomas nuevos o recurrentes posteriormente a la infección aguda, aunque ésta haya sido una forma leve.

Esta condición, sobre la cual la medicina aún está aprendiendo, es conocida en la literatura por varias denominaciones, tales como: COVID prolongado, COVID-19 postagudo, post COVID, efectos a largo plazo de COVID, síndrome de COVID post-agudo, COVID crónico, COVID de larga distancia.¹ En general es definida como la presencia de síntomas persistentes y/o complicaciones tardías o a largo plazo más allá de las 4-12 semanas desde el inicio de los síntomas.

Si bien COVID es hoy reconocida como una enfermedad a largo plazo, no resulta siempre fácil para la medicina conectar a los síntomas tardíos de una enfermedad infecciosa con la patogenia del período agudo.

A nivel pulmonar parece claro que la extensa invasión viral directa de las células epiteliales alveolares (neumonocitos) y de las células endoteliales, desencadena fibroproliferación secundaria del tejido intersticial circundante, verdadera argamasa de la forma crónica respiratoria. Esta remodelación vascular y alveolar va a constituir el preludio de las fibrosis pulmonar y/o hipertensión pulmonar.²

Por lo demás, el aumento en la producción de citoquinas proinflamatorias que ocasionalmente pueden causar una tormenta de citoquinas, se vincula a formas

más graves de la enfermedad y probablemente sea el sustrato de origen para sus formas prolongadas.^{12, 13} Las citoquinas como interleucina-6 (IL-6) y el factor de crecimiento transformante- β ¹⁴ también estarían colaborando en la génesis de la fibrosis.

Las secuelas cardiovasculares post COVID-19 se pueden presentar con insuficiencia cardíaca, arritmias, cardiopatía isquémica, y su patogenia incluye: daño persistente secundario a la invasión viral directa de cardiomiocitos con muerte celular, infección de células endoteliales y endotelitis, alteración de múltiples tipos de células del tejido cardíaco, interviniendo también la respuesta inmunológica con activación del complemento, coagulopatía y microangiopatía, desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y de receptores ACE 2, disfunción autonómica, niveles elevados de citoquinas proinflamatorias y activación de TGF- β , todo lo cual induce fibrosis y cicatrización del tejido cardíaco.¹⁵ Asimismo, se detecta una respuesta inmune hiperactivada persistente y aberrante, característica de las lesiones autoinmunes.¹⁵

Los síntomas neuropsiquiátricos y cognitivos Post COVID 19 son informados cada vez con más frecuencia³ y suelen presentarse entre 2 y 6 meses después de la infección aguda. No obstante, aún faltan estudios bien controlados para terminar de definir su verdadera relación con esta infección.

La cefalea, en ocasiones refractaria a analgésicos comunes, es uno de los síntomas más comunes y ha sido reportada hasta en el 38% después de 6 semanas de la primoinfección.³ El seguimiento prolongado de pacientes luego del COVID también ha hallado en ellos deterioro cognitivo, incluida niebla mental, que puede manifestarse con dificultades en la concentración, la memoria y el lenguaje.³

Las personas que han padecido COVID-19 pueden padecer una variedad de problemas psiquiátricos que persisten o se presentarán meses después de la infección inicial. Un estudio reveló que el 56% de los pacientes tenía positiva al menos una de las evaluaciones para secuelas psiquiátricas como depresión, ansiedad, insomnio y sintomatología obsesivo-compulsiva.³

No obstante estas afirmaciones, un estudio de casos y controles en 85 sobrevivientes de COVID-19 y 61 testigos con enfermedades distintas al COVID-19, realizado en una unidad de cuidados intensivos de un hospital terciario de Copenhague (Dinamarca), que evaluó el deterioro cognitivo al ingreso y cabo de seis me-

ses, puso de manifiesto que si bien se notó un deterioro cognitivo importante en el grupo con COVID, cuando estos enfermos fueron ordenados por edad y sexo, la diferencia absoluta fue pequeña y no estadísticamente significativa.¹⁶

Un total de 16 entre 85 pacientes con COVID-19 (19%), y 12 entre 61 controles (20%) tuvieron un diagnóstico psiquiátrico de inicio reciente en los 6 meses de seguimiento, lo cual no constituyó una diferencia estadísticamente significativa.¹⁶ Los autores concluyen que si bien las complicaciones de salud mental a largo plazo fueron elocuentes ante COVID 19, no son exclusivas de esta enfermedad, porque se observaron también entre personas hospitalizadas por enfermedades distintas al COVID-19, y de gravedad comparable a éste.¹⁶

La fatiga fue uno de los síntomas cardinales comunicados por un estudio retrospectivo multicéntrico de cohortes de un año de seguimiento realizado en dos hospitales de China.¹² Este síntoma, a veces incapacitante, puede remedar en parte al síndrome de fatiga crónica (SFC), y al igual que el mismo asociarse a discapacidad neurocognitiva, compromiso del sueño, y síntomas sugestivos de disfunción autonómica con empeoramiento de las manifestaciones después de aumentos menores en la actividad física y/o cognitiva.

Además, COVID-19 ocasionalmente conducirá a déficits neurológicos que requieren rehabilitación, producto del embate durante el período agudo de la infección, como accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, daño axónico hipóxico, síndrome de encefalopatía posterior reversible, mielitis diseminada aguda, como también miopatía y neuropatías por enfermedad crítica.³

La etiología de los síntomas neuropsiquiátricos en pacientes con COVID-19 es compleja y multifactorial. Éstos podrían estar relacionados con el efecto directo de la infección, enfermedad cerebrovascular con trombosis microvascular (incluida la hipercoagulación), compromiso fisiológico (hipoxia), desregulación inmune (in-

flamación), efectos secundarios de los medicamentos e impactos psicosociales en caso de haber tendido una enfermedad potencialmente mortal.³ Como fue expresado más arriba, alguna de estas manifestaciones –particularmente la fatiga– puede ser secundaria a la disfunción mitocondrial y al síndrome de sarcopenia, observados fundamentalmente en el músculo y característica de las formas prolongadas de COVID.¹⁵

La autoinmunidad también podría desempeñar un papel importante en los casos de síndrome de Guillain-Barré (SGB) asociados a la infección por SARS CoV- 2. La característica proteína *spike* interactúa con glicoproteínas de superficie celular y gangliósidos. Siendo reportados anticuerpos contra GM1 y GD1b en casos de SGB asociado con SARS-CoV 2, lo que sugiere potencial reactividad cruzada entre la proteína espiga y gangliósidos humanos.^{17, 18}

La decisión mundial de bajar la guardia en los cuidados frente al COVID es razonable merced a una disminución en el número de casos, pero plantea un escenario de relajación global indudablemente no exento de algunos riesgos.

Reflexiones finales

Este manuscrito recuerda la necesidad de permanecer atentos a las complicaciones asociadas con el SARS-CoV-2, incluso luego de formas leves de la enfermedad.

Tal vez también pueda ser fundamento para recordar a los pacientes que deberían seguir atentos y tratar de mantener ciertos hábitos que los protegen frente a las infecciones respiratorias en general, particularmente durante el invierno; como son la vacunación, el lavado de manos y el uso de barbijo sobre todo cuando no se está al aire libre; este último particularmente en personas con inmunosupresión o ancianas y sus convivientes, por ser los primeros más vulnerables a formas severas de COVID e Influenza. La pandemia no concluyó y SARS CoV 2 no es un patógeno respiratorio más.

Referencias

1. Centers for Disease Control and Prevention. *Post- COVID Conditions*. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-COVID-conditions.html> Updated July 9, 2021
2. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. *Post-acute COVID-19 syndrome*. *Nature Med* 27: 601-15, 2021.
3. Basu-Ray I, Almaddah NK, Adeboye A, et al. *Cardiac manifestations of coronavirus (COVID-19)*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556152/>
4. Shi S, Qin M, Cai Y, Liu T, et al. *Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019*. *Eur Heart J* 41: 2070-9, 2020.
5. Shi S, Qin M, Shen B, et al. *Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China*. *JAMA Cardiol* 5: 802-10, 2020.
6. Pavoni V, Ganesello L, Pazzi M, et al. *Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia*. *J Thromb Thrombolysis* 50: 281-6, 2020.
7. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. *Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China*. *N Engl J Med* 382: 1708-20, 2020.
8. Ho FK, Pell JP. *Thromboembolism and bleeding after COVID-19*. *Brit Med J* 377: e817, 2022.
9. Suwanwongse K, Shabarek N. *Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID-19: causality or coincidence? A report of three cases*. *J Med Virol* 93: 1150-3, 2021.
10. Murujosa AC, Pasik NI, Giuliani Quaglierini SA, et al. *Estudio descriptivo de infección por SARS-CoV-2 en adultos con diabetes*. *Medicina (B Aires)* 82: 28-34, 2022.
11. Contrera Rolón N, Varela CF, Augusto Ferraris A, et al. *Characteristics of acute kidney injury in adult patients with severe COVID-19*. *Medicina (B Aires)* 82: 172-80, 2022.
12. Azzolino D, Cesari M. *Fatigue in the COVID-19 pandemic*. *Lancet Healthy Longev* 3: e128-9, 2022.
13. Bonnet B, Cosme J, Dupuis C, et al. *Severe COVID-19 is characterized by the co-occurrence of moderate cytokine inflammation and severe monocyte dysregulation*. *EBioMedicine* 73: 103622, 2021.
14. Le TTT, Karmouty-Quintana H, Melicoff E, et al. *Blockade of IL-6 trans signaling attenuates pulmonary fibrosis*. *J Immunol* 193: 3755-68, 2014.
15. Xie Y, Xu, Bowe B, Al-Aly Z. *Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19*. *Nature Medicine* 27: 601-15, 2021.
16. Nersesjan V, Fonsmark L, Christensen RHB, et al. *Neuropsychiatric and cognitive outcomes in patients 6 months after COVID-19 requiring hospitalization compared with matched control patients hospitalized for non-COVID-19 illness*. *JAMA Psychiatry* 79: 486-97, 2022.
17. Dalakas MC. *Guillain-Barre syndrome: the first documented COVID-19-triggered autoimmuneneurologic disease: more to come with myositis in the offing*. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 7: e781, 2020.
18. Gutiérrez-Ortiz C, Méndez A, Rodrigo-Rey S, et al. *Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19*. *Neurology* 95: e601-5, 2020.