

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO
COMISION TRABAJOS DE GRADUACION**



MONOGRAFIA MEDICA:

Complicaciones clínicas de los sistemas afectados por COVID-19

ESTUDIANTE:

Nancy Gabriela Gómez Ramírez

CARNE:

201547897

NUMERO DE TELEFONO:

30299569

CORREO ELECTRONICO:

nancygomez1996.ng@gmail.com

ASESOR:

Dra. Jackeleny Rubí Ardeano Velásquez

Msc. en Medicina Interna

Colegiado No. 20,530

REVISOR:

Dr. Jose Manuel Consuegra López

Msc. en Medicina Interna

Colegiado No. 21,125

COORDINADOR DE LA COTRAG:

PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez

Experto en Investigación y Educación.

Col. No. 2,343

“Id y Enseñad a Todos”

San Marcos, Julio 2,024

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MEDICO Y CIRUJANO**

**AUTORIDADES UNIVERSITARIAS
MIEMBROS DEL CONSEJO DIRECTIVO**

DIRECTOR:	MsC. Juan Carlos López Navarro
SECRETARIO CONSEJO DIRECTIVO:	Licda. Astrid Fabiola Fuentes Mazariegos
REPRESENTANTE DOCENTES:	Ing. Agr. Roy Walter Villacinda Maldonado
REPRESENTANTE ESTUDIANTIL:	Lic. Oscar Alberto Ramírez Monzón
REPRESENTANTE ESTUDINATIL:	Br. Luis David Corzo Rodríguez

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MEDICO Y CIRUJANO**

MIEMBROS DE LA COORDINACION ACADEMICA

PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Académico.
Ing. Agr. Carlos Antulio Barrios Morales	Coordinador Carrera de Técnico en Producción Agrícola e Ingeniero Agrónomo con Orientación en Agricultura Sostenible.
Lic. Antonio Ethiel Ochoa López	Coordinador Carrera de Pedagogía y Ciencias de la Educación.
Licda. Aminta Esmeralda Guillén Ruíz	Coordinadora Carrera de Trabajo Social, Técnico y Licenciatura.
Ing. Víctor Manuel Fuentes López	Coordinador Carrera de Administración de Empresas, Técnico y Licenciatura.
Lic. Mauro Estuardo Hernández Ramírez	Coordinador Carrera de Abogado y Notario y Licenciatura en Ciencias Jurídicas y Sociales.
Dr. Byron Geovany García Orozco	Coordinador de la Carrera de Médico y Cirujano.
Lic. Nelson de Jesús Bautista López	Coordinador Pedagogía Extensión San Marcos.
Licda. Julia Maritza Gándara González	Coordinadora Extensión Malacatán.
Licda. Mirna Lisbet de León Rodríguez	Coordinadora Extensión Tejutla.
Lic. Marvin Evelio Navarro Bautista	Coordinador Extensión Tacaná.
PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez	Coordinador Instituto de Investigaciones de CUSAM
Lic. Mario René Requena	Coordinador de Área de Extensión.
Ing. Oscar Ernesto Chávez Ángel	Coordinador Carrera de Ingeniería Civil.

Lic. Carlos Edelmar Velázquez González	Coordinador Carrera de Contaduría Pública y Auditoría.
Lic. Danilo Alberto Fuentes Bravo	Coordinador Carrera de Profesorado en Primaria Bilingüe Intercultural.
Lic. Yovani Alberto Cux Chan	Coordinador Carreras Sociología, Ciencias Políticas y Relaciones Internacionales.

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MEDICO Y CIRUJANO**

COORDINACIÓN DE LA CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO

**COORDINADOR DE LA
CARRERA**

Dr. Byron Geovany García Orozco

**COORDINACION DE CIENCIAS
BASICAS**

Ing. Genner Alexander Orozco González

**COORDINACION DE CIENCIAS
SOCIALES**

Licda. María Elisa Escobar Maldonado

**COORDINACION DE
INVESTIGACION**

PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez

**COORDINACION DE CIENCIAS
CLINICAS**

Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MEDICO Y CIRUJANO**

MIEMBROS DE LA COMISION DE TRABAJOS DE GRADUACION

PRESIDENTE

PhD. Dr. Juan José Aguilar Sánchez

SECRETARIA

Licda. María Elisa Escobar Maldonado

SECRETARIO

Ing. Genner Alexander Orozco González

Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruíz

Dra. María Elena Solórzano de León

Dra. María Rebeca Bautista Orozco

Dra. Damaris Hilda Juárez Rodríguez

Dra. María de los Ángeles Navarro Almengor

Dr. Milgen Herminio Tul Velásquez

Dra. Jenny Vanessa Orozco Minchez

Ing. Roy Walter Villacinda Maldonado

Dra. Yenifer Lucrecia Velásquez Orozco

Dra. Gloria Bonifilia Fuentes Orozco

Dr. José Manuel Consuegra López

Dra. Lourdes Karina Orozco Godínez

Dr. Allan Cristian Cifuentes López

Dr. Byron Geovany García Orozco

Dra. Migdalia Azucena Gramajo Pérez

Dr. Leonel José Alfredo Almengor Gutiérrez

Dr. Miguel Angel Velásquez

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS
CARRERA MEDICO Y CIRUJANO**

TRIBUNAL EXAMINADOR

DIRECTOR	MsC. Juan Carlos López Navarro
COORDINADOR ACADEMICO	PhD. Dr. Robert Enrique Orozco Sánchez
COORDINADOR DE LA CARRERA DE MEDICO Y CIRUJANO	Dr. Byron Geovany García Orozco
ASESORA	Dra. Jackeleny Rubí Ardeano Velásquez
REVISOR	Dr. Jose Manuel Consuegra López



USAC
TRICENTENARIA
Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de San Marcos

San Marcos, 20 de febrero de 2,024

**Comisión de trabajos de Graduación
Centro Universitario de San Marcos
Carrera Médico y Cirujano**

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la asesoría del trabajo de Graduación titulado "**Complicaciones clínicas de los sistemas afectados por COVID-19**" de la estudiante Nancy Gabriela Gómez Ramírez, con No. de Carné 201547897.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Graduación de tesis de la Carrera Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

Dra. Jackeleny Ardeano V.
MA. en Medicina Interna
Colegiado No. 20,530

f.

Dra. Jackeleny Rubí Ardeano Velásquez
Msc. Medicina Interna
Colegiado No. 20,530
Asesora de Tesis

C.C. Archivo
Original a donde corresponde



San Marcos, 18 de marzo de 2,024


**Comisión de trabajos de Graduación
Centro Universitario de San Marcos
Carrera Médico y Cirujano**

De manera atenta y cordial me dirijo a ustedes, deseándoles éxitos en sus labores diarias.

Por medio de la presente, me permito informarles que he tenido bajo mi cargo la **revisión** del trabajo de Graduación titulada "**Complicaciones clínicas de los sistemas afectados por COVID-19**" de la estudiante Nancy Gabriela Gómez Ramírez, con No. de Carné 201547897.

Esta investigación cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Graduación de tesis de la Carrera Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, por lo que emito **DICTAMEN FAVORABLE** y solicito que proceda a la revisión y aprobación correspondiente para el trámite de examen general público.

Les agradezco su fina atención y buena consideración a la misma, sin más sobre el particular, como su atento servidor.

f. 
Dr. José Manuel Consuegra López
Msc. Medicina Interna
Colegiado No. 21,125
Revisor de Tesis

Dr. José Manuel Consuegra López
Médico y Cirujano
Col. 21,125

C.C. Archivo
Original a donde corresponde



LA INFRASCRIPTA SECRETARIA DEL COMITÉ DE TRABAJO DE GRADUACIÓN, DE LA CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO, DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE SAN MARCOS, DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, CERTIFICA: LOS PUNTOS: PRIMERO, SEGUNDO, TERCERO, CUARTO, QUINTO, SEXTO Y SÉPTIMO DEL ACTA No. 024-2024, LOS QUE LITERALMENTE DICEN:

ACTA No. 024-2024

En la ciudad de San Marcos, siendo las dieciséis horas, del día viernes doce de abril del año dos mil veinticuatro, reunidos en el salón Las Pérgolas del Restaurante Cotzic ubicado en el Municipio de San Marcos, para llevar a cabo la actividad académica de Presentación de Seminario 2 convocada por la Comisión de Trabajos de Graduación -COTRAG- de la Carrera de Médico y Cirujano, del Centro Universitario de San Marcos, de la Universidad de San Carlos de Guatemala, integrados de la siguiente manera: Ing. Agr. Juan José Aguilar Sánchez, PRESIDENTE e integrante de la terna de evaluación y quién suscribe Ing. Genner Alexander Orozco González SECRETARIO, que de ahora en adelante se le denominará COTRAG; además, integrantes de la terna evaluadora: Dra. María Elena Solorzano de León y Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz; la estudiante **NANCY GABRIELA GÓMEZ RAMÍREZ**, quien se identifica con el número de carnet dos mil quince cuarenta y siete mil ochocientos noventa y siete (**201547897**), para motivos de la presente se le denominará SUSTENTANTE; Dra. Jackeleny Rubí Ardeano Velásquez y Dr. José Manuel Consuegra López, que actúan como ASESORA y REVISOR del Trabajo de Graduación, respectivamente. Con el objeto de dejar constancia de lo siguiente: PRIMERO: Establecido el quórum y la presencia de las partes involucradas en el proceso de la presentación del Seminario 2 de **NANCY GABRIELA GÓMEZ RAMÍREZ**, previo a autorizar el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado: **"COMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS SISTEMAS AFECTADOS POR COVID-19"**. SEGUNDO: APERTURA: El presidente de la COTRAG procedió a dar la bienvenida a los presentes y a explicar los motivos de la reunión y los lineamientos generales del Seminario 2 a la SUSTENTANTE y entrega a los miembros de la terna evaluadora la guía de calificación. TERCERO: La SUSTENTANTE presenta la hoja de vida de su ASESORA y REVISOR, así mismo, presentó el título del Trabajo de Graduación: **"COMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS SISTEMAS AFECTADOS POR COVID-19"**; presenta el video de aproximación al problema, árbol de problemas, objetivo general y específicos, marco teórico referencial, realiza la explicación teórica de los 5 capítulos que contiene la monografía con su respectivo título; por último, presenta y compara los objetivos con las conclusiones como también establece recomendaciones, al finalizar su presentación. CUARTO: Luego de escuchar a la SUSTENTANTE, El PRESIDENTE de la COTRAG, sugiere a los integrantes de la terna evaluadora, someter a interrogatorio a la SUSTENTANTE, para asegurar la calidad científica y técnica del trabajo de graduación. En ese momento la Dra. María Elena Solórzano, felicita a la SUSTENTANTE por su presentación y realiza algunas sugerencias en la forma de presentación del tema. El Dr. Manglio Ruano felicita y realiza algunas observaciones en las conclusiones. La ASESORA felicita a la SUSTENTANTE por la apropiación del tema y considera que se deben de hacer algunas ampliaciones. El REVISOR felicita a la SUSTENTANTE por su presentación y apropiación del tema y menciona que apoyará para hacer las correcciones pertinentes. El PRESIDENTE, manifiesta que deben de hacerse correcciones al informe final que tiene las anotaciones en cada uno de los ejemplares y que fueron mencionados en el interrogatorio. QUINTO: El PRESIDENTE de la COTRAG, solicita a la SUSTENTANTE que abandone la sala, mientras la terna evaluadora califica y delibera sobre los resultados del Seminario 2. En ese momento, los miembros de la TERNA DE EVALUACIÓN empiezan a revisar y a anotar algunos cambios, por lo que anotaron en los informes de cada miembro tenía previamente, dichas

observaciones y recomendaciones que serán entregadas a la SUSTENTANTE, para que proceda a hacer lo cambios. SEXTO: Se informa a la SUSTENTANTE, la ASESORA y REVISOR del Trabajo de Graduación que la calificación asignada es de OCHENTA Y TRES PUNTOS (83) por lo tanto, se da por APROBADO EL SEMINARIO 2. Sin embargo, se les comunica a las partes que previo a la autorización del Informe Final del Trabajo de Graduación, deberá hacer los cambios los cuales deben ser discutidos, revisados, presentados y autorizados por la ASESORA y REVISOR del Trabajo de Graduación, comunicárselo inmediatamente a la COTRAG para que se pueda entregar a la SUSTENTANTE la certificación de aprobación de Informe Final. La SUSTENTANTE, la ASESORA y REVISOR hacen las anotaciones correspondientes y agradecen por los aportes realizados al estudio por parte de la TERNA EVALUADORA y felicitan a la SUSTENTANTE por el resultado obtenido. SÉPTIMO: En base al artículo 56 del Normativo para la Elaboración de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, el PRESIDENTE de la COTRAG le indica al estudiante que fue APROBADO el SEMINARIO 2 de **NANCY GABRIELA GÓMEZ RAMÍREZ**, titulado "**COMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS SISTEMAS AFECTADOS POR COVID-19**". Por lo cual, se le AUTORIZA realizar la impresión de su informe final para continuar con los trámites correspondientes para su graduación. Concluyó la reunión en el mismo lugar y fecha, una hora después de su inicio, previa lectura que se hizo a lo escrito y enterados de su contenido y efectos legales, aceptamos, ratificamos y firmamos. **DAMOS FE.**

(FS) ilegibles Nancy Gabriela Gómez Ramírez, Dra. Jackeleny Rubi Ardeano Velásquez y Dr. José Manuel Consuegra López, Dra. Maria Elena Solórzano de León, Dr. Manglio Alejandro Ruano Ruiz, Ing. Juan José Aguilar Sánchez e Ing. Genner Alexander Orozco González.

A SOLICITUD DE LA INTERESADA SE EXTIENDE, FIRMA Y SELLA LA PRESENTE CERTIFICACIÓN DE ACTA, EN UNA HOJA DE PAPEL MEMBRETADO DEL CENTRO UNIVERSITARIO, EN LA CIUDAD DE SAN MARCOS, A VEINTIÚN DÍAS DEL MES DE MAYO DEL AÑO DOS MIL VEINTICUATRO.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"



Licda. Maria Elisa Escobar Maldonado
Secretaria Comisión de Trabajos de Graduación



CC. archivo

ESTUDIANTE: NANCY GABRIELA GÓMEZ RAMÍREZ
CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO.
CUSAM, Edificio.

Atentamente transcribo a usted el Punto **QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS, inciso a) subinciso a.8) del Acta No. 011-2024**, de sesión ordinaria celebrada por la Coordinación Académica, el 03 de julio de 2024, que dice:

“QUINTO: ASUNTOS ACADÉMICOS: a) ORDENES DE IMPRESIÓN. CARRERA: MÉDICO Y CIRUJANO. a.8) La Coordinación Académica conoció Providencia No. CMCUSAM-35-2024, de fecha 2 de julio de 2024, suscrita por el Dr. Byron Geovany García Orozco, Coordinador Médico y Cirujano, a la que adjunta solicitud de la estudiante: NANCY GABRIELA GÓMEZ RAMÍREZ, Carné No. 201547897, en el sentido se le **AUTORICE IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA COMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS SISTEMAS AFECTADOS POR COVID-19**, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO. La Coordinación Académica en base a la opinión favorable del Asesor, Comisión de Revisión y Coordinador de Carrera, **ACORDÓ: AUTORIZAR IMPRESIÓN DE LA MONOGRAFÍA MÉDICA COMPLICACIONES CLÍNICAS DE LOS SISTEMAS AFECTADOS POR COVID-19**, la estudiante: NANCY GABRIELA GÓMEZ RAMÍREZ, Carné No. 201547897, previo a conferírsele el Título de MÉDICO Y CIRUJANO.”

Atentamente,

ID Y ENSEÑAD A TODOS


PhD. Robert Enrique Orozco Sánchez
Coordinador Académico



DEDICATORIA

A DIOS

Le doy gracias a DIOS en primer lugar por haberme permitido alcanzar esta meta, que sin su ayuda y sabiduría no habría logrado.

A MIS PADRES

Por su apoyo incondicional, por haber confiado en mí siempre, aunque hubieron días buenos y días malos, por haber estado a mi lado, dándome sus consejos, y que gracias a ello me han forjado y son un pilar importante en mi vida, gracias papas.

A MIS HERMANOS

Por siempre brindarme su apoyo en el transcurso de estos años de estudio, al darme consejos, enseñanzas que nunca se olvidarán, gracias por todo su amor y cariño.

A MI FAMILIA

Porque siempre han estado ahí cuando los necesito, de alguna u otra forma han estado presentes en este proceso.

A MIS ABUELITOS

Porque siempre confiaron en que podía alcanzar esta meta, dándome siempre sus consejos, me han llenado de confianza para seguir adelante, gracias.

A MI ASESOR Y REVISOR DE TESIS

Por dedicarme su tiempo y orientación para la realización de este proceso de graduación, han sido base fundamental para ello.

A MI CASA DE ESTUDIOS

Universidad San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de San Marcos, Facultad de Ciencias Médicas, por impulsar el desarrollo de nuevos profesionales, gracias por todos estos años de estudio.

INDICE GENERAL

Contenido	No. de página
1. Título de la monografía	1
2. Resumen	2
3. Introducción.....	4
4. Nombre del problema de investigación	6
5. Árbol de problemas	7
6. Objetivos	8
6.1 General	8
6.2 Específicos.....	8
7. Cuerpo de la monografía.....	9
7.1 Capítulo I. COVID-19	9
7.1.1 Antecedentes	10
7.1.2 Epidemiología	13
7.1.3 Origen y ciclo biológico del SARS-CoV-2	15
7.1.4 Agente etiológico	16
7.1.5 Tipos de coronavirus.....	18
7.1.6 Estructura viral y sitio de entrada.....	20
7.1.7 Transmisión	22
7.1.8 Replicación viral.....	24
7.1.9 Período de incubación	26
7.1.10 Presentación de la enfermedad	27
7.1.11 Manifestaciones clínicas	27
7.1.12 Definición de caso.....	32
7.2 Capítulo II. Complicaciones cardiovasculares por COVID-19.....	36
7.2.1 Miocarditis.....	39
7.2.2 Pericarditis aguda	40
7.2.3 Síndrome coronario agudo	41
7.2.4 Arritmias cardíacas	43
7.2.5 Complicaciones trombóticas arteriales y venosas	44
7.2.6 Enfermedad cerebrovascular	46
7.2.7 Insuficiencia cardíaca	47
7.2.8 Hipertensión arterial y SARS-CoV-2	48

7.2.9 Dislipidemia y SARS-CoV-2.....	49
7.3 Capítulo III. Complicaciones respiratorias por COVID-19	50
7.3.1 Trombosis pulmonar	51
7.3.2 Fibrosis pulmonar	55
7.3.3. Síndrome de distres respiratorio agudo	60
7.3.4 Neumonía	64
7.3.5 Estudios diagnóstico	67
7.4 Capítulo IV. Complicaciones renales	76
7.4.1 Indicaciones de terapia de reemplazo renal en pacientes con COVID-19	81
7.4.2 Otras terapias extracorpóreas	82
7.4.3 Indicaciones de trasplante renal y medidas en paciente infectado con COVID-19	83
7.5 Capítulo V. Otras complicaciones	85
7.5.1 Pancreatitis aguda	88
7.5.2 Complicaciones gastrointestinales.....	92
7.5.3 Choque séptico.....	94
7.5.4 Manifestaciones oculares y en piel	95
7.5.5 Manifestaciones neurológicas.....	96
7.5.6 Complicaciones cerebrovasculares:	99
8. Conclusiones.....	101
9. Recomendaciones.....	102
10. Cronograma de actividades.....	103
11. Referencia bibliográfica.....	104
12. Anexos	109

INDICE DE FIGURAS

Contenido	No. de página
Figura 1. Árbol de problemas de la monografía médica-----	7
Figura 2. Cadena de transmisión y medidas de prevención de la infección por SARS-COV-2-----	14
Figura 3. Curva epidemiológica por fecha de inicio de síntomas notificados a Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, entre febrero y mayo de 2020-----	15
Figura 4. Árbol filogenético, evolución de los coronavirus de importancia humana y parientes más cercanos-----	18
Figura 5. Clasificación epidemiológica e histórica de las especies de coronavirus humanos-----	19
Figura 6. Estructura del SARS-CoV-2-----	21
Figura 7. Replicación del SARS-CoV-2-----	25
Figura 8. Fases de la infección por SARS-CoV-2-----	26
Figura 9. Mecanismos patogénicos implicados en la afectación cardíaca tras la Infección por SARS-COV-2-----	38
Figura 10. TEP bilateral en paciente con COVID-19-----	55
Figura 11. Patrón de Neumonía Aguda Fibrinosa en Organización-----	56
Figura 12. Signos radiológicos y fases tomográficas en SARS-COV-2-----	73
Figura 13. Tomografía axial computarizada de alta resolución de dos pacientes Con COVID-19-----	74
Figura 14. Cursos y desenlaces de la infección causada por COVID-19-----	109
Figura 15. Algoritmo de selección de pacientes para seguimiento neumológico-----	109
Figura 16. Lineamientos para el ejercicio en pacientes post COVID-19-----	110
Figura 17. Presentación clínica y complicaciones por COVID-19-----	111
Figura 18. Manifestaciones clínicas y paraclínicas por COVID-19-----	112

INDICE TABLAS

Contenido	No. de página
Tabla 1. Clasificación de los coronavirus de importancia en la salud humana-----	17
Tabla 2. Frecuencia de los síntomas de 1.099 pacientes ingresados con SARS-COV-2 en Wuhan-----	28
Tabla 3. Marcadores al ingreso de SDRA y desenlace fatal en pacientes con COVID-19-----	62
Tabla 4. Sistemas de clasificación empleados en la evaluación tomográfica de Pacientes con sospecha de neumonía por COVID-19-----	72
Tabla 5. Cronograma de actividades de la monografía médica-----	103

1. Título de la monografía

Complicaciones clínicas de los sistemas afectados por COVID-19

2. Resumen

Las complicaciones en los diferentes sistemas del cuerpo humano, por la infección por SARS-COV-2 ha tenido implicaciones en la salud de la población. En diciembre de 2019 se inició un brote epidémico de neumonía de origen viral en Wuhan, ciudad de China asociado a un nuevo coronavirus, que inicialmente fue un brote epidémico local y que se ha transformado en una pandemia global de trágicas consecuencias. La entrada de los coronavirus se produce cuando la proteína de espiga se une a un receptor llamado enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), tras lo cual una proteasa 2 de la serina de la transmembrana (TMPRSS2) facilita su ingreso a la célula.

La coexpresión de ACE2 y TMPRSS2 se encuentra en células caliciformes o de goblet nasales y las células ciliares del aparato respiratorio. También se expresan en córnea, esófago, íleo, colon, hígado, vesícula biliar, corazón, riñón y testículo. Esto explica las diferentes complicaciones asociadas a la afectación en órganos por SARS-COV-2. Estudios epidemiológicos han dejado claro que son personas sintomáticas y asintomáticas quienes transmiten el virus a otras; por contacto estrecho mediante gotas respiratorias, contacto directo con personas infectadas, contacto con superficies y objetos contaminados, o por aerosoles.

En el caso de pacientes que cursan con síntomas, la mayoría de las personas que presentan COVID-19 padecen el tipo leve en un 40% o moderado en el 40% de los casos de la enfermedad, el 15% presenta un tipo grave de enfermedad para el que se requiere oxigenoterapia, y el 5% son enfermos en estado crítico. En el caso de pacientes que cursan con un tipo grave de la enfermedad y que progresan a un estado crítico, se ha evidenciado que pueden presentar complicaciones tales como insuficiencia respiratoria, SDRA, síndrome séptico y choque séptico, tromboembolia o insuficiencia multiorgánica, lesiones renales y cardíacas agudas.

Existen factores de riesgo para presentar un tipo grave de enfermedad y fallecer, entre las que están edad avanzada, el tabaquismo y las enfermedades no transmisibles preexistentes, tales como la diabetes, la hipertensión, las cardiopatías, las neumopatías crónicas y el cáncer. La edad avanzada y la presencia de condiciones médicas preexistentes pueden comprometer el sistema inmunológico y la capacidad del cuerpo para combatir la infección, lo que hace que estos individuos sean más propensos a desarrollar formas graves de la enfermedad, incluyendo complicaciones respiratorias y cardiovasculares.

Palabras clave: COVID-19, complicaciones cardiovasculares, inflamación, neumonía, miocarditis, insuficiencia cardíaca, lesión renal.

Summary

The complications in the different systems of the human body due to SARS-COV-2 infection have had implications for the health of the population. In December 2019, an epidemic outbreak of viral pneumonia began in Wuhan, a city in China associated with a new coronavirus, which was initially a local epidemic outbreak and has transformed into a global pandemic with tragic consequences. The entry of coronaviruses occurs when the spike protein binds to a receptor called angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), after which a transmembrane serine protease 2 (TMPRSS2) facilitates its entry into the cell.

Coexpression of ACE2 and TMPRSS2 is found in nasal goblet cells and ciliary cells of the respiratory tract. They are also expressed in the cornea, esophagus, ileum, colon, liver, gallbladder, heart, kidney and testis. This explains the different complications associated with organ involvement by SARS-COV-2. Epidemiological studies have made it clear that it is symptomatic and asymptomatic people who transmit the virus to others; through close contact through respiratory droplets, direct contact with infected people, contact with contaminated surfaces and objects, or through aerosols.

In the case of patients with symptoms, the majority of people who present COVID-19 suffer from the mild type in 40% or moderate in 40% of the cases of the disease, 15% have a severe type of disease for which oxygen therapy is required, and 5% are patients in critical condition. In the case of patients who have a severe type of the disease and who progress to a critical state, it has been shown that they may present complications such as respiratory failure, ARDS, septic syndrome and septic shock, thromboembolism or multiple organ failure, kidney injuries. and acute cardiac.

It has been described that there are risk factors for presenting a serious type of disease and dying, including advanced age, smoking and pre-existing non-communicable diseases, such as diabetes, hypertension, heart disease, chronic lung disease and cancer. Advanced age and the presence of pre-existing medical conditions can compromise the immune system and the body's ability to fight infection, making these individuals more likely to develop severe forms of the disease, including respiratory and cardiovascular complications.

Keywords: COVID-19, cardiovascular complications, inflammation, pneumonia, myocarditis, heart failure, kidney injury.

3. Introducción

La enfermedad por Coronavirus 2019, ha traído varias complicaciones para la salud pública. Los médicos deben fortalecer sus habilidades clínicas para combatir esta nueva enfermedad. Es por esto que se han recopilado varias bibliografías, para su revisión con el fin de dar a conocer los signos, síntomas y complicaciones de pacientes con COVID-19. La evaluación clínica de COVID-19 supone un reto hoy en día. Sin embargo, el conocimiento de la historia natural de la enfermedad permite situar los síntomas comunes e inespecíficos en el contexto clínico correcto.

El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró la enfermedad COVID-19 (acrónimo del inglés Coronavirus Disease 2019) como una pandemia mundial causada por un nuevo coronavirus que ha sido denominado SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2), una enfermedad que, ofrece todo un desafío en la batalla para combatirla y que pasará a los anales de la historia de la humanidad como la epidemia que cambió la forma de ser y hacer en el mundo tal y como lo conocíamos hasta ahora.

Pese a que sabíamos bastante de epidemias anteriores, como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) o el Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS), en este caso no solo las complicaciones pulmonares son la tónica, sino que las complicaciones extrapulmonares son las que están marcando la evolución de esta enfermedad ¹. Entre ellas las que traen secuelas a largo plazo podemos mencionar las respiratorias, cardiovasculares y renales, aunado a antecedentes de enfermedades como hipertensión, diabetes, enfermedad renal crónica, cardiopatías, obesidad, entre otras, que contribuyen al pronóstico y evolución de la enfermedad en estos pacientes.

Ahora más que nunca necesitamos la investigación, crucial para mejorar el pronóstico de los pacientes a través de la actualización de nuevas complicaciones por el contagio por este virus, afecta en su mayoría a personas con comorbilidades y esto incrementa el riesgo de complicaciones a largo plazo, son pacientes identificados como especialmente vulnerables, que pueden desarrollar una lesión vascular en el contexto de la enfermedad que conlleva una mayor letalidad. Estas complicaciones representan un problema para la salud, y en un futuro una amenaza para los pacientes sobrevivientes de este virus.

Algunos de los mecanismos postulados en el incremento del riesgo de complicaciones son: el daño miocárdico directo mediado por receptores ACE2, la excesiva respuesta inflamatoria, hipoxia, presencia de daño microvascular y la microtrombosis. El temor de que el COVID-19 cause un daño miocárdico mayor que otros virus convencionales se basa en su mecanismo de infección de células humanas a través del receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ECA 2) y las defensas antivirales innatas, hasta ahora reducidas contra un nuevo virus. ²

Así, se ha descrito el desarrollo de insuficiencia cardíaca aguda, incluyendo el shock cardiogénico, de isquemia o infarto de miocardio, de disfunción ventricular tanto de ventrículo izquierdo como de ventrículo derecho o biventricular, miocarditis,

miocardiopatía de estrés, arritmias, tromboembolia venosa, trombosis arterial y pericarditis. El desarrollo de estas complicaciones, así como su mayor mortalidad, se asocia con la presencia de enfermedad cardiovascular preexistente, como la enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca o valvulopatías, la presencia de factores de riesgo cardiovascular y otras comorbilidades, como son la insuficiencia renal o el antecedente de cáncer.²

Series iniciales de casos reportados, identificaron las características del síndrome de tormenta de citoquinas, incluyendo hiperferritinemia, linfopenia, alteración del tiempo de protrombina, aumento de lactato deshidrogenasa, interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, proteína C reactiva y la inducción en la mayoría de casos del síndrome de distrés respiratorio en adulto, de eventos protrombóticos y fallo orgánico. La mayor parte de pacientes hospitalizados en unidades de cuidados críticos o semicríticos presentan síndrome de distrés respiratorio en adulto o eventos tromboticos pulmonares, siendo el principal factor de riesgo asociado a la mortalidad por COVID-19.

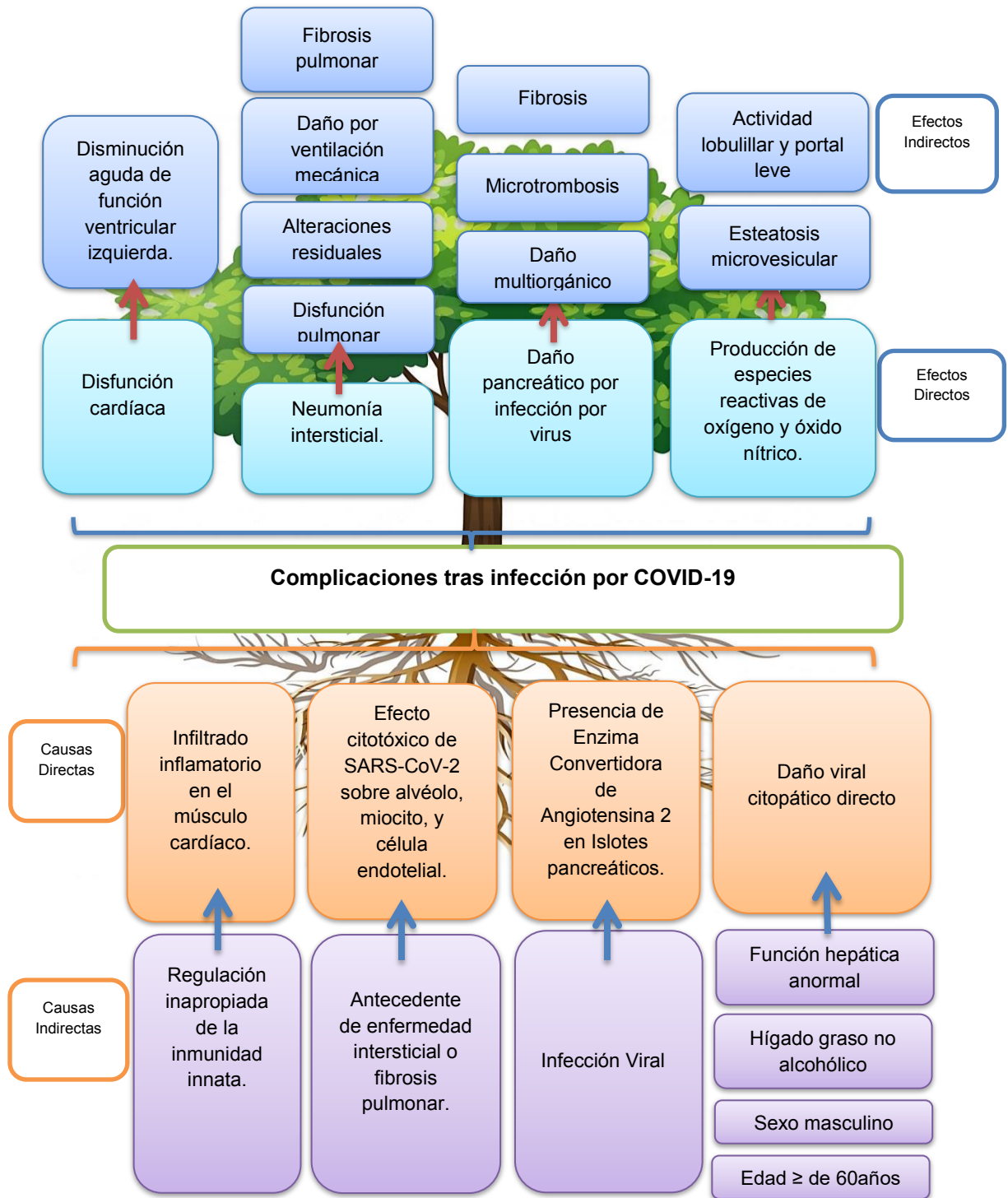
Existen síntomas clásicos de los pacientes con COVID-19 y que sirven para su diagnóstico; protocolos actuales utilizan estos síntomas para realizar una sospecha clínica de la enfermedad, sin embargo se ha evidenciado la presencia de síntomas extrapulmonares que darían la sospecha de complicaciones en estos pacientes, problemas cardiovasculares, respiratorios y renales, dejando secuelas a órganos diana, hasta complicaciones gastrointestinales, neurológicas poco conocidas y estudiadas. Es necesario conocer a profundidad las complicaciones del COVID-19, el curso natural de la enfermedad y la identificación precoz de nuevas anomalías.

Este virus ha traído consigo múltiples complicaciones, desde pulmonares por la sintomatología del virus y su unión a receptores localizados a nivel pulmonar y endotelio vascular, hasta las ahora estudiadas complicaciones cardiovasculares, las cuales han ido manifestándose poco a poco, que pueden ser perjudiciales para la salud a largo plazo. Es por esto que es necesario promover la investigación acerca de estas nuevas complicaciones posteriores a la infección por COVID-19.

4. Nombre del problema de investigación
Complicaciones tras infección por COVID-19.

5. Árbol de problemas

Figura 1. Árbol de problemas de la monografía médica.



Fuente: Elaboración propia, 2,024.

6. Objetivos

6.1 General

Describir las complicaciones clínicas en los pacientes contagiados por COVID-19.

6.2 Específicos

1. Establecer qué órganos son los principalmente afectados por el COVID-19.
2. Determinar el grupo de pacientes que están más propensos a adquirir alguna complicación durante el curso de la enfermedad.
3. Identificar los factores de riesgo y comorbilidades que promueven la aparición de complicaciones por este virus.

7. Cuerpo de la monografía

7.1 Capítulo I. COVID-19

En diciembre de 2019 se inició un brote epidémico de neumonía de origen viral en Wuhan, ciudad de China asociado a un nuevo coronavirus, que se llamó virus de Wuhan o nuevo coronavirus 2019. Que inicialmente fue un brote epidémico local y se ha transformado en una pandemia global de ciertas y trágicas consecuencias. Para febrero de 2020, se estableció una denominación taxonómica oficial para el nuevo virus: coronavirus (CoV) tipo 2 asociado al Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS), (SARS-CoV-2), y a la enfermedad que causa, COVID-19 (coronavirus disease 2019). La Organización Mundial de la Salud declaró la epidemia como una urgencia de salud pública de interés internacional el 30 de enero de 2020, y, posteriormente, como pandemia global.²⁸

EL SARS-CoV-2 es un virus ARN monocatenario, hebra positiva que es contagioso para los seres humanos, es sucesor del SARS-CoV-1, una cepa que causó el brote epidémico de SRAS entre los años 2002 y 2004. Es un virus encapsulado que tiene uno de los genomas más grandes entre los virus ARN de cadena única y sentido positivo, su longitud oscila entre 26 y 32 kilobases. El término “coronavirus” se debe al peculiar aspecto en forma de corona de su envoltura, visible por microscopia electrónica. Los coronavirus pertenecen a la subfamilia Orthocoronaviridae, familia Coronaviridae, orden Nidovirales. La familia Coronaviridae está constituida por cuatro géneros: alfa, beta, delta y gammacoronavirus.

Los coronavirus son agentes causales de patologías respiratorias, hepáticas, intestinales y, ocasionalmente, neurológicas. Tienen una amplia distribución en la naturaleza y pueden afectar al ser humano y otras especies (aves y mamíferos, incluyendo murciélagos, felinos y roedores) y al ganado porcino. Además del SARS-CoV-2, otros seis coronavirus infectan al ser humano: alfacoronavirus 229E y NL63, y betacoronavirus HKU1, OC43, coronavirus asociado al Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS-CoV) y coronavirus asociado al Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV).²⁸

Estudios epidemiológicos y virológicos han dejado en claro que son principalmente personas sintomáticas y asintomáticas quienes transmiten el virus a otras; ya sea por contacto estrecho mediante gotas respiratorias, por contacto directo con personas infectadas, contacto con superficies y objetos contaminados, o por aerosoles, es decir, al acudir a espacios cerrados en interiores y entornos en los que haya hacinamiento y ventilación insuficiente con probabilidad de que las personas infectadas pasen mucho tiempo cerca de otras, o durante la realización de técnicas en las que se produzcan aerosoles.

7.1.1 Antecedentes

En estudios clínicos y virológicos, se han obtenido muestras biológicas de casos confirmados y se ha llegado a la conclusión de que existe una mayor excreción de viriones de SARS-CoV-2 en las vías respiratorias altas, nariz y faringe, esto se produce al principio de la enfermedad, en los tres primeros días tras la aparición de los síntomas. Un estudio llevado a cabo en 77 parejas de personas infectadas y no infectadas en donde las concentraciones víricas más altas en exudados faríngeos se observaron cuando aparecieron los síntomas, lo que nos hace pensar que el punto máximo de contagiosidad se produjo cuando se presentaron síntomas o justo antes, con una probabilidad estimada del 44% de que se produjeran nuevas infecciones durante el período presintomático del caso inicial.

El periodo de incubación, el tiempo transcurrido entre la exposición al virus y la aparición de síntomas del COVID-19 es, en promedio de entre cinco y siete días, pero puede ascender hasta los 14 días. Durante este periodo, también llamado “presintomático”, algunas personas infectadas pueden ser contagiosas desde uno a tres días antes de que aparezcan los síntomas. Es importante saber que en la transmisión que ocurre durante el período presintomático el virus también se propaga a través de gotículas infecciosas o por contacto directo o indirecto con líquidos corporales de personas infectadas, para evitar el contagio.

Se ha estimado que el período de excreción de viriones en pacientes sintomáticos es de 8 días a partir de la aparición de cualquier síntoma. Aunque no se conoce con exactitud la proporción de personas que se infectan por el SARS-CoV-2 y permanecen asintomáticas, en un metanálisis reciente llevado a cabo a partir de siete estudios en los que se analizaron grupos demográficos selectos definidos con antelación, se llegó a la conclusión de que el valor general estimado sería del 31% y que el intervalo de la predicción oscilaría entre el 26% y el 37%. Una revisión sistemática de 79 estudios reveló que el 20% (17%-25%) de las personas permanecían asintomáticas durante toda la evolución de la infección.¹⁴

En otra revisión sistemática que abarcó 13 estudios con bajo riesgo de sesgo se estimó que el 17% de los casos se mantenían asintomáticos (14%-20%). Se llevó a cabo un nuevo metanálisis en el que se incluyeron 28 estudios. Se presentó una varianza entre dos estudios realizados en la población general: se determinó que la proporción de infecciones asintomáticas al realizar pruebas fue del 20% y el 75%, respectivamente; en los contactos la proporción fue de entre el 8,2 y el 50%; el 59% (49-68%) de las pacientes obstétricas se mantuvieron asintomáticas en todo momento; y el 54% (42%-65%) de los internos de residencias de ancianos fueron asintomáticos cuando se les realizaron pruebas, de estos, el 28% (13%-50%) permaneció asintomático durante todo el seguimiento.

En estudios en los que se realizaron pruebas a cohortes enteras, por ejemplo, en el caso del crucero Diamond Princess, se comunicó que la proporción de personas asintomáticas (del total de casos infectados) fue del 17,9% (IC del 95%: 15,5%-20,2%) y en una cohorte de 356 pacientes sometidos a diálisis, 52 (el 40,3%) presentaron

enfermedad asintomática o no fue posible detectar indicios del virus por medio de RT-PCR tras realizar pruebas serológicas de determinación de anticuerpos. En el caso de los pacientes que cursan con síntomas, la mayoría de las personas que presentan COVID-19 padecen el tipo leve (el 40%) o moderado (el 40%) de la enfermedad, el 15% presenta un tipo grave de enfermedad para el que se requiere oxigenoterapia, y el 5% son enfermos en estado crítico.¹⁴

En el caso de pacientes que cursan con un tipo grave de la enfermedad y por consiguiente progresan a un estado crítico, se ha evidenciado que pueden presentar complicaciones tales como insuficiencia respiratoria, SDRA, síndrome séptico y choque séptico, tromboembolia o insuficiencia multiorgánica, especialmente lesiones renales y cardíacas agudas. Existen factores de riesgo para presentar un tipo grave de enfermedad y fallecer, entre las que están edad avanzada, el tabaquismo y las enfermedades no transmisibles preexistentes, tales como la diabetes, la hipertensión, las cardiopatías, las neumopatías crónicas y el cáncer.

Al momento del ingreso de pacientes, la realización de análisis con múltiples variables ha hecho posible confirmar que la edad avanzada, las puntuaciones altas en la escala de evaluación secuencial de la insuficiencia orgánica (SOFA) y las concentraciones de dímero D $> 1 \mu\text{g/l}$ se asocian a una mayor mortalidad. En ese mismo estudio también se observó que en las personas que se restablecen de la enfermedad es posible detectar ARN vírico durante una mediana de 20 días, y que las personas que no sobreviven a la enfermedad es posible detectar ARN hasta que estas fallecen. Un estudio donde se analizó a 20 pacientes inmunodeprimidos del servicio de oncohematología se detectó ARN vírico hasta 78 días después de la aparición de los síntomas y se detectaron viriones hasta 61 días después.

COVID-19 se asocia con una variedad de manifestaciones tanto psiquiátricas como neurológicas. Entre ellas se incluyen ansiedad, depresión, trastornos del sueño, cefaleas, mareos, pérdida del sentido del olfato o gusto, mialgias, delirio confusional, encefalopatías, excitación psicomotora, accidentes cerebrovasculares, lesiones cerebrales isquémicas hipóxicas, convulsiones, coma, meningoencefalitis y el síndrome de Guillain-Barré. En una cohorte de pacientes hospitalizados en Wuhan, China, se informa que más del 34% de las personas presentaron síntomas de ansiedad, y el 28% presentó síntomas de depresión. Estos hallazgos sugieren que la afectación psicológica es significativa en pacientes que requieren hospitalización por COVID-19.

Resultados preliminares de estudios retrospectivos de cohortes en los Estados Unidos indican que hay una incidencia significativa de diagnósticos psiquiátricos, incluyendo trastornos de ansiedad e insomnio, en personas que han sido diagnosticadas con COVID-19. Estos resultados subrayan la importancia de investigar y comprender los posibles efectos psiquiátricos asociados con la infección por COVID-19. Es crucial tener en cuenta que estos son resultados preliminares y pueden estar sujetos a cambios a medida que se realicen más investigaciones y se recopilen más datos. La salud mental es un aspecto relevante en la gestión integral de la pandemia, y estos hallazgos pueden influir en la atención y el apoyo a las personas afectadas.

Según la cohorte de pacientes hospitalizados en los Estados Unidos, más del 80% de los enfermos de COVID-19 experimentaron síntomas neurológicos durante el curso de la enfermedad. Esto sugiere que las manifestaciones neurológicas son comunes en esta población. Estas manifestaciones neurológicas se asociaron a un riesgo cuatro veces mayor de presentar una forma grave de COVID-19. Esto implica que la presencia de síntomas neurológicos puede ser un factor predictor de la gravedad de la enfermedad. Algunos pacientes presentaron manifestaciones neurológicas incluso en ausencia de síntomas respiratorios lo que subraya la diversidad de las manifestaciones clínicas de la enfermedad y la importancia de considerar síntomas neurológicos al evaluar a los pacientes con COVID-19.

En un estudio observacional que se hizo en una serie de casos en Francia se determinó que el 65% de los enfermos de COVID-19 que fueron ingresados en unidades de cuidados intensivos presentó signos de confusión (o delirio confusional) y el 69% refirió excitación psicomotora. El delirio confusional se ha asociado a un aumento del riesgo de muerte en el marco del COVID-19. Además, COVID-19 se ha asociado a accidentes cerebrovasculares (incluidos los tipos isquémico y hemorrágico) debido a los informes de varias series de casos y series de cohortes que se han llevado a cabo en China, Francia, los Países Bajos, el Reino Unido y los Estados Unidos de América. Además, se han registrado casos de síndrome de Guillain-Barré y meningoencefalitis en pacientes de COVID-19.¹⁴

En general, los niños suelen experimentar síntomas más leves de COVID-19 en comparación con los adultos. Incluso en lactantes, se ha notificado un número relativamente pequeño de casos confirmados de COVID-19, y estos también presentan una forma leve de la enfermedad. Aunque las manifestaciones son leves en la mayoría de los niños, se ha observado un cuadro clínico inicial agudo en algunos niños y adolescentes. Este cuadro está caracterizado por un síndrome hiperinflamatorio que puede llevar a insuficiencia multiorgánica y choque. Este fenómeno se denomina síndrome inflamatorio multisistémico asociado temporalmente al COVID-19.

La comprensión de las secuelas a mediano y largo plazo del COVID-19 es un área en evolución, se están llevando a cabo investigaciones para entender mejor las manifestaciones persistentes después de la infección aguda. Entre estas secuelas, ha surgido el término "síndrome pos-COVID-19" o "COVID-19 de larga duración", aunque todavía no existe un consenso mundial en terminología y definición clínica específica. Algunos pacientes, incluso aquellos que han tenido síntomas leves o moderados durante la fase aguda de la infección, experimentan síntomas persistentes que pueden afectar a diversas áreas del cuerpo y la salud mental.

Estos síntomas prolongados pueden incluir fatiga persistente, dificultades respiratorias, problemas neurológicos, trastornos del sueño, dolores musculares y articulares, y problemas cognitivos. En relación con los pacientes en estado crítico, se ha observado que algunos desarrollan el "síndrome poscuidados intensivos", que es una afección que involucra una serie de problemas físicos, cognitivos y psicológicos que persisten después de la hospitalización en una unidad de cuidados intensivos (UCI). En el contexto del COVID-19, este síndrome puede estar presente tanto en

pacientes críticos como en aquellos que han tenido formas más leves de la enfermedad.

Sin embargo se ha notificado que los pacientes que no se hospitalizan, o aquellos que presentan COVID-19 leve o moderado y los niños refieren síntomas crónicos y secuelas a medio y largo plazo. Datos recientes relativos a las consecuencias a largo plazo de la COVID-19 para pacientes en Wuhan constituyeron una advertencia de que existía la posibilidad de que algunos pacientes presentaran alteraciones y complicaciones crónicas 6 meses después de haber recibido el alta hospitalaria. La investigación y el seguimiento a largo plazo de los pacientes recuperados de COVID-19 son esenciales para comprender completamente las consecuencias a largo plazo de la enfermedad y desarrollar estrategias de manejo adecuadas.

7.1.2 Epidemiología

Las primeras cepas de coronavirus humanos se identificaron en la década de los sesenta. Antes de la aparición del SARS, tan sólo se conocían varias cepas de alfa (229E) y betacoronavirus (OC43). El SARS-CoV se detectó en Guangdong, sureste de China, y causó una pandemia entre 2002 y 2003 con más de 8.000 casos confirmados y 774 muertes en 37 países. El murciélago *Rhinolophus* fue el reservorio en el que se detectaron anticuerpos positivos anti-SARS-CoV. El reservorio intermedio fue la civeta, desde la que el virus saltó al ser humano. El cuadro inicial fue un síndrome viral, seguido por síntomas respiratorios (tos y disnea), que en un 20% se complicaban con un SARS. Algunos pacientes presentaron fallo multiorgánico. La mortalidad fue del 10%.

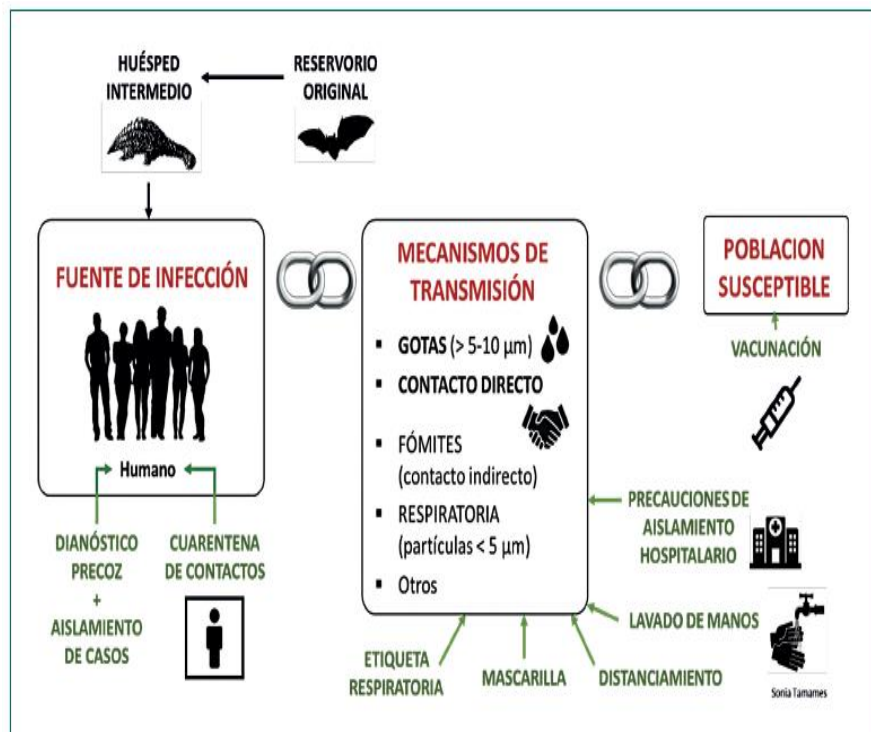
El MERS-CoV se detectó por primera vez en Oriente Medio (Jordania y Arabia Saudí) en 2012 y hubo 2.500 casos confirmados y 858 muertes. El cuadro clínico fue un síndrome respiratorio que podía complicarse con SARS, síntomas gastrointestinales y fallo renal. El MERS-CoV se originó en murciélagos de las especies *Pipistrellus* y *Perimyotis*, y a su vez se transmitió al camello (reservorio intermedio) y, mediante transmisión zoonótica, al ser humano. En Arabia Saudí sucedió una importante transmisión nosocomial en diversos hospitales y se infectó numeroso personal sanitario y familiares de pacientes. En el brote de Corea del Sur de 2015, hubo una transmisión más eficiente entre personas.²⁸

Hasta el 14 de abril del 2020, fueron confirmados en el mundo más de 1 792 000 casos positivos, más de 110 000 personas fallecieron, y más de 412 000 pacientes se han recuperado de la enfermedad, según datos de la Universidad Johns Hopkins. El 11 de abril, Estados Unidos se convirtió en el país más afectado por el coronavirus, registrando 530 200 casos confirmados y 20 614 muertes. Son 5 los países con más de 100 000 casos positivos. A EE.UU., le sigue España (163 027 casos), Italia (152 271), Francia (130 730) y Alemania (125 452). China cuenta con el total 83 134 casos. En cuanto a fallecidos, detrás de EE.UU. se encuentran Italia (19 468 decesos), España (16 972), Francia (13 832), Reino Unido (9 875) y China con (3 343).³

En América Latina, la nación más afectada es Brasil con 20 984 casos positivos y 1 141 muertes; en Perú se tienen 10 303 casos y 230 muertos.³ Los coronavirus humanos 229E, OC43, NL63 y HKU1 son endémicos mundialmente y responsables del 15-30% de las infecciones del tracto respiratorio superior, rinitis, laringitis y faringitis, así como de la otitis. En ocasiones, pueden causar infecciones más graves, como bronquitis, bronquiolitis, exacerbación de asma o SARS. Los brotes asociados al MERS-CoV y al SARS-CoV 1 y 2 han causado una elevada mortalidad en grupos de población más vulnerable, como ancianos y personas inmunodeprimidas o con enfermedades graves.²⁸

El SARS-CoV-2 se transmite a través de pequeñas gotitas respiratorias que se liberan al hablar, toser o estornudar. Estas gotitas pueden viajar una distancia de uno a dos metros y son la principal vía de contagio, especialmente en entornos cercanos y cerrados. En entornos cerrados, especialmente en hospitales, se pueden formar aerosoles más grandes que contienen partículas virales que pueden permanecer suspendidos en el aire durante un período prolongado, lo que aumenta la capacidad de contagio. La transmisión por fómites, la contaminación de superficies con el virus, también es posible. Estudios experimentales han demostrado que el virus se ha detectado en diversas secreciones corporales, como sangre, heces, saliva y orina, en personas infectadas.

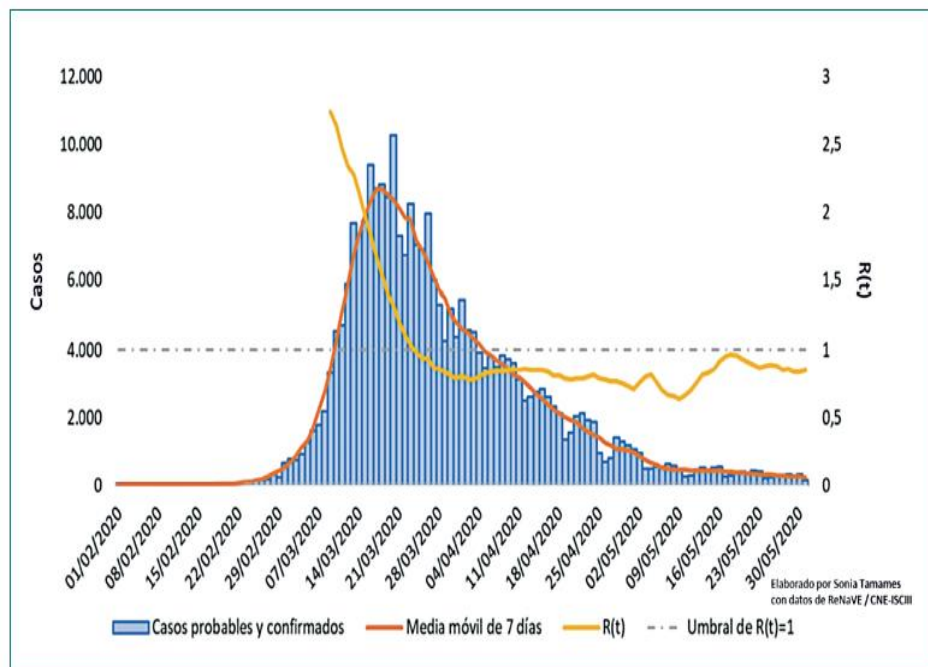
Figura 2. Cadena de transmisión y medidas de prevención de la infección por SARS-CoV-2.



Fuente: Molina M. 2020

Aunque el R_0 es un valor promedio, en el SARS-CoV-2, como ocurrió en 2002 con el SARS-CoV, tienen especial relevancia los eventos superdiseminadores. Estos eventos no se pueden atribuir exclusivamente a una mayor infecciosidad del caso índice, sino que suelen confluír factores de contacto social estrecho e intenso, como sucede en celebraciones familiares, religiosas o laborales, en ocasiones de carácter internacional. Un único evento superdiseminador puede producir más de 40 casos secundarios y, en el caso del SARS-CoV-2, incluso a partir de un caso índice asintomático.¹⁶

Figura 3. Curva epidemiológica por fecha de inicio de síntomas notificados a Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, entre febrero y mayo de 2020.



Fuente: Molina M. 2020

7.1.3 Origen y ciclo biológico del SARS-CoV-2

En el año 2019 surgió un nuevo coronavirus en la ciudad china de Wuhan, en la provincia de Hubei, que inicialmente fue denominado como 2019-nCoV (2019 novel coronavirus). El virus fue finalmente denominado como SARS-CoV-2 por el Comité Internacional de Taxonomía de Virus y a la enfermedad como COVID-19 (Coronavirus Infectious Disease-2019). El virus recibió este nombre debido a que guarda casi un 80% de homología genética con el SARS-CoV causante del brote del año 2002. El origen de este virus no está descubierto en su totalidad. El SARS-CoV-2 es un virus zoonótico que deriva de coronavirus procedentes de murciélagos relacionados con el virus que dio lugar al brote del SARS-CoV en 2002.¹⁶

Existe la posibilidad de que haya habido un hospedador intermedio entre los murciélagos (donde se ha identificado un reservorio natural de coronavirus) y los humanos. Esta especie intermedia podría haber permitido que el virus se adaptara mejor a los humanos. Inicialmente, se señaló al pangolín como un posible hospedador intermedio. Algunos estudios encontraron similitudes genéticas entre coronavirus encontrados en pangolines y el SARS-CoV-2. Otra hipótesis es que el virus pudo haber saltado directamente de los murciélagos a los humanos sin necesidad de un hospedador intermedio. Este escenario sugiere que el SARS-CoV-2 podría haber adquirido gradualmente la capacidad de transmitirse eficientemente entre los humanos incluso antes del brote en Wuhan.

El ciclo viral comienza con adhesión del virus a las células diana, son principalmente las células del epitelio respiratorio y del aparato digestivo. La interacción entre la proteína de la espícula viral y el receptor de la célula huésped es crucial. La Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) es el receptor principal que utiliza el SARS-CoV-2 para entrar en las células pulmonares. La unión de la proteína de la espícula del virus a ACE2 facilita la entrada del virus en la célula. Una vez que el virus ha entrado en la célula huésped, se inicia el ciclo de replicación. Esto implica el procesamiento del ARN viral (ARNv) y la traducción de segmentos subgenómicos de ARNm. Estos segmentos se utilizan para la síntesis de proteínas virales, las necesarias para formar nuevas partículas virales.

Después de la replicación viral y la formación de partículas virales en la célula huésped, la progenie viral sale de la célula infectada y continúa la infección, este proceso conduce a la progresión de la infección. La capacidad del virus para propagarse rápidamente entre humanos se ha adquirido por su capacidad de persistir y replicarse en el huésped secundario, el ser humano. Las sucesivas modificaciones genéticas del virus en el huésped secundario han permitido que la proteína S (Spike) del virus se una de manera eficiente a los receptores ACE2 de las células alveolares y otras células del cuerpo. La propagación continua del virus puede persistir hasta que se produzca el aclaramiento de la infección por el sistema inmune o hasta que se produzca la muerte del individuo.

7.1.4 Agente etiológico

El virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae. Esta familia se subdivide en cuatro géneros: Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus. Muchos coronavirus de los cuatro géneros mencionados son causantes de enfermedades en animales domésticos. Los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy son siete, y pertenecen a uno de los dos primeros géneros mencionados. Desde el punto de vista ecoepidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos.⁴

Tabla 1. Clasificación de los coronavirus de importancia en la salud humana.

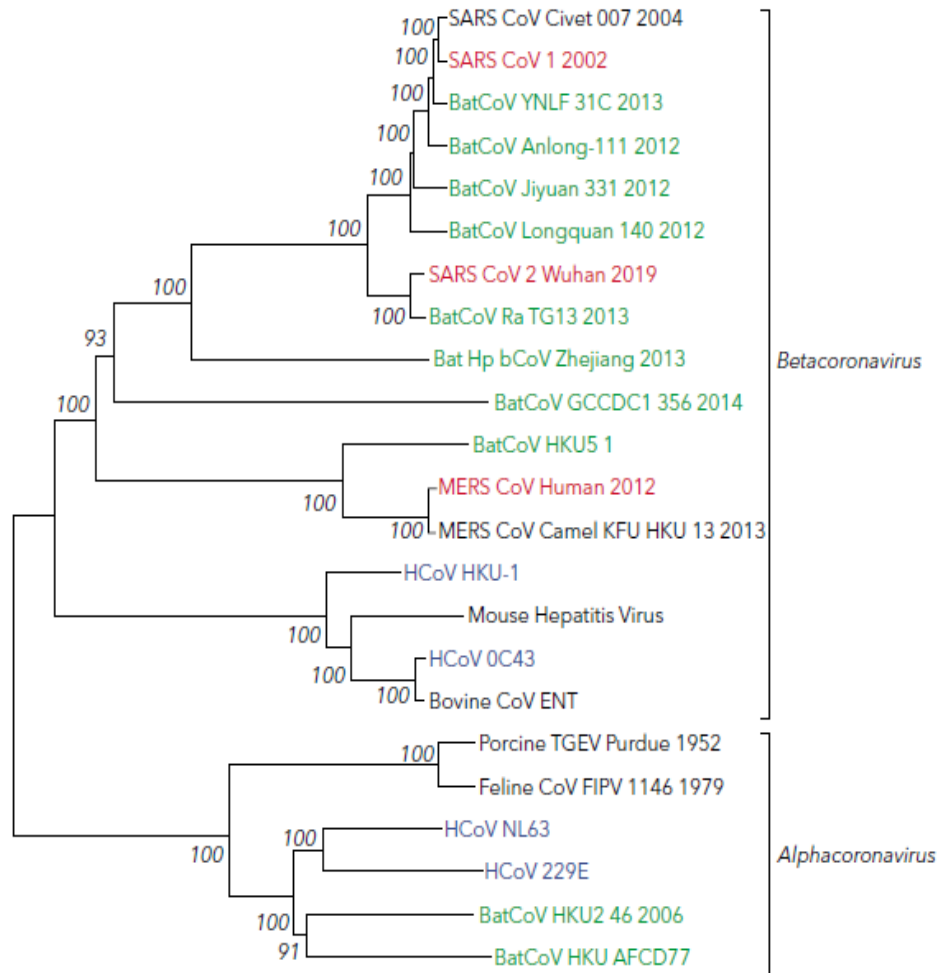
Adquiridos en la comunidad (asociados con enfermedad respiratoria leve)
Coronavirus humano 229E
Coronavirus humano OC43
Coronavirus humano NL63
Coronavirus humano HKU-1
Zoonóticos (asociados con enfermedad respiratoria grave)
SARS-CoV. Coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS)
MERS-CoV. Coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS)
SARS-CoV-2. Coronavirus de COVID-19

Fuente: Díaz F, Toro A. 2020

Los coronavirus humanos son comunes y circulan libremente en la población de todos los continentes. Suelen causar enfermedades respiratorias leves y se estima que son responsables de entre el 10% y el 30% de los casos de resfriado común. Los coronavirus zoonóticos, que tienen su origen en animales, pueden causar epidemias de enfermedad respiratoria grave en humanos. Estos virus pueden pasar transitoriamente de animales a humanos y generar brotes significativos. Los betacoronavirus, una de las subfamilias de los coronavirus, están filogenéticamente relacionados con coronavirus de murciélagos. Estos murciélagos podrían haber sido la fuente directa del virus para los humanos o podrían haber transmitido el virus a través de un hospedero intermediario.

El hospedero intermediario para el SARS-CoV fue la civeta (un animal silvestre), mientras que para el MERS-CoV fue el dromedario. Estos animales actuaron como intermediarios entre los murciélagos, que son reservorios naturales de coronavirus, y los humanos. En el caso del SARS-CoV-2, el virus que causa el COVID-19, aún no está claro cuál pudo haber sido el intermediario. No se ha identificado de manera concluyente el animal o la cadena de transmisión que llevó el virus a los humanos, y la posibilidad de un salto directo desde murciélagos o a través de un intermediario no ha sido confirmada.

Figura 4. Árbol filogenético, evolución de los coronavirus de importancia humana y parientes más cercanos.



Fuente: Díaz F, Toro A. 2020

7.1.5 Tipos de coronavirus

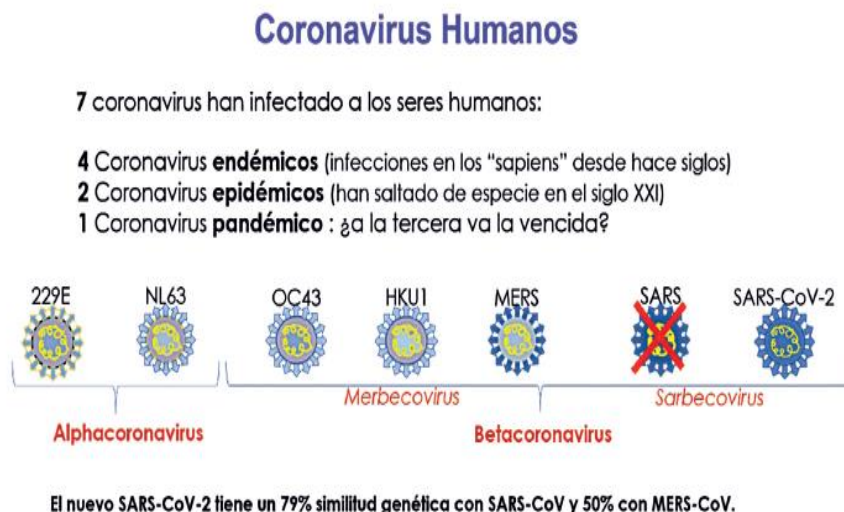
Pertenecientes al orden Nidovirales y a la familia Coronaviridae, estos virus envueltos de tipo ARN se distinguen en 4 géneros: alfa, beta, delta y gamma; los dos primeros infectan a los humanos, provocando enfermedades que van desde un resfrío leve hasta infecciones severas como el MERS, y el SARS causantes de miles de muertes.³ Los coronavirus que han infectado al ser humano pertenecen a dos géneros: los alfacoronavirus (HCoV-229E y HCoV-NL63) y los betacoronavirus (HCoV-HKU1, HCoV-OC43), coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave [SARS-CoV], coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio [MERS-CoV] y el recientemente descrito como SARS-CoV-2, que representa el séptimo coronavirus con repercusión directa en la salud humana.¹⁶

Las infecciones por coronavirus tienen una distribución mundial y ocasionan hasta la tercera parte de las infecciones respiratorias agudas comunitarias, predominando, sobre todo, a finales del otoño, en el invierno y comienzo de la primavera. ¹⁶ De los siete coronavirus que afectan a humanos (HCoV), cuatro son endémicos en todo el mundo y generan síntomas de resfrío, siendo los tipos 229E y OC43 los responsables del resfrío común, mientras que los tipos NL63 y HKU1 también se le asocian a problemas respiratorios. En algunos casos pueden producir infección en vías respiratorias inferiores, incluso neumonía en pacientes vulnerables, adultos mayores o personas inmunocomprometidas.

Si bien existen al menos siete especies diferentes de coronavirus humanos, su reservorio es fundamentalmente animal. En la actualidad, se han descrito más de 30 especies de coronavirus que infectan a distintos animales domésticos y peridomésticos (perros, gatos, cerdos, vacas, caballos, etc.), además de salvajes de mayor o menor proximidad al entorno humano (roedores, hurones, mapaches, civetas, murciélagos, etc.). Aunque se sospecha que pueden existir muchos más que no hayan sido descritos o caracterizados aún. Algunos de estos coronavirus pueden saltar entre diferentes especies antes de llegar al ser humano.

De hecho, así se ha documentado en los casos de los coronavirus humanos HCoV-229E, HCoV-OC43, SARS-CoV y MERS-CoV, en los que se ha descrito un hospedador intermedio entre el hospedador principal, que en muchos casos ha sido el murciélago, y el ser humano. Sin embargo, en el caso de los coronavirus humanos HCoV-NL-63 y HCoV-HKU1, no se ha logrado encontrar hasta la fecha ningún hospedador intermedio. Por tanto, desde un punto de vista didáctico y epidemiológico podemos clasificar a los coronavirus humanos como endémicos, epidémicos y pandémicos. ¹⁶

Figura 5. Clasificación epidemiológica e histórica de las especies de coronavirus humanos.



Fuente: Molina M. 2020

7.1.6 Estructura viral y sitio de entrada

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus que contiene en su interior una cadena única positiva de ARN. Su envoltura, cuyo diámetro oscila entre 60 y 140nm, le confiere una morfología redondeada o elíptica. Su genoma contiene elementos específicos que facilitan la replicación del virus y la formación de proteínas esenciales estructurales. El genoma completo se ha aislado de nueve enfermos de Wuhan y consta de un ARN de cadena única de 29.903 pares de bases que guarda una estrecha relación (88%) con dos betacoronavirus aislados en murciélagos.²⁸

Superficialmente pueden observarse proyecciones de la glicoproteína spike (S), y al igual que la mayoría de los betacoronavirus posee dímeros de proteínas hemaglutinina-esterasa (HE). La envoltura viral consta de dos proteínas que resaltan: la proteína M y la proteína E, siendo la primera la más abundante, mientras que la segunda se caracteriza por su carácter hidrofóbico; tanto la proteína M como la proteína E se fusionan con membranas lipídicas obtenidas de la célula hospedera. Esta estrategia es común en muchos virus y les permite formar una envoltura viral que facilita la entrada y salida de las células huésped.

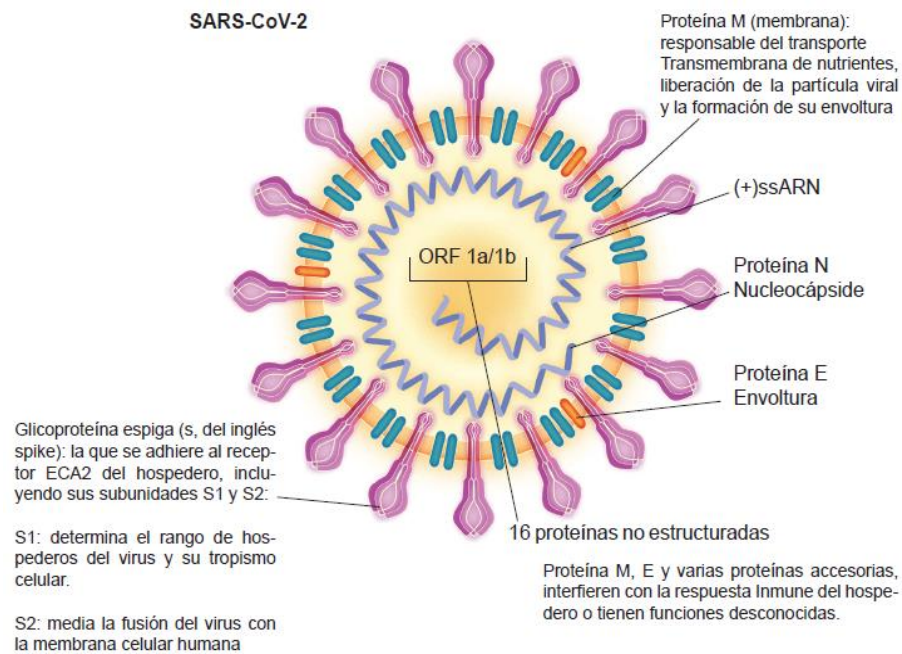
El genoma, está constituido por ARN de cadena simple, no segmentado y de polaridad positiva cargado con aproximadamente 30 kb con 15 marcos de lectura abiertos (ORFs, del inglés, Open Reading Frames), que le permiten formar hasta 28 proteínas, un número inusualmente elevado para un virus con genoma RNA de cadena simple. La mayoría de las proteínas codificadas en dichos ORFs no hacen parte de la estructura del virión, y por lo tanto se denominan no estructurales (NS); para evitar la desintegración del genoma, el ARN se encuentra unido a otra proteína estructural conocida como la nucleoproteína (Proteína N).⁴

Estudios filogenéticos sugieren que los murciélagos fueron huésped original y reservorio. La secuenciación genómica del SARS-CoV-2 comparte una homología del 96,2 y el 89%, respectivamente, con los coronavirus RaTG13 y ZXC21 del murciélago, y un 82% con el SARS-CoV. Su genoma tiene un número variable de marcos de lectura abierta, que son secuencias de ARN comprendidas entre dos codones, uno de inicio de la traducción y otro de terminación. El de mayor tamaño se llama ORF 1a/b y codifica dos poliproteínas llamadas pp1a y pp1b. El resto de los ORF codifica otras proteínas accesorias y estructurales.²⁸

El genoma cuenta con un extremo 5' no codificante, tiene un gorro o cap, y un extremo 3' con una cola de poli (A), que le permiten actuar como RNA mensajero. Dos terceras partes del genoma hacia el extremo 5' están ocupadas por los ORFs 1a y 1b, que generan poliproteínas largas, que mediante proteólisis producen una gran cantidad de proteínas no estructurales de tamaño variable. Entre estas están la RNA polimerasa dependiente de RNA (RdRp), una helicasa y dos proteasas; estas últimas encargadas de partir las poliproteínas en fragmentos funcionales. La otra tercera parte del genoma, hacia el extremo 3', contiene los ORFs que son las proteínas estructurales (S, E, M y N) y otras 9 proteínas pequeñas de función desconocida, que se traducen a partir de mRNAs subgenómicos.⁴

La glucoproteína S es esencial para la interacción con los receptores en las células huésped y facilita el anclaje del virus. Consta de dos subunidades, S1 y S2, siendo S1 responsable de determinar el tropismo específico por el receptor celular, y S2 participa en el proceso de fusión de las membranas celular y viral. Además de las proteínas estructurales, el genoma del SARS-CoV-2 codifica proteínas accesorias que pueden interferir con la respuesta inmune del huésped. Esta información es fundamental para comprender cómo el SARS-CoV-2 interactúa con las células huésped y cómo se ensambla y replica en el interior de estas células.

Figura 6. Estructura del SARS-CoV-2.



Fuente: Halabe J, Robledo Z, Fajardo G. 2022

7.1.6.1 Sitio de entrada

La entrada de los coronavirus se produce cuando su proteína de espiga (S) se une a un receptor llamado Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2), tras lo cual una Proteasa 2 de la Serina de la Transmembrana (TMPRSS2) facilita su ingreso a la célula. La mayor coexpresión de ACE2 y TMPRSS2 se encuentra en las células caliciformes o de goblet nasales y las células ciliares del aparato respiratorio. También se expresan en córnea, esófago, íleo, colon, hígado, vesícula biliar, corazón, riñón y testículo. No se encuentra ACE2 y TMPRSS2 en el bazo, músculo esquelético, retina, cerebro ni en la piel. Pacientes infectados con y sin síntomas, hisopados nasales muestran mayor carga viral que los orofaríngeos, el epitelio nasal es el principal portal inicial de la infección y transmisión.¹¹

El SARS-CoV-2 utiliza la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2) como receptor para ingresar a las células humanas. La ACE2 también fue el receptor utilizado

por el virus SARS-CoV, que causó el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS). La afinidad del SARS-CoV-2 por la ACE2 es significativamente mayor que la del SARS-CoV. La ACE2 se encuentra en mayores cantidades en el riñón, los pulmones y el corazón. Esto explica por qué estos órganos son particularmente afectados en algunos casos graves de COVID-19. La ACE2 participa en la regulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), transforma la angiotensina I en angiotensina 1-9 y la angiotensina II en angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores.

En los casos graves de COVID-19, se ha observado que los niveles de angiotensina II son elevados. Estos niveles elevados se correlacionan con la carga viral y el daño pulmonar, lo que sugiere una conexión entre la infección por SARS-CoV-2, la regulación del sistema RAAS y los efectos adversos en los órganos. La comprensión de estas interacciones puede tener implicaciones clínicas en el manejo de pacientes con COVID-19, especialmente en relación con el sistema cardiovascular y la presión arterial. Se están llevando a cabo investigaciones para comprender mejor estos procesos y desarrollar estrategias terapéuticas específicas.

Por otra parte, se ha observado que el SARS-CoV-2 induce la producción de daño cardíaco agudo e insuficiencia cardíaca, con un aumento en los niveles de troponina asociados a una mayor mortalidad. En un estudio reciente llevado a cabo por Guo y colaboradores, se encontró que de 187 pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19, el 27,8% tenía daño cardíaco asociado a la infección. La alta incidencia observada de síntomas cardiovasculares parece relacionada con la respuesta inflamatoria sistémica. Se sugiere que en gran parte, la virulencia asociada a la infección por SARS-CoV-2 es debida a su poderosa capacidad de activar una respuesta inmune, con una cascada de citoquinas inflamatorias, como uno de los mecanismos para el daño a nivel de órganos.⁴

7.1.7 Transmisión

El SARS-CoV-2 puede transmitirse por vía respiratoria mediante gotículas de Flügge (partículas mayores de 5-10 μm de diámetro) o por contacto estrecho entre el sujeto infeccioso y el susceptible. Las gotículas de Flügge son emitidas al respirar, hablar, toser o estornudar y pueden entrar en contacto con las mucosas (especialmente oral o nasal) de un sujeto susceptible cuando éste se encuentra en el radio de 1-2 metros. No se ha constatado transmisión por gotículas mayores de 5 μm más allá de los 2 metros de distancia con independencia del contexto (deportivo, sanitario, etc.). En consecuencia, a los efectos de definir quién se considera un contacto, será contacto estrecho aquel que haya permanecido al menos 15 minutos a menos de 2 metros de un sujeto infeccioso.¹⁶

La transmisión por contacto ocurre cuando una persona toca superficies contaminadas con secreciones infecciosas y luego toca mucosas, como la boca, nariz u ojos, que pueden actuar como puertas de entrada para el virus. Estudios han demostrado que el SARS-CoV-2 puede permanecer viable en diversas superficies durante diferentes periodos de tiempo. Por ejemplo, el virus puede persistir hasta 4

horas en el cobre, 24 horas en el cartón, 2-3 días en el acero inoxidable y hasta 3 días en el plástico. Aunque el virus puede permanecer en diversas superficies, los fómites contaminados no parecen desempeñar un papel fundamental en la transmisión general del virus, especialmente en entornos comunitarios.

Su importancia parece ser más relevante en entornos nosocomiales (en el ámbito hospitalario) donde la concentración de virus puede ser mayor y las precauciones deben ser más estrictas. Se asume el riesgo teórico de transmisión por fómites debido a la presencia del virus y su persistencia durante horas e incluso días en superficies contaminadas, sin embargo, se desconocen aspectos como si la dosis infectante adquirida por fómites sería suficiente y tampoco se han constatado transmisiones por esta vía. Una de las medidas que puede tener mayor impacto en la disminución de la propagación del virus es el lavado frecuente de manos, incluso en mayor magnitud que el uso de soluciones hidroalcohólica.

Aunque el virus puede persistir en diversas superficies durante diferentes periodos de tiempo, es susceptible a la inactivación mediante procedimientos de desinfección. Los alcoholes, como el etanol, propan-2-ol y propan-1-ol, son efectivos para reducir significativamente la infecciosidad del virus. Se recomienda utilizar alcoholes a concentraciones de entre 70-80% y aplicarlos durante un minuto para lograr una desinfección eficiente. El hipoclorito de sodio (NaClO) al 0,05-0,1% es otro agente biocida eficaz contra el SARS-CoV-2, se puede utilizar para desinfectar superficies. En superficies que podrían dañarse por el hipoclorito de sodio, se pueden emplear detergentes neutros como alternativa.

En el caso de prendas de ropa, donde el hipoclorito de sodio no es apropiado, se recomienda el lavado con agua caliente a más de 50°C, además del uso de detergentes neutros. El lavado con agua caliente y detergentes es eficaz para eliminar el virus de las prendas textiles. Estos procedimientos de desinfección son fundamentales para prevenir la propagación del virus, especialmente en entornos donde el riesgo de contaminación es alto. La transmisión respiratoria por vía aérea, es decir, la que se produce por inhalación de gotículas contaminadas menores de 5 µm, parece estar igualmente limitada al ámbito nosocomial y en situaciones que generan aerosoles, como la intubación o la administración de aerosoles.

En entornos comunitarios, la transmisión respiratoria generalmente se produce a través de gotas más grandes que se expulsan al toser o estornudar y que caen rápidamente al suelo. No se ha documentado la transmisión vertical del SARS-CoV-2 de madre a feto por vía transplacentaria. Los casos de transmisión madre-hijo generalmente ocurren después del parto por contacto estrecho, pero no a través de la transmisión transplacentaria. Aunque se ha detectado ARN del virus en la parte fetal de la placenta en algunos casos, no se ha demostrado la presencia de virus viable en esas muestras. No se descartan totalmente otros posibles mecanismos de transmisión, como la transmisión sexual o fecal-oral, pero no se cree que tengan un papel importante en la propagación general del virus.

Se ha especulado sobre la posibilidad de que las personas que han tenido infecciones recientes por otros coronavirus humanos, que causan resfriados comunes, puedan tener cierta protección cruzada frente al SARS-CoV-2. Los coronavirus pertenecen a la misma familia viral, y hay similitudes en algunas de sus proteínas. Sin embargo, la evidencia científica sobre la efectividad de esta protección cruzada aún no está clara y se necesita más investigación. También se ha explorado la posibilidad de que algunas vacunas existentes, como la triple vírica o las de la encefalitis japonesa, puedan conferir cierta protección o reducir la gravedad de la infección por SARS-CoV-2.

Cuando se utilizan técnicas de alta sensibilidad se ha observado que hasta el 99% de los infectados por SARS-CoV-2 presentan IgG, que se desarrollan alrededor de 3 semanas después del inicio de síntomas. Aún no es posible afirmar que estos anticuerpos sean protectores, aunque por analogía con otros coronavirus se cree que sí podrían serlo. La persistencia de esta protección tampoco se conoce, pero no es probable que sea definitiva. En España, según los resultados preliminares de la segunda ronda del estudio nacional de sero-epidemiología, tras la primera ola pandémica habría desarrollado IgG un 5,2% de la población española. Podría parecer que el escaso número de casos en población infantil y adolescente es debido a que también es la población minoritaria.

Al observar la tasa de seropositivos por grupos de edad se observa una tendencia ascendente a medida que aumenta la edad prácticamente lineal de 0 a 74 años. Aunque seropositividad y tasa de ataque no son sinónimos, sí puede establecerse una fuerte correlación entre ambas, salvo en los ancianos donde probablemente la inmunosenescencia pueda suponer un factor de confusión. El mayor volumen de contactos se produce de forma intrageneracional, es decir, contactos estrechos de una persona son mayoritariamente con personas de su misma edad. También existe, en menor medida, contactos inter-generacionales con descendientes y progenitores, en rangos de más o menos 25-35 años. La probabilidad de tener un contacto fuera de estos rangos es prácticamente despreciable.

7.1.8 Replicación viral

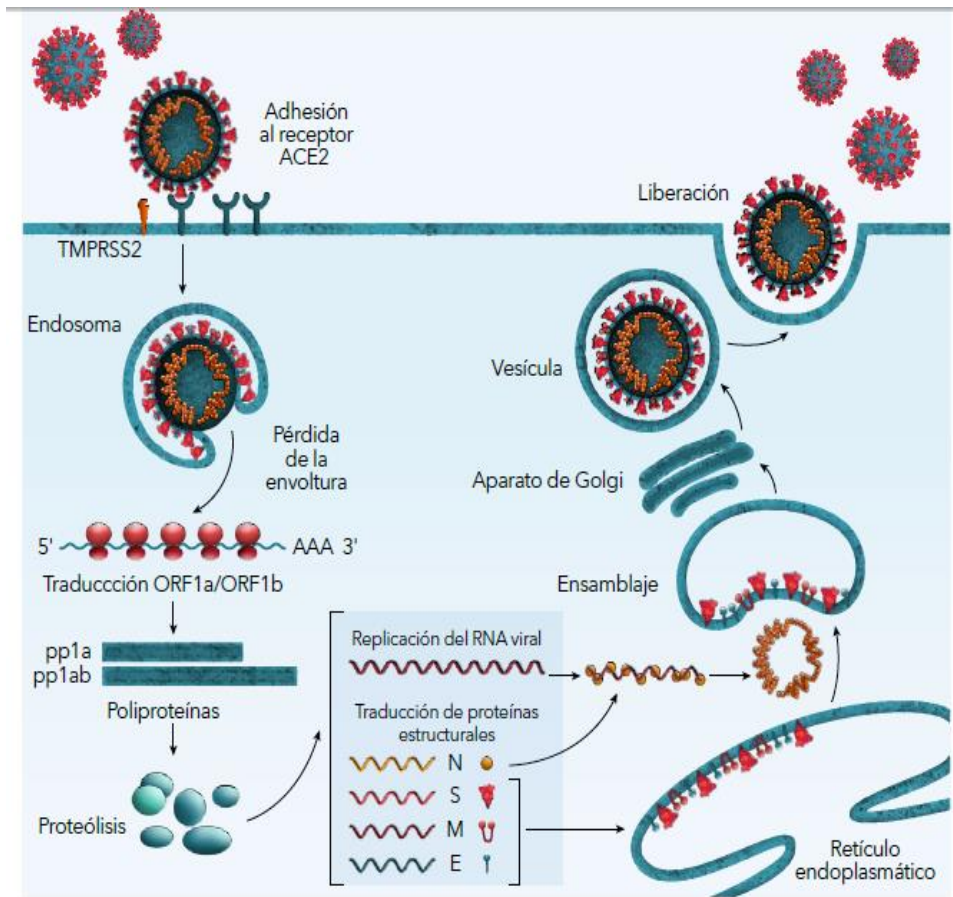
Al llegar a la célula blanco, la proteína S se une al receptor en la célula, la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2).⁴ El receptor de la ECA2 está presente en neumocitos del tracto respiratorio inferior, que son la diana principal, las células del endotelio vascular, el riñón y el músculo liso. El residuo 394 de la glutamina del dominio que se liga al receptor es reconocido por el residuo lisina 31 del receptor de la ECA2. Tras la unión, se produce un cambio conformacional de la proteína S que facilita la fusión de la envoltura del SARS-CoV-2 con la membrana de la célula infectada y la entrada del ARN genómico al compartimento intracelular.

El dominio de ligazón al receptor del SARS-CoV-2 es estructuralmente similar al del SARS-CoV. La proteína S es luego clivada por una proteasa celular (TMPRSS2), en dos subunidades, S1 y S2. La subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD, del inglés, Receptor Binding Domain), en tanto que la subunidad S2 contiene el

péptido para la fusión a la membrana celular. Una vez en el interior celular, se activa un proceso de traducción de poliproteínas, que, a su vez, se escinden por proteólisis en proteínas menores hasta formar una serie de proteínas no estructurales del complejo transcriptasa-replicasa viral. Se trata de un proceso muy dinámico en el que, después, las ARN-polimerasas sintetizan ARN mensajeros subgenómicos, que a su vez se traducirán en proteínas víricas.²⁸

Luego de su entrada, mediante un endosoma, el virus es desenvuelto y el RNA viral es liberado al citoplasma, para iniciarse la traducción de los genes ORF 1a y 1b en sus proteínas, las cuales realizan la replicación del genoma viral. Las proteínas estructurales codificadas hacia el extremo 3' son traducidas a partir de mRNAs transcritos desde la hebra de polaridad negativa. Estas proteínas son ensambladas con el genoma viral en las membranas celulares internas del retículo endoplasmático y aparato de Golgi, formándose las nuevas partículas virales. Las vesículas que contienen los nuevos viriones se fusionan con la membrana celular para liberar los virus al exterior, proceso llamado exocitosis. Los viriones son transportados y liberados para infectar a otras células en un nuevo ciclo.

Figura 7. Replicación del SARS-CoV-2



Fuente: Díaz F, Toro A. 2020

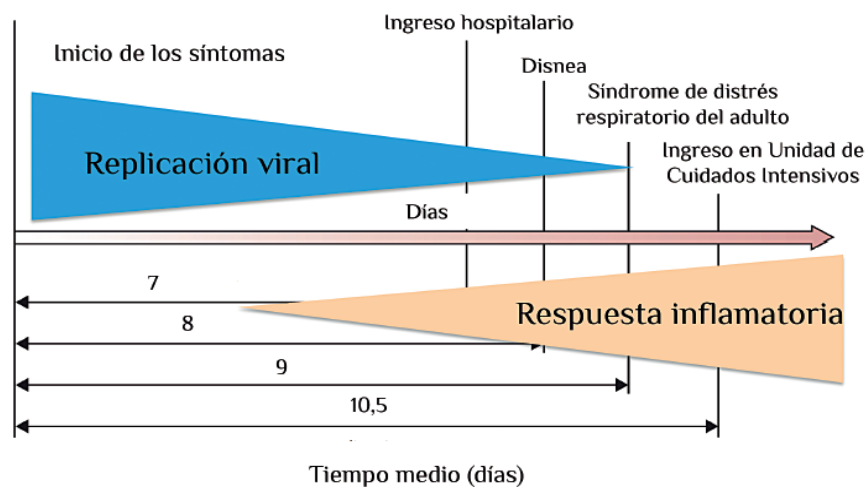
7.1.9 Período de incubación

El período de incubación para el SARS-CoV-2 es de 4 a 6 días tras la exposición, con un rango que suele oscilar entre 1 y 14 días, tiempo utilizado habitualmente como margen de seguridad en las cuarentenas. Sin embargo, se han publicado casos con transmisión del virus hasta después de 30 días tras el contagio en sujetos asintomáticos. El tiempo desde el inicio de los síntomas y la hospitalización por agravamiento de la enfermedad suele ser de 7 días. En casos graves, el tiempo medio desde el inicio de la enfermedad hasta la aparición de disnea es de 5 días, hasta precisar hospitalización de 7 días y hasta que desarrollan el Síndrome de Distrés Respiratorio del Adulto (SDRA) 8 días.

Cuando la enfermedad es leve, el tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta la recuperación del paciente suele ser de 2 semanas y de 3 a 6 cuando esta es grave. El período de latencia (tiempo entre la infección hasta la capacidad de transmitir) es de 3.69 días. El shedding es un término acuñado para describir la liberación al medio ambiente de partículas virales desde células infectadas, ya sea a través de secreciones o de líquidos corporales, siendo la duración media de 20 días (RIC 17-24) y la mayor duración hasta 37 días. Sin embargo, el período de infecciosidad, durante el cual el individuo permanece infeccioso se ha establecido desde 2 días antes del inicio de síntomas hasta 10 días después, con el pico en tres días y medio.¹¹

El 97.5% de los pacientes desarrollan síntomas a los 11.5 días, pero existe un pequeño porcentaje de pacientes que pueden tardar más tiempo en mostrar esta sintomatología (se habla de la necesidad de poder ampliar en ciertos casos más graves o críticos la monitorización y cuarentena en más de esos 14 días establecidos). Se ha comparado el período de incubación del SARS-COV-2, el SARS-COV y el MERS-COV y no se observan especiales diferencias en los períodos de incubación en los 3 casos.³¹

Figura 8. Fases de la infección por SARS-CoV-2.



Fuente: Molina M. 2020

7.1.10 Presentación de la enfermedad

La infección por SARS-CoV-2 se presenta como una infección asintomática o bien como una enfermedad, COVID-19 con un curso leve, moderado, severo y crítico. Las infecciones asintomáticas representan del 30 al 50% de los casos, siendo diagnosticados por la detección de ácidos nucleicos virales durante investigaciones de contactos. Aunque no presentan signos ni síntomas, ni anomalías radiológicas aparentes, tienen el potencial de transmisión igual al de aquellos con síntomas. La incidencia de infecciones asintomáticas en niños son menores, posiblemente debido a niveles altos de receptores ACE2.⁷

En Guatemala, el Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social ha informado que en 64,870 casos confirmados de todas las edades los síntomas reportados fueron fiebre (84%), tos (59%), malestar general (57%), cefalea (53%), mialgias (44%), faringodinia (32%), anosmia o disgeusia (30%), disnea (22%), rinorrea (21%) y vómitos (17%). Se ha propuesto la clasificación de la infección en tres fases que pueden ser progresivas: temprana (I), fase pulmonar con y sin hipoxia (IIa/IIb) y fase de hiperinflamación (III). La fase I corresponde a una replicación viral activa y la presencia de síntomas como fiebre de corta duración, tos y constitucionales leves, linfopenia y usualmente ningún hallazgo radiológico.

Luego de cinco a siete días algunos pacientes progresan al estadio II, que corresponde a una enfermedad moderada con neumonía radiológicamente comprobada, disnea y fatiga, acompañada de desaturación ($\text{SatO}_2 < 90\%$) e hipoxemia ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300\text{mmHg}$). La fase III representa la progresión a un estado hiperinflamatorio que será descrito más adelante, con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), choque cardiogénico, con una elevación importante de biomarcadores inflamatorios, alteraciones de la coagulación y entre otras alteraciones.¹¹

Se calcula que el 80% de los casos de COVID-19 presentan síntomas y signos de leves a moderados (o comunes) y el restante 20% presenta síntomas de severos a críticos (en los casos graves) y necesitarán ser tratados en una unidad de cuidados intensivos. La tasa de letalidad del COVID-19 es de 3.4% (pero puede variar dependiendo del contexto), lo que significa que, de 100 personas contagiadas, de 3 a 4 personas fallecerán debido a complicaciones relacionadas con los síntomas y signos severos o críticos.³³

7.1.11 Manifestaciones clínicas

El curso de COVID-19 es variable y va desde la infección asintomática hasta la neumonía grave que requiere ventilación asistida y es frecuentemente fatal. La forma asintomática y las presentaciones leves son más comunes en niños, adolescentes y adultos jóvenes, en tanto que las formas graves se observan más en los mayores de 65 años y en personas con condiciones crónicas como diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, e hipertensión, entre otras afecciones.⁴

El período medio de incubación es de cinco días (rango medio: 3-7, con un máximo de 14 días). Durante la fase de replicación viral, que dura varios días, los sujetos pueden presentar síntomas leves consecuencia del efecto del virus y de la respuesta inmune innata. La afectación de las vías respiratorias bajas sucede cuando el sistema inmune no consigue frenar la propagación y replicación del virus y los síntomas respiratorios surgen a consecuencia del efecto citopático sobre las células del pulmón. Las principales manifestaciones clínicas por COVID-19 son fiebre, tos seca, disnea y estrés respiratorio agudo. Sin embargo, muchos sujetos infectados pueden ser asintomáticos o presentar síntomas leves, como cefalea, tos no productiva, fatiga, mialgias y anosmia.

Algunos pacientes pueden padecer un SARS una semana después de iniciados los síntomas y puede ser mortal. La mortalidad global se estima en un 8% y se debe a insuficiencia respiratoria con hipoxia o fallo multiorgánico. El sistema inmune adquirido actúa en un segundo momento y la carga viral del SARS-CoV-2 se reduce, pero en algunos pacientes se ha observado una reacción sistémica hiperinflamatoria grave, que se ha denominado tormenta de citocinas, y que recuerda al síndrome de linfocitosis hemofagocítica desencadenado por otras infecciones virales.²⁸

Pacientes ancianos o con enfermedades graves son el grupo de población más vulnerable. La hipertensión arterial (24%), la diabetes mellitus (16%), la cardiopatía isquémica (6%), la patología cerebrovascular (2,3%) y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (3,5%) son las comorbilidades más frecuentes en las formas graves de COVID-19. La edad avanzada y la presencia de condiciones médicas preexistentes pueden comprometer el sistema inmunológico y la capacidad del cuerpo para combatir la infección, lo que hace que estos individuos sean más propensos a desarrollar formas graves de la enfermedad, incluyendo complicaciones respiratorias y cardiovasculares.

Tabla 2. Frecuencia de los síntomas de una serie de 1.099 pacientes ingresados con SARS-CoV-2 en Wuhan.

Tos	68%	Dolor de garganta	14%
Fatiga	38%	Escalofríos	12%
Producción de esputo	34%	Congestión nasal	5%
Disnea	19%	Náusea-vómitos	5%
Mialgias/artralgias	15%	Diarrea	4%
Cefalea	14%	Infección conjuntival	1%

Fuente: Carod F. 2020

Los síntomas asociados a COVID-19 son muy variados. En el informe de la OMS en China se describen los síntomas y signos más frecuentes en 55.924 casos confirmados por laboratorio, que incluyen fiebre (87,9%), tos seca (67,7%), astenia (38,1%), expectoración (33,4%), disnea (18,6 %), dolor de garganta (13,9%), cefalea (13,6%), mialgias o artralgias (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 frecuentes en el momento del ingreso hospitalario son fiebre, astenia y tos. Además de edad y comorbilidades, los pacientes que desarrollan neumonía tienen con frecuencia síntomas más intensos los primeros días, fiebre alta, astenia y disnea. ¹⁶

En la serie más larga publicada por el Centro de Control de Enfermedades de China, en la que se describen las características de todos los casos detectados en China continental desde el inicio del brote hasta el 11 de febrero de 2020 (72.314 casos), el 1,2% de los casos fueron asintomáticos. Estos casos se detectaron en el contexto de búsquedas exhaustivas en brotes intrafamiliares. Los casos asintomáticos son más frecuentes en niños. Algunos de ellos presentan alteraciones radiológicas pulmonares, como opacidades multifocales y alteraciones analíticas, como la elevación de la fosfatasa. ¹⁶

También se han descrito otros síntomas relacionados con distintos órganos y sistemas. Neurológicos: en un estudio con 214 pacientes ingresados en un hospital de Wuhan, el 36% tenía síntomas neurológicos: mareo (17%), alteración del nivel de conciencia (7%), accidente cerebrovascular (2,8%), ataxia (0,5%), epilepsia (0,5%) y neuralgia (2,3%). Cardiológicos: la enfermedad puede presentarse con fallo cardíaco o daño miocárdico, incluso en ausencia de fiebre y síntomas respiratorios. Oftalmológicos: en una serie de 534 pacientes confirmados en Wuhan se detectaron en 20,9% ojo seco, 12,7% visión borrosa, 11,8% sensación de cuerpo extraño y 4,7% congestión conjuntival.

Entre otros síntomas están los otorrinolaringológicos: los síntomas más frecuentes son dolor facial, obstrucción nasal, disfunción olfatoria y del gusto. Entre el 5% y el 65% de los pacientes presentan hiposmia-anosmia e hipogeusia-disgeusia, siendo en muchos casos el primer síntoma. Dermatológicos: se han observado manifestaciones muy variadas, desde erupciones tipo rash (principalmente en el tronco), erupciones urticarianas vesiculosas similares a varicela o púrpura y lesiones acrocianóticas parcheadas, de pequeño tamaño, a veces confluentes y en ocasiones con ampollas en los dedos de manos y pies. Estas lesiones son similares a la perniosis (sabañones) y aparecen con más frecuencia en niños y adolescentes sin otros síntomas. ¹⁶

Se describe una mayor incidencia de fenómenos tromboticos asociados a casos de COVID-19 que se manifiestan como infartos cerebrales, isquemia cardiaca, muerte súbita, embolismos o trombosis venosa profunda. También se observa mayor incidencia de hemorragias. La fatiga es común, y las mialgias y la cefalea ocurren entre el 10% y 20% de los casos. La disnea se ha reportado con frecuencias muy variables, desde 8% hasta más del 60%, dependiendo de los criterios de inclusión de cada estudio; la disnea puede aparecer desde el segundo día pero puede tardar hasta 17 días, parece

asociarse a desenlaces más graves. Síntomas de afectación del tracto respiratorio alto, como dolor de garganta, congestión nasal y rinorrea, se presentan en menos del 15% de los casos.

Las manifestaciones gastrointestinales, como náuseas, vómito, malestar abdominal y diarrea, se presentan tempranamente entre el 10% y 20% de los pacientes. La anorexia se manifiesta en uno de cada cuatro casos, y es más frecuente a partir de la segunda semana de la enfermedad. Estos síntomas digestivos se correlacionan con mayor frecuencia de detección y mayor carga viral en materia fecal. Entre las complicaciones más comunes por COVID-19 se menciona la neumonía, presente virtualmente en todos los casos graves, el síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SDRA), la miocarditis, el daño renal agudo y las sobreinfecciones bacterianas, frecuentemente en la forma de choque séptico.

Los trastornos de la coagulación, expresados por la prolongación del tiempo de protrombina, el aumento del dímero D y la disminución en el recuento de plaquetas, han llevado a pensar que la coagulación intravascular diseminada es uno de los fenómenos comunes en los casos graves, por lo que algunos recomiendan anticoagulación temprana. El compromiso de múltiples órganos se expresa por la alteración de las pruebas bioquímicas, como la elevación de las aminotransferasas, deshidrogenasa láctica, creatinina, troponinas, proteína C reactiva y procalcitonina.⁴

7.1.11.1 Factores de riesgo y respuesta humoral

Los factores de riesgo asociados a un mal pronóstico en pacientes infectados con el virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, han sido objeto de estudio desde el inicio de la pandemia. La edad avanzada ha sido identificada como uno de los factores de riesgo más importantes para un mal pronóstico en pacientes con COVID-19. La mayoría de las muertes por COVID-19 ocurren en personas mayores de 60 años. Las comorbilidades, o la presencia de otras condiciones médicas subyacentes, también aumentan el riesgo de complicaciones graves y muerte.

Entre las comorbilidades más frecuentes asociadas a peores resultados se encuentran la hipertensión arterial y la diabetes. La prevalencia de comorbilidades en personas infectadas varía según la población estudiada y los datos disponibles. En series de casos publicadas en China, la presencia de comorbilidades en pacientes hospitalizados osciló entre el 23,2% y el 51%. Además de la hipertensión arterial y la diabetes, otras condiciones médicas como enfermedades cardíacas, enfermedad pulmonar crónica, obesidad y enfermedades inmunosupresoras también se han asociado con un mayor riesgo de complicaciones.

Otras comorbilidades son otras enfermedades cardiovasculares distintas de la hipertensión arterial y la obesidad, enfermedad renal grave y cirrosis hepática. Los hombres desarrollan una enfermedad grave con más frecuencia que las mujeres. También se consideran más vulnerables las personas que viven o trabajan en instituciones cerradas, especialmente las personas mayores que viven en residencias. No hay evidencia de que el curso de la enfermedad sea más grave en las mujeres

embarazadas. Sorprendentemente, la prevalencia de enfermedades respiratorias como el asma o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica es baja en casi todas las series reportadas.

La respuesta humoral frente al SARS-CoV-2 parece ocurrir de forma similar a la observada en el virus SARS-CoV del año 2002. La aparición de la IgM comienza aproximadamente a los 7 días desde el comienzo de la infección y es detectable mediante métodos indirectos. El título de la IgM comienza a disminuir tras la semana 4 de la infección y en gran parte de los casos es indetectable a partir de la tercera semana, aunque en algunos pacientes se ha visto su continuidad hasta la semana 79. De forma concomitante con la IgM, la IgG comienza un progresivo aumento desde la semana 3 hasta la semana 7, indicando la activación de la respuesta humoral frente al coronavirus.

La aparición de los diferentes tipos de inmunoglobulinas, junto con el resultado de la PCR, puede servir para el diagnóstico de la fase en la que se encuentra el enfermo. Según el Ministerio de Sanidad, en la fase inicial de la enfermedad, 1-7 días tras el inicio de los síntomas, es posible detectar tanto IgM como IgG y tener un resultado positivo en PCR. A partir de la segunda fase (8-14 días), es infrecuente detectar el virus en muestras respiratorias por PCR aunque en algunos casos se prolonga por más tiempo, y en la fase en la que el enfermo ya ha pasado su enfermedad y ha quedado inmunizado, es frecuente solo detectar IgG. Uno de las grandes parcelas del conocimiento que restan por dilucidar es hasta qué punto los anticuerpos detectados son neutralizantes o no, y cuál es su durabilidad.¹⁶

7.1.11.2 Fases de evolución

En la primera semana (primera fase), el test de RT-PCR nasofaríngeo es positivo, y los anticuerpos (IgM, IgG) son generalmente negativos; en cambio en la denominada fase dos (denominada pulmonar), que se inicia a partir del día 15, es la fase donde se complica con neumonía, presentándose signos de consolidación bilateral de distribución periférica. RT-PCR positiva en vías bajas a través del lavado broncoalveolar, la serología IgM/IgG comienza a ser positiva a partir del día 6. La tercera fase (inflamatoria), ocurre a partir del día 10 al 15, no se presenta en todos los casos, y cuando ello sucede, se da especialmente en mayores de 65 años y pacientes inmunodeprimidos o con otros factores de riesgo, produciéndose una desregulación con una respuesta inflamatoria exacerbada.

Normalmente el COVID-19 se presenta de forma leve o moderada y en una minoría la forma grave (fiebre alta, >30 respiraciones/minuto, SpO₂ <93%, FiO₂ >300), la mortalidad en UCI en Wuhan fue de 61 por ciento. Entre las características de 138 pacientes hospitalizados según la serie de Wang, la media de edad fue de 56 años, 75 varones, 46,4% tenían alguna comorbilidad: 31,2% hipertensión arterial, 14,5% enfermedad cardiovascular, 10% diabetes mellitus, 7% neoplasia, 3% enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), en este estudio se contagiaron 40 miembros de los equipos de salud, siendo los síntomas más frecuentes: fiebre, tos, fatiga, astenia, anorexia, mialgias, disnea, el 1-10% tuvo diarrea y náuseas.

De las complicaciones en 99 pacientes hospitalizados de la serie de Chen N. en China, 23 pasaron a UCI; 17 con SDRA, tres falla renal, ocho daño pulmonar agudo, cuatro choque séptico, uno neumonía pos ventilación; 11 de ellos fallecieron, 1% tuvo infección bacteriana secundaria. Los datos de Chi de los CDC sugieren una tasa de letalidad de 0,25-3%. Las estimaciones varían según la ubicación de la enfermedad: van desde 1,17% en Corea del Sur, 2,3% en China, a 7,2% en Italia. Las tasas de letalidad pueden ser más altas en los epicentros de la enfermedad debido a la falla del sistema que conduce a una mayor mortalidad o recursos reducidos para emprender programas de detección de pacientes ambulatorios.³

Estimaciones de mortalidad influenciadas por: datos demográficos de la población, las diferencias en los programas de detección, pueden subestimar el denominador y sobreestimar las tasas de mortalidad si no se prueban los casos leves. Existen factores de riesgo para la gravedad de la enfermedad y la mortalidad: en cualquier edad se puede desarrollar insuficiencia respiratoria severa, la mortalidad se relaciona con la edad, con la mayor mortalidad 14- 20% en ≥ 80 años, menos niños tienden a sufrir enfermedades graves (5,2%) o enfermedades críticas (0,2%). Hasta marzo de 2020, no se reportaron muertes por COVID en niños <9 años, sin embargo, hay informes emergentes de muertes de niños, en los medios de comunicación, la tasa de letalidad es del 50% en casos críticos.

Comorbilidades como enfermedad cardiovascular, diabetes, enfermedad respiratoria crónica, hipertensión y cáncer están asociadas a un mayor riesgo de desarrollar formas graves de COVID-19. En Italia, un análisis de pacientes fallecidos mostró que la mayoría tenía al menos una comorbilidad. El 0,8% no tenía enfermedades asociadas, el 25,1% tenía una sola enfermedad, el 25,6% tenía dos enfermedades, y el 48,5% tenía tres o más enfermedades. A diferencia de los adultos, la población pediátrica tiende a desarrollar formas más leves de la enfermedad con un riesgo muy bajo de fallecer. Hasta una fecha (14 de abril de 2020), se había informado de un número relativamente pequeño de muertes pediátricas en todo el mundo en asociación con la infección por SARS-CoV-2.

La transmisión vertical del SARS-CoV-2, es decir, la transmisión del virus de madre a hijo durante el embarazo, parece ser baja, y este fenómeno es consistente con lo observado en el caso del SARS-CoV original. La infección por SARS-CoV-2 no parece estar asociada con una mayor tasa de resultados adversos maternos, a diferencia de la pandemia de gripe H1N1 en la que las embarazadas estaban sobre-representadas en la mortalidad. Existe poca evidencia directa sobre el impacto de la infección por COVID-19 en pacientes inmunocomprometidos.

7.1.12 Definición de caso

Caso sospechoso: 1. Paciente con enfermedad respiratoria aguda (con fiebre y un signo o síntoma de enfermedad respiratoria, como tos, disnea, etc.), y con historia de viaje o de residencia en un área en la que se haya reportado transmisión comunitaria de COVID-19, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas. 2. Paciente con

enfermedad respiratoria aguda, y que haya estado en contacto con un caso probable o confirmado, en los 14 días previos a la aparición de los síntomas. 3. Paciente con enfermedad respiratoria aguda severa (con fiebre y al menos un signo o síntoma de enfermedad respiratoria severa, como tos, disnea, etc.), y que requiera hospitalización, que no tenga otra alternativa diagnóstica que pueda justificar la clínica.⁴

Caso probable: 1. Caso sospechoso con resultados no concluyentes en las pruebas para la detección de SARS-CoV-2. 2 Caso sospechoso en quien no se haya podido realizar una prueba diagnóstica. 3. Es una persona fallecida con síntomas respiratorios sin muestra adecuada para prueba de SARS- CoV-2 y que fue contacto de un caso confirmado. 4. En el que la causa básica de muerte registrada en el certificado de defunción de COVID-19. Caso confirmado: Paciente con prueba positiva de laboratorio para SARSCoV-2, sin importar su situación clínica. Caso Confirmado por Nexo Epidemiológico: Caso sospechoso que no requiere hospitalización, contacto de un caso confirmado por laboratorio.¹³

Situación de COVID-19 en Guatemala: 13/02/2020 a 25/02/2024. En el siguiente reporte, los casos fallecidos se visualizan por fecha de defunción, es importante indicar que los casos suelen reportarse días después de su defunción por el tiempo de investigación individualizado y el proceso de notificación; 2770 (Casos activos estimados), 1, 288,588 (Casos acumulados registrados), 1, 265,533 (Casos recuperados estimados), 20,285 (Casos fallecidos registrados), 7,643.6 (Incidencia acumulada, casos por 100,000 habitantes), 120.3 (Tasa de mortalidad, fallecidos por 100,000 habitantes), 1.6% (Letalidad).³²

7.1.12.1 Definición de contacto

Un contacto es una persona que haya tenido exposición a un caso probable o confirmado en los dos días previos o en los 14 días posteriores al comienzo de los síntomas de este caso, de una de las siguientes formas: Contacto cara a cara con un caso probable o confirmado a menos de un metro de distancia y por más de 15 minutos, contacto físico directo con un caso probable o confirmado, estar al cuidado de un paciente con enfermedad COVID-19 probable o confirmada, sin utilizar el equipo de protección adecuado y cualquier otra situación señalada como un riesgo a nivel local.⁴

Para disminuir la diseminación del virus SARS-CoV-2 y “aplanar la curva” epidémica, y así evitar que haya un colapso en los sistemas de atención en salud, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades, CDC (Centers for Disease Control and Prevention), recomiendan el distanciamiento social, lo cual describen como evitar las multitudes y mantener un espacio de 2 metros, en particular con aquellos que muestren signos de la enfermedad, como tos, estornudos, fiebre o malestar general, debido a que se considera que la principal vía de transmisión del virus es de persona a persona, mediante el contacto directo, gotas de saliva, fómites, y posiblemente por aerosoles. El CDC también recomienda el lavado frecuente de las manos como medida preventiva.¹³

La permanencia viable del virus en superficies se ha estimado hasta de 3 días, dependiendo del inóculo, muy similar a la del virus causante del SARS. Recientemente se ha encontrado evidencia de excreción fecal del virus, lo cual sugiere que la transmisión por vía entero-fecal también sea posible. De igual forma, se ha reportado transmisión del virus a partir de casos asintomáticos. El periodo de incubación es variable, pero generalmente dura de 2 a 7 días, aunque a veces puede ser hasta de 2 semanas; esto sugiere un periodo de cuarentena ideal mínimo de 14 días. Se han establecido modelos matemáticos que asumen que la transmisión comienza entre 1 y 2 días antes del inicio de los síntomas.

La enfermedad parece afectar un poco más a hombres que a mujeres, la mayoría de los afectados tienen edades que varían entre 30 y 79 años en el 87% de los casos, y se ha observado una menor susceptibilidad a COVID-19 en los menores, con tasas de enfermedad del 1% en los niños y jóvenes menores de 19 años, a pesar de tener cargas virales altas cuando se infectan. Se estima que aproximadamente entre el 7% y el 10% de los casos progresan a enfermedad severa, y que la tasa de letalidad pueda estar entre 1% y 3%, aunque estas tasas varían dependiendo de las comorbilidades en los pacientes y de la ubicación geográfica; sin embargo, estas tasas son estimadas con base en el número de muertes al presente y en el número de casos confirmados actuales.

El número resultante no representa una tasa de letalidad real, pues la confirmación del diagnóstico se hace días o incluso semanas antes de conocerse si esos pacientes sobrevivirán o no. Es decir, las muertes se producen luego de varios días de haberse confirmado el diagnóstico, en tanto que hay casos nuevos confirmados cada día. Además, se deben tener en cuenta los casos asintomáticos y los sintomáticos no confirmados con una prueba diagnóstica, lo cual finalmente se puede traducir como unas tasas de letalidad estimadas mayores a las reales. El número reproductivo básico del virus en las etapas iniciales de la infección, se ha calculado entre 2,2 y 3,5 que indica que cada individuo puede transmitir el virus a dos o tres personas, valor similar al del SARS-CoV y mayor que el del MERS CoV.

El periodo de contagio del SARSCoV-2 es prolongado en comparación con el de otros virus causantes de infecciones respiratorias agudas; usualmente inicia uno o dos días antes del comienzo de los síntomas y se prolonga por varias semanas, siendo mayor en los casos más graves. Se estima que la mediana de la excreción viral es de 20 días aproximadamente (rango entre 8 a 37 días). Entre los factores de riesgo para enfermedad severa y muerte, se ha encontrado que la edad avanzada es tal vez el principal. Otros factores también asociados son las comorbilidades, como diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular y cáncer.

La transmisión vertical, aunque se ha sospechado, hasta el momento no se ha confirmado. El estudio de Chen y colaboradores evaluó 9 mujeres gestantes con diagnóstico confirmado de neumonía por SARS-CoV-2, con parto por cesárea. Se buscó el virus en muestras de 6 pacientes de líquido amniótico, en cordón umbilical, en leche materna y en hisopados faríngeos de los neonatos, pero los resultados fueron

negativos en todos los casos. Sin embargo, esto no indica que no pueda existir una posible infección perinatal y sus posibles riesgos, como se ha sugerido previamente.

Las infecciones nosocomiales han mostrado también afectar la carga a los sistemas de salud. En un estudio por Wang y colaboradores, que se realizó en 138 pacientes hospitalizados, mostró que el 41% de los pacientes habían tenido una posible transmisión de origen nosocomial. La mayoría de los pacientes tienen un pronóstico bueno, aunque menos favorable para aquellos pacientes de edad avanzada y comorbilidades, como las mencionadas previamente. Es por esto que es importante conocer los factores de riesgo relacionados a presentar gravedad por la infección por COVID-19.

7.1.12.2 Gravedad de la enfermedad

El 80% de los pacientes suele tener una enfermedad leve o moderada, el 15% precisa ingreso hospitalario y el 5% ingreso en unidades de cuidados intensivos (UCI). Esta distribución de la gravedad clínica se observó en las primeras series de casos en China, al final de su epidemia y se ha repetido en Europa. La tasa de letalidad del nuevo coronavirus sigue siendo una de las grandes incógnitas de esta pandemia. Esto se debe a que no todas las personas infectadas por el virus desarrollan síntomas y las que sí los desarrollan lo hacen con distinta gravedad. La tasa de mortalidad es aproximadamente de un 0,5%-4% (de todos los pacientes infectados), de un 5-15% entre los hospitalizados y de un 22-62% de los ingresados en las UCI.

Aumenta considerablemente en las personas mayores y en los pacientes con comorbilidades. En los infectados de 70 a 79 años la mortalidad es aproximadamente del 8%, mientras que en los ≥ 80 años es de un 15%. Según la serie publicada por el Centro de Control de Enfermedades de China, con un total de 1.023 muertes entre los casos confirmados (44.672), la letalidad bruta fue alrededor del 2%. Pero estas primeras estimaciones no incluyeron casos asintomáticos o casos sintomáticos sin diagnosticar. Un estudio más reciente estima que la tasa ajustada de mortalidad en China fue del 1,4% para los casos confirmados y del 0,66% si se incluyen casos infectados no diagnosticados.

La tasa de letalidad por COVID-19 es menor que la del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS) (10%) y podría ser 10 veces mayor que la de la gripe estacional (menor del 0,1%). La tasa de mortalidad en Italia (7,2%) es significativamente más alta que la de China, que podría explicarse por la elevada proporción de personas mayores afectadas en Italia por COVID-19 o porque se estuviera sobreestimando la carga de la enfermedad, dado el número bajo de casos diagnosticados en Italia en el momento del estudio. Con el avance de la pandemia, la tasa de letalidad variará entre los países, lo que dependerá de muchos factores, como del número de personas diagnosticadas, del porcentaje de gente mayor, de las comorbilidades y de la capacidad sanitaria del país.

Naturaleza del virus: El nuevo coronavirus repite casi el 80% de la secuencia genética de su predecesor SARS-CoV, y al igual que otros coronavirus muta de patogenia. Los coronavirus expresan glucoproteínas transmembrana (proteínas de

"pico") que permiten que el virus se adhiera y entre en la célula objetivo. Las proteínas de pico en el SARS-CoV-2 comparten muchas similitudes con las del SARS-CoV y se unen a los receptores de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 de superficie (ACE2). La proteína espiga del SARS-CoV-2 parece unirse a ACE2 con mayor afinidad que el SARS-CoV, lo que puede explicar su mayor transmisibilidad.

La ACE2 se expresa predominantemente en los neumocitos tipo II, también en las células epiteliales del tracto respiratorio superior y los enterocitos del intestino delgado. La replicación viral de ARN ocurre dentro de la célula, utilizando ARN polimerasa dependiente de ARN (rdRp). La vía de transmisión es la respiratoria, a través de la tos y estornudos, se ha detectado en heces pero en poca cantidad, de ahí que las medidas de protección son el uso de mascarillas, la higiene frecuente de manos con agua y jabón, a lo que se han sumado otras medidas preventivas adoptadas en muchos países, como la cuarentena y el distanciamiento social. La gran mayoría de los afectados se recuperan pero debido a que se trata de una nueva enfermedad no se conoce el estado de inmunidad.

7.2 Capítulo II. Complicaciones cardiovasculares por COVID-19

Se ha documentado que pacientes con formas graves de COVID-19 presentaron lesiones significativas de miocardio, incluyendo miocarditis relacionada a infección, con reducción de la función sistólica y arritmias. Estas lesiones podrían ser secundarias al daño pulmonar severo. Desafortunadamente, aún se conoce poco acerca de los mecanismos responsables de estas secuelas. Preliminarmente se asume que estaría implicada la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA 2) la cual permite la entrada del virus a las células y facilita la replicación viral. Se encontraron niveles significativamente altos de ECA 2 en tejido cardíaco (cardiomiocitos y pericitos), principalmente en pacientes con condiciones cardiovasculares preexistentes.

Se ha reportado lesión miocárdica, que podría deberse al daño directo a los cardiomiocitos, la inflamación sistémica, la fibrosis intersticial miocárdica y la hipoxia. Debido a las lesiones significativas de miocardio en pacientes con manifestaciones clínicas graves por COVID-19, la morbilidad y letalidad de la enfermedad podrían ser altas, más aún en pacientes con condiciones cardiovasculares preexistentes. Las personas con enfermedades cardíacas, hipertensión arterial u otras afecciones cardiovasculares pueden tener un mayor riesgo de complicaciones graves si contraen el virus.¹²

La afectación del SARS-CoV-2 en el sistema cardiovascular resulta comprensible en el campo biológico y fisiopatológico, con el ingreso del virus en las proteínas receptoras de superficie de la ECA2 del pulmón y otros órganos, ocasionando un proceso hiperinflamatorio multiorgánico sistémico. Sin embargo, con la alta especificidad tisular de la expresión de la ECA2 en el sistema cardiovascular, los cardiomiocitos pueden ser particularmente propensos a sufrir daños. Investigaciones anteriores informaron que los pacientes con enfermedad cardiovascular subyacente,

eran propensos en la infección viral y también tenían un mayor riesgo de desarrollar casos graves y ser ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI).⁹

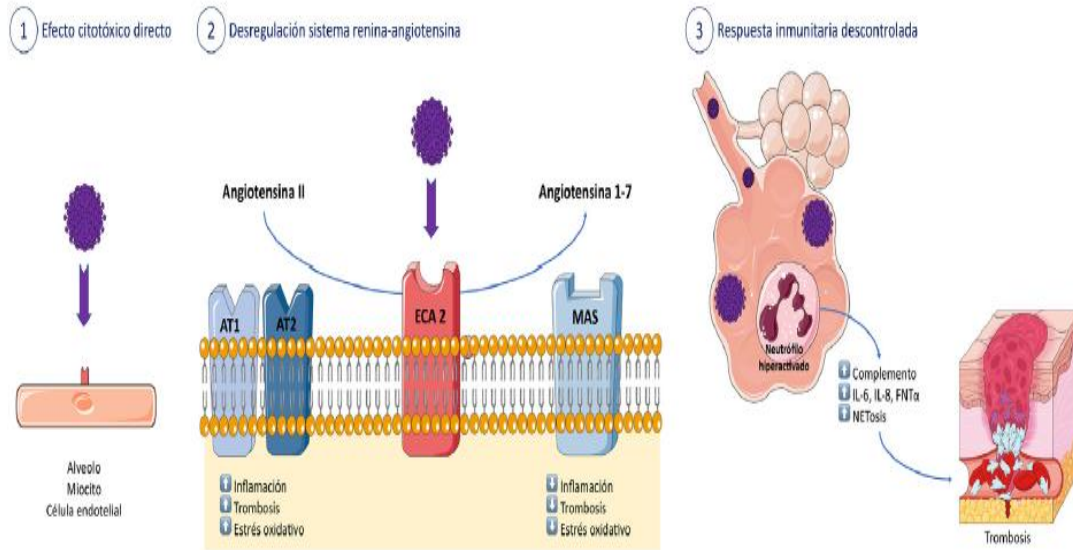
En Italia en el 11% de los fallecidos por COVID-19 se encontró lesión miocárdica independiente de la etapa de la enfermedad hasta el 4 de julio de 2020. En la guía NICE en el espectro de lesiones agudas del miocardio por pacientes COVID-19 se encontraron: Síndromes coronarios agudos, arritmias, paro cardíaco, shock cardiogénico, cardiomiopatía, insuficiencia cardíaca, miocarditis, pericarditis y derrame pericárdico. Además de ello, la guía hace hincapié en tomar en cuenta los siguientes signos y síntomas: angina, palpitación, fatiga severa, disnea. La troponina es el examen auxiliar fundamental en las complicaciones cardíacas, reflejando la injuria inflamatoria cardíaca más que un síndrome coronario agudo.²⁹

Las miocarditis y pericarditis son las 2 manifestaciones cardíacas más frecuentes observadas después de una infección viral y derivan fundamentalmente de una respuesta inmunitaria inadecuada, producida por mecanismos en los que intervienen los linfocitos T y B. El nuevo síndrome respiratorio agudo severo por el coronavirus 2 (SARS-CoV-2) está causando en la actualidad una pandemia mantenida de COVID-19, con el riesgo de provocar secuelas cardíacas a largo plazo en la población. El temor de que el SARS-CoV-2 cause un daño miocárdico mayor que otros virus convencionales se basa en su mecanismo de infección de células humanas.

El mecanismo de infección consiste en la unión de la proteína espiga (proteína S) del SARS-CoV-2 al receptor de la Enzima Convertidora de la Angiotensina 2 (ECA2) transmembrana de alvéolos, tejido miocárdico y vasos sanguíneos; en que las defensas antivirales innatas están probablemente reducidas contra un nuevo virus; en la aparición en pacientes con COVID-19 de otras afectaciones cardíacas además de las clásicas miocarditis y pericarditis y en la aparición de complicaciones cardíacas tras la vacunación contra COVID-19, siempre menores que las observadas con la propia infección.

El sistema cardiovascular se ve significativamente afectado por el COVID-19. Desde el punto de vista patogénico se han implicado diferentes mecanismos, entre los que cabe citar 3. Por una parte, se ha involucrado a la lesión celular directa ocasionada por el SARS-CoV-2. En segunda instancia, se señalan los daños mediados por sus antígenos o por sus componentes estructurales. Por último, se apunta a la existencia de lesiones miocárdicas inespecíficas condicionadas por la reacción inflamatoria de base y por la respuesta inmunitaria excesiva mediada por citocinas y otros mensajeros celulares.²

Figura 9. Mecanismos patogénicos implicados en la afectación cardíaca tras la infección por SARS-CoV-2.



Fuente: González D, Eiros R, Sánchez P. 2022

El tipo de daño celular ocasionado se produce por la infección primaria de los miocitos por el SARS-CoV-2, pero también por la lesión directa de células del endotelio vascular; todas ellas expresan ECA2. Hasta ahora, los virus convencionales ejercían daño celular primariamente sobre los miocitos (por ejemplo, Coxsackie B) o sobre las células del endotelio vascular (por ejemplo, herpes); el SARS-CoV-2 tendría ambas modalidades de daño celular. Además, la interacción entre ECA2 y la proteína S del SARS-CoV-2 induce una pérdida sustancial de la actividad del receptor ECA2 en la parte externa de la membrana celular.

Este fenómeno conduce a una menor inactivación de la angiotensina 2 y a una menor generación de angiotensina (1-7). Este desequilibrio provocaría un exceso de angiotensina 2 en pacientes con COVID-19, lo que desencadena inflamación, trombosis y otras reacciones adversas cardiovasculares graves. El grado de expresión de ECA2 varía entre individuos. Factores como la edad avanzada, hipertensión arterial, diabetes o las enfermedades cardiovasculares previas comparten un grado variable de deficiencia de ECA2 y se han relacionado con formas más graves de COVID-19.

Por tanto, es muy probable que no sea el exceso sino la deficiencia de la actividad del receptor ECA2 lo que complica el cuadro clínico de COVID-19. Por otro lado, la expresión de ECA2 puede aumentar en pacientes que toman inhibidores de la ECA o bloqueadores de angiotensina 1, lo que plantea la preocupación de facilitar la entrada de SARS-CoV-2 en pacientes de más riesgo. Sin embargo, el ensayo clínico BRACE CORONA ha proporcionado datos clínicos que muestran que no hay beneficio clínico

en la suspensión rutinaria de estos agentes en pacientes hospitalizados por COVID-19 con infección leve o moderada.

La respuesta inmunitaria sistémica es probablemente el factor de riesgo principal relacionado con las complicaciones cardiovasculares documentadas en COVID-19. La inmunidad innata desempeña un papel fundamental como mecanismo de defensa temprano contra la infección por SARS-CoV-2. Sin embargo, la respuesta inmunitaria innata descontrolada provocada por neutrófilos hiperactivados promoverá diferentes vías coagulopáticas a través de la activación excesiva del complemento, tormenta de citosinas y producción excesiva de trampas extracelulares de neutrófilos, cada una de las cuales puede causar trombosis por varios mecanismos, lesión tisular y otras afectaciones cardiovasculares. ²

En pacientes con lesión miocárdica aguda se debe tomar en cuenta: Derivar a un ambiente donde se pueda registrar el deterioro cardiaco o respiratorio, monitorizar continuamente el EEG, controlar presión arterial, frecuencia cardiaca y el equilibrio de líquidos. En pacientes con un diagnóstico evidenciado de lesión de miocardio se debe considerar la evaluación y manejo por el servicio de cardiología. Pacientes con alta sospecha clínica de lesión miocárdica, pero sin diagnóstico claro, se recomienda: a) Repetir troponina de alta sensibilidad (hs-cTnI o hs-cTnT) y EKG, b) Evaluación por ecocardiografía transtorácica, c) Cuando mejore el estado clínico, reevaluar los objetivos del tratamiento, d) Detener el tratamiento en cuidados intensivos cuando no sea capaz de lograr los objetivos deseados. ²⁹

La asociación del COVID-19 en personas con comorbilidad cardiovascular provoca la aparición de trastornos cardiovasculares como IAM, miocarditis, miocardiopatía, insuficiencia cardiaca, tromboembolismo venoso y la muerte. La susceptibilidad al contagio por COVID-19 en los niños son menores y de manifestación clínica asintomática, estudios reportan la aparición de disfunción cardiaca e inflamación vascular en niños hospitalizados con manifestación clínica similar a la enfermedad de Kawasaki. Con los constantes estudios y publicaciones científicas es necesario recopilar información del comportamiento del SARS-CoV-2 para un mejor entendimiento de su fisiopatología y hallazgos clínicos, a fin de poder mejorar en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes infectados con la enfermedad por COVID-19. ⁹

7.2.1 Miocarditis

La miocarditis se relaciona con una cierta variedad de virus. Con las nuevas técnicas diagnósticas, como técnicas virales y moleculares, demostraron que los enterovirus, adenovirus y virus de la influenza, se encuentran entre los microorganismos más frecuentes en la miocarditis. Además, se observó histopatológicamente que el SARSCoV-2 se asoció con inflamación de los miocitos y complicaciones secundarias como el SDRA. Los casos de autopsia cardiaca, demostraron infiltración de miocardio por células inflamatorias mononucleares. ⁹

De igual manera, se notificaron casos de miocarditis grave o severa con una fracción de eyección sistólica reducida posterior a la infección por SARS-COV-2. Los estudios de marcadores miocárdicos, sugieren una prevalencia de lesión cardíaca, como el infarto agudo de miocardio en pacientes hospitalizados por COVID-19. El estudio realizado por S. Shi y et al, reportaron 416 pacientes hospitalizados con COVID-19, el 59.8 % tuvieron HTA y 19.7 % mostraron algunas lesiones cardíacas como el IAM y miocarditis, estos pacientes tuvieron una edad promedio de 65 años. Se observó niveles de leucocitos, proteína C reactiva, procalcitonina, creatinquinasa, troponina I de alta sensibilidad, péptido natriurético pro-B tipo N-terminal, aspartato aminotransferasa y creatinina estuvieron elevados.

Estudios previos de Huang C y Wang D, pusieron en evidencia que del 12% al 15% de los pacientes con COVID-19 tenían troponina de alta sensibilidad (TnI-AS), durante el período hospitalario, lo que indicaba lesión miocárdica, y que la afectación cardíaca grave estuvo presente hasta en el 31% de estos casos. Sin embargo, se desconoce si persiste de manera sostenida esta afectación cardíaca en los pacientes después de su recuperación, en el periodo de convalecencia, especialmente en aquellos pacientes que no tuvieron un curso inicialmente grave de su enfermedad. La miocarditis, incluyendo la fibrosis miocárdica, el edema como así también la pericarditis se asocian con eventos adversos y un pobre pronóstico.¹⁰

Es importante identificar el compromiso miocárdico en un estadio precoz para un tratamiento apropiado, la presencia de miocarditis es causa de muerte súbita tanto en individuos que retornan a su actividad normal como también en personas muy activas inclusive atletas competitivos con función ventricular normal. La Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) podría ser el “gold standard” en estos pacientes, para evaluar la estructura y técnicas de mapeo incluyendo T1, T2 y el volumen extracelular, evaluar cuantitativamente tanto fibrosis y edema miocárdico difuso, y aunque la TnI-AS es específica para injuria miocárdica la RMC se usa para la detección de compromiso cardíaco oculto, como recomiendan las guías de miocarditis, el American College of Cardiology / American Heart Association.¹⁰

7.2.2 Pericarditis aguda

Las manifestaciones cardiovasculares juegan un papel importante en la infección por COVID-19. Se ha descrito que alrededor del 8% de los pacientes presentan alguna lesión cardíaca y, a su vez, hay asociación con resultados adversos como ingreso a unidad de cuidados intensivos y muerte. Se han evidenciado cifras de mortalidad más altas en los pacientes con lesión cardíaca en comparación a los que no la presentan, 59.6% vs 8-9%, respectivamente. La pericarditis aguda es un síndrome inflamatorio de etiología principalmente viral. El COVID-19 como etiología de la misma es poco frecuente, con algunos reportes de caso en la literatura.

La pericarditis es un síndrome inflamatorio de etiología generalmente viral. Puede estar acompañado o no de derrame pericárdico, encontrándose hasta en el 60% de los pacientes, mientras que el taponamiento cardíaco solo aparece en el 5%. El diagnóstico de la pericarditis se realiza con dos de los siguientes cuatro criterios: Dolor torácico,

roce pericárdico, cambios electrocardiográficos (elevación del segmento ST, depresión del PR) y derrame pericárdico. Los cambios electrocardiográficos documentados de inversión generalizada de la onda T, aunque no reflejan un estado agudo, son manifestación de la evolución del proceso inflamatorio del pericardio (pericarditis estadio III). Con respecto a la alternancia eléctrica que se observa en V1, V2, V3, podría sugerir taponamiento cardíaco o derrame pericárdico.

Es llamativa la controversia del uso de AINES en COVID-19; sin embargo, en estudios observacionales no se ha encontrado asociación entre su uso y mortalidad, hospitalización o admisión a UCI a los 30 días. En cuanto al tratamiento con colchicina, se ha planteado como un potencial agente terapéutico en pacientes con COVID-19, al reducir los niveles de citoquinas, la activación de macrófagos, los neutrófilos y el inflammasoma. La Sociedad Europea de Cardiología recomienda administrar colchicina en monoterapia o en combinación con AINES para el tratamiento de la pericarditis. Recientemente, el estudio COLCORONA sugirió los efectos de la colchicina en eventos clínicos, incluidos admisión hospitalaria y muerte, así como su seguridad y tolerancia en pacientes con COVID-19.³⁴

El desarrollo de pericarditis tras la infección aguda por SARS-CoV-2 es menor que la afectación miocárdica; no obstante, se asocia hasta en un tercio de los casos con derrame pericárdico. La sintomatología y el tratamiento es similar a la de la pericarditis producida por otros virus, en la que AINES como el ibuprofeno durante varias semanas y colchicina durante al menos 3 meses constituyen la base. Se han reportados casos excepcionales de desarrollo de pericarditis constrictiva, lo cual realza la importancia de un tratamiento adecuado según las guías de práctica clínica y en una fase precoz, sobre todo en los casos con derrame pericárdico asociado.²

7.2.3 Síndrome coronario agudo

La erosión de la placa de ateroma es un proceso complejo que puede contribuir al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como la aterosclerosis. La aterosclerosis es un trastorno en el que se acumulan depósitos de grasa, colesterol, células inflamatorias y otras sustancias en las paredes de las arterias, formando lo que se conoce como placa de ateroma. Las placas de ateroma a menudo se desarrollan en áreas donde hay alteraciones en el flujo sanguíneo, como curvas o bifurcaciones de las arterias. La perturbación del flujo puede contribuir al inicio de eventos patológicos.

Cuando hay perturbaciones en el flujo sanguíneo, puede haber una respuesta inflamatoria local. Las células endoteliales, que recubren el interior de los vasos sanguíneos, pueden activar el sistema inmunitario innato en respuesta a esta inflamación, se produce una activación del sistema inmunitario innato que puede llevar a la muerte de las células endoteliales, esenciales para mantener la integridad de la pared arterial. La descamación de la superficie de la placa puede ocurrir como resultado de la inflamación y la actividad del sistema inmunológico. Es importante destacar que estos procesos pueden desencadenar respuestas, como formación de coágulos sanguíneos, activación del sistema inmunitario adaptativo y la remodelación de la placa.

Contribuyendo así al desarrollo de eventos cardiovasculares adversos, como ataques cardíacos o accidentes cerebrovasculares. Ahora, en este proceso inflamatorio participan los neutrófilos, un tipo de glóbulo blanco que desempeña un papel crucial en la respuesta inmunitaria innata. En ciertas condiciones inflamatorias, los neutrófilos pueden liberar NETs, que son estructuras compuestas principalmente de ADN, histonas y proteínas antimicrobianas. La muerte de las células endoteliales y la descamación de la superficie de la placa pueden dejar expuesta la capa interna de la pared arterial, conocida como la superficie endotelial.

La liberación de NETs puede crear una red estructural en la superficie endotelial desnuda. Estas redes pueden atrapar plaquetas y otros componentes sanguíneos, contribuyendo así a la formación de trombos o coágulos sanguíneos. La formación de trombos es un proceso crítico en la progresión de eventos trombóticos, como los asociados con ataques cardíacos o accidentes cerebrovasculares. Las células inmunitarias adaptativas, como las células TCD8+, también pueden desempeñar un papel en la erosión de la placa de aterosclerosis. Estas células pueden infiltrarse en la placa y liberar mediadores inflamatorios que contribuyen a la inflamación local y la inestabilidad de la placa.

Gluckman T y et al, reportaron 15 244 hospitalizados con COVID-19, por IAM, de los cuales 4 955 (33 %) fueron por infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST) y 10 289 (67 %) por infarto agudo de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST). Las hospitalizaciones asociadas a IAM aumentaron a una tasa de 10,5 (IC del 95%, +4.6 a +16.5) casos por semana (periodo durante COVID-19). El aumento desproporcionado de los pacientes que sufrieron IAMCEST sin un control médico condujo a una mayor tasa de mortalidad durante el inicio de la pandemia debido a COVID-19.⁹

La respuesta de emergencia en salud pública para COVID-19 ha tenido impactos significativos en diversos aspectos en atención médica, incluida una atención a pacientes con eventos cardiovasculares, como ataques cardíacos. La atención prioritaria a la pandemia podría haber llevado a una reducción en la reperfusión coronaria emergente y, como resultado, a un mayor riesgo de eventos adversos, especialmente en aquellos pacientes que no recibieron terapia de reperfusión oportuna. La reperfusión coronaria emergente se refiere a la restauración rápida del flujo sanguíneo en una arteria coronaria bloqueada, típicamente realizada para tratar un infarto agudo de miocardio.

Esta terapia de reperfusión puede incluir procedimientos como angioplastia coronaria con colocación de stent o administración de medicamentos fibrinolíticos. La priorización de recursos y carga de trabajo en el sistema de salud durante la respuesta por COVID-19 podrían haber llevado a una reducción en disponibilidad de procedimientos de reperfusión coronaria emergente para pacientes con eventos cardiovasculares agudos. Una falta de acceso oportuno a la reperfusión coronaria puede aumentar el riesgo de complicaciones y eventos adversos durante la hospitalización. Los eventos adversos pueden incluir complicaciones cardiovasculares graves, insuficiencia cardíaca, arritmias, entre otros. Para mejorar los riesgos en

pacientes con IAMCST, los pacientes deben de estar bajo la premisa de prevención y control del SARS-COV-2.

7.2.4 Arritmias cardíacas

Hay una relación clara de arritmias y severidad de la infección por COVID-19. El desarrollo de lesión miocárdica asociado a COVID-19 no es raro y se relaciona con aparición de arritmias. En una serie de casos de 187 pacientes, aquellos con aumento de troponina T tenían mayor riesgo de arritmias ventriculares malignas que aquellos que no lo tenían (17.3 vs. 1.5%), lo cual sugiere que son un marcador de lesión miocárdica aguda. En otro estudio de 138 pacientes se documentaron eventos arrítmicos en 23 pacientes (16.7%), y fueron más prevalentes en aquellos que requerían tratamiento en la unidad de cuidado intensivo (44 vs. 7%), dato que plantea que se asocian a severidad de la enfermedad, pese a que no se especificó el tipo de arritmia diagnosticado.

Es importante anotar que en el estudio de Wang hubo más arritmias (16.7%) que lesión miocárdica (7.2%), por lo que es posible que existan otros mecanismos que expliquen la mayor cantidad de eventos. Esto pudiera estar en relación con los efectos proarrítmicos de drogas usadas en el tratamiento de la enfermedad por COVID-19 o con alteraciones en la homeostasis propia de enfermedades agudas graves. La severa reacción inflamatoria observada en algunos pacientes puede, en teoría, favorecer arritmias a través de hiperactividad simpática y por efectos de las interleuquinas (especialmente IL-6) sobre los canales de potasio y en el CYP3A4, que pueden llevar a prolongación de la repolarización.

Un asunto no menor es el pronóstico de pacientes con arritmias de base que desarrollan COVID-19. Un estudio que incluyó 8.910 pacientes evaluó la mortalidad, y encontró, en un análisis multivariado, que el antecedente de arritmias otorga mayor riesgo. Una investigación del instituto nacional de salud italiano encontró un aumento inexplicable de los casos de muerte en hogares geriátricos durante la pandemia de COVID-19. De igual manera, un estudio investigó el comportamiento de las muertes en las provincias más afectadas por el virus SARS-CoV-2 en Italia, y encontró que el paro cardíaco extrahospitalario de origen médico, el paro en casa y la incidencia de paro cardíaco no presenciado aumentaron 6.5, 7.3 y 11.3 puntos porcentuales, respectivamente. Además, se evidenció que el resultado de reanimación no exitosa aumentó 14.9%.³⁵

Las arritmias cardíacas son una de las complicaciones mayores durante las hospitalizaciones en pacientes con SARS-CoV-2, una incidencia de 13 % y un 30 % en la UCI, que asciende con la gravedad de la infección. En el estudio de Guo T y et al, de 187 pacientes diagnosticados con SARS-CoV-2, el 27.8 % presentaron arritmias, aunque no se especificó el tipo de arritmia. Los pacientes infectados por SARS-CoV-2, están expuestos al tratamiento de azitromicina e hidroxiclороquina, se asoció de una forma independiente con una prolongación media significativa del QTc en los días 5 y 2 de hospitalización en comparación del día 0. Los pacientes con tratamiento de

hidroxicloroquina y azitromicina tuvieron un QTc de 500 milisegundos o más en comparación con pacientes sin tratamiento.

En 393 pacientes hospitalizados en UCI con COVID-19 en New York, se encontraron arritmias supraventriculares. La arritmia más común es la taquicardia sinusal y las más patológicas son: Fibrilación auricular, aleteo auricular, TV monomórfica o polimórfica. Otro hallazgo en una cohorte china fue 11 pacientes con taquiarritmias ventriculares en hospitalizados.²⁹ Es importante tomar en cuenta este tipo de patologías que podrían agravar el cuadro clínico de un paciente infectado por COVID-19, lo que prolongaría su estancia hospitalaria y aumenta aún más su mortalidad.⁹

Dado el riesgo de taquiarritmias ventriculares por prolongación del QTc que otorgan los tratamientos para el COVID-19, es importante la adecuada determinación del QTc (QT corregido). La duración del QT cambia con la frecuencia cardiaca, por ello se utiliza el QTc. Aunque existen varias formas de calcular el QTc, la más fácil y utilizada es la corrección a través de la fórmula de Bazett $QTc=QT/RR$. Aunque se ha criticado su exactitud, con base en ella se han establecido los riesgos de prolongación del QTc. Es la recomendada por el Colegio Colombiano de Electrofisiología y la Sociedad Latinoamericana del Ritmo Cardíaco (LAHRS) en pacientes con COVID-19.

La población con COVID-19 con mayor riesgo de mortalidad son ancianos con enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes y otras enfermedades crónicas, y no es rara la presencia de falla cardíaca e isquemia, las cuales favorecen la prolongación del QTc. Además de la medición inicial del QTc se deben buscar incisivamente situaciones clínicas modificables que favorezcan la prolongación del QTc, como alteraciones electrolíticas (hipocalcemia, hipocalemia e hipomagnesemia) y medicamentos.

Por otra parte, existen factores no modificables que deben alertar a ser más rigurosos en la monitorización del QTc en estos pacientes e incluyen condiciones demográficas (edad >65 años, sexo femenino), cardiovasculares (síndrome coronario agudo, bradicardia <45, falla cardíaca, síndrome de QT prolongado, miocardiopatía hipertrófica, estado posreanimación o antecedente familiar de muerte súbita), condiciones neurológicas (evento de accidente cerebrovascular la última semana, hemorragia subaracnoidea o trauma craneoencefálico y primeras 24 horas de estado posconvulsivo), condiciones endocrinológicas (feocromocitoma, hipoglicemia en ausencia de diabetes, diabetes mellitus) y otras condiciones (anorexia nerviosa, desnutrición severa, necesidad de diálisis).³⁵

7.2.5 Complicaciones trombóticas arteriales y venosas

Aunque la insuficiencia respiratoria continúa siendo la característica distintiva y la principal causa de muerte en los casos de COVID-19 de gravedad moderada o alta, se han descrito varias complicaciones cardiovasculares y numerosos casos de enfermedad tromboembólica. A pesar de que se ha propuesto la existencia de un estado

protrombótico subyacente, los datos relativos al riesgo de eventos trombóticos arteriales agudos son escasos. Un estudio realizado durante el mes de marzo de 2020, en el Hospital Universitario La Paz se diagnosticó a 87 pacientes una trombosis arterial aguda: 17 pacientes con síndrome coronario agudo, 18 con trombosis arterial periférica aguda y 52 con ictus isquémico.³⁰

El objetivo de este fue describir características y resultados observados en pacientes atendidos a causa de trombosis arterial aguda en la circulación coronaria, cerebral o periférica durante 1 mes en el pico de la actual pandemia de COVID-19. De ellos, 38(43,7%) presentaron resultados positivos para el SARS-CoV-2. Esto representa un 1,8% del total de 2.021 casos de COVID-19 atendidos en este centro durante el mismo periodo de tiempo. La media de edad fue 69,6 más o menos 14,0 años y hubo un predominio de varones (66,7%). Tiene interés señalar que 13 pacientes sufrieron simultáneamente trombosis de diferentes vasos dentro del mismo territorio arterial. Un total de 19 pacientes (21,8%) fallecieron durante el ingreso, índice que motivó su inclusión en el estudio.

Comparando pacientes con COVID-19 con aquellos sin COVID-19, se observaron diferencias significativas solo en la proporción de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica. No obstante, aquellos con COVID-19 tendieron a tener un perfil de riesgo cardiovascular más bajo. En cambio, este grupo presentó unos valores de marcadores inflamatorios significativamente superiores que la cohorte de pacientes sin COVID-19, así como una mayor mortalidad durante la hospitalización. Destacar que la trombosis simultánea en arterias diferentes fue significativamente más común en los pacientes con COVID-19.

De los 38 pacientes con COVID-19, 11 sufrieron trombosis simultánea en localizaciones diferentes (7 tenían un ictus isquémico multiterritorio; 3, una isquemia arterial aguda de extremidades inferiores a causa de una oclusión de la aorta terminal y 1, un infarto con un trombo en 2 arterias coronarias diferentes). Es interesante que solo 1 de ellos tenía antecedentes de aterosclerosis (enfermedad coronaria) y que 3 de estos pacientes también tenían una enfermedad tromboembólica venosa (2, una embolia pulmonar y 1, una trombosis venosa profunda).

La media de tiempo transcurrido hasta la muerte fue 10,3 más o menos 6,5 días. La principal causa de muerte de los pacientes con COVID-19 fue la insuficiencia respiratoria debida a un síndrome de dificultad respiratoria aguda (8 pacientes, 47,1%) seguida de las causas neurológicas (7 pacientes, 41,1%) y cardíacas (2 pacientes, 11,8%). Las 2 muertes que se produjeron en el grupo sin COVID-19 fueron de causa neurológica. Se observó una proporción significativa de pacientes con COVID-19 hospitalizados que sufrieron complicaciones clínicamente relevantes de trombosis arterial.

No se incluyó a pacientes con elevación de los biomarcadores cardíacos que no requirieron un cambio del abordaje clínico ni realización de coronariografía. Además, es posible que la angina y los síntomas neurológicos se encuentren infrarrepresentados en los pacientes con insuficiencia respiratoria grave (que pueden tener un mayor riesgo de

eventos trombóticos). Así pues, es posible que el porcentaje real de pacientes con trombosis arterial sea incluso superior. Por lo que respecta a la trombosis en territorios múltiples, no se realizó un estudio diagnóstico específico para descartar un estado protrombótico preexistente. No obstante, la infección de COVID-19 puede haber desencadenado esos episodios, dado que es significativamente más frecuente en los pacientes con COVID-19.³⁰

Hay un mayor riesgo de trombosis arterial asociada con bacteriemia y con otros virus respiratorios, pero la fisiopatología específica del COVID-19 continúa siendo un campo abierto a la investigación. Pacientes hospitalizados por COVID-19 tienen un riesgo significativo de trombosis arterial aguda. Se observó en esos pacientes una mortalidad significativamente superior y una mayor frecuencia de trombosis simultánea en diferentes arterias en comparación con los pacientes sin COVID-19. Los clínicos que tratan a estos pacientes deben mantener un alto grado de sospecha y aplicar un umbral bajo para indicar las pruebas adecuadas cuando estén indicadas clínicamente.

Eventos tromboembólicos venosos: Rosenthal N y et al, analizaron un estudio de cohorte con una muestra de 64 781 pacientes con COVID-19, incluidos ambulatorios y hospitalizados (45.5 % vs 54.5 %) respectivamente. 1446 (4.1 %) de los pacientes hospitalizados manifestaron trombosis venosa. Los pacientes infectados por COVID-19, presentan un riesgo aumentado de tromboembolismo venoso, provocando en un 62% el SDRA. Se observaron alteraciones, como la disminución del índice y recuento plaquetario, así como parámetros de coagulación anormales, incluido el tiempo de protrombina, INR, tiempo parcial de tromboplastina y Dímero D. Así, el SARS-CoV-2 puede producir una coagulación intravascular diseminada.⁹

Se debe de considerar que los pacientes con COVID-19 no solo tienen una enfermedad respiratoria, sino una condición trombótica. El SARS-CoV-2, no solo produce estado hiperinflamatorio e hipercoagulable, sino también un estado hipofibrinolítico que no se observa con la mayoría de los otros tipos de coagulopatía. La tasa de tromboembolismo venoso observada es más alta de lo esperado en la UCI, especialmente para aquellos que reciben profilaxis. A considerar algunas pruebas de rutina en estos pacientes para la valoración de complicaciones trombóticas.

7.2.6 Enfermedad cerebrovascular

Como se ha estudiado, existe un vínculo entre enfermedad cerebrovascular y COVID-19. Recordemos que uno de los sitios predilectos de la expresión de ACE2 (Enzima Convertidora de Angiotensina 2) es el corazón. El coronavirus altera la vía de señalización de ACE2, dando como resultado el desequilibrio neuro-humoral e injuria. Bioquímicamente es el ACE2 quien frena la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona porque convierte la angiotensina II en angiotensina I, un vasodilatador. Entonces el COVID-19 provoca su regulación negativa aumentando los niveles de angiotensina II y número de receptores ACE2 aumentará la carga viral.

Los pacientes infectados con SARS-CoV-2 y diagnosticados con enfermedades cerebrovasculares, a menudo presentan complicaciones como hipertensión, diabetes,

hiperlipidemia y otros factores de riesgo de accidente cerebrovascular. Estos factores de riesgo están asociados con cambios proinflamatorios, incluida la activación leucocitaria y la trombosis cerebrovascular bajo estimulación inflamatoria. Las células inflamatorias comienzan a acumularse en la pared vascular, aumentan la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, destruyen las células cerebrales y activan la formación de aterosclerosis en las arterias cerebrales anterior e interna.

La disfunción endotelial afecta la regulación automática de la circulación cerebral. Estos procesos pueden provocar la rotura de la placa y la trombosis, lo que aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular. Merkler A y et al. realizaron un estudio de 1916 pacientes con COVID-19, 31 tuvieron accidente cerebrovascular isquémico agudo. La edad promedio fue de 69 años (66-78 años) y 58 % eran hombres. La probabilidad de accidente cerebrovascular fue mayor con la infección por COVID-19 en relación con la infección del virus de la influenza (razón de probabilidad, 7,6; IC del 95 % 2.3-25.2).⁹

7.2.7 Insuficiencia cardíaca

Se ha reportado que el 3% y el 50% de los pacientes pueden desarrollarla durante la infección aguda. El tratamiento utilizado durante COVID-19 (glucocorticoides, fármacos antiinflamatorios) puede conllevar una descompensación de insuficiencia cardíaca en aquellos pacientes con fracción de eyección preservada. La insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida puede deberse a la exacerbación de alguna cardiopatía subyacente o no diagnosticada, o secundaria a una lesión miocárdica aguda, como infarto de miocardio, miocarditis, estrés miocárdico, etc. En ocasiones, baja incidencia, puede derivar en shock cardiogénico, que suele ser mixto, junto con shock séptico, en el cual el diagnóstico precoz es fundamental para su pronóstico.²

Los pacientes que desarrollan insuficiencia cardíaca en fase aguda o como secuela a largo plazo deben recibir tratamiento, de acuerdo con las recomendaciones internacionales, con los cuatro grupos de drogas que han demostrado disminuir la mortalidad y los síntomas: 1. Inhibidor dual de neprilisina y del receptor de angiotensina (ARNI)/inhibidores de la enzima convertasa de la angiotensina (I-ECA)/antagonistas del receptor de angiotensina (ARA); 2. antagonistas del receptor mineralocorticoide; 3. bloqueadores beta; y 4. Inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipos 2 (I-SGLT2). En caso de existir congestión circulatoria deben recibir diuréticos de asa. Una vez estables es importante comenzar un programa de rehabilitación cardíaca.¹⁷

Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular (FRCV), que incluyen sexo masculino, edad avanzada, hipertensión, diabetes y obesidad, sin olvidar la dislipemia y el tabaquismo, así como aquellos con enfermedad cardiovascular (ECV) y cerebrovascular previa, han sido identificados como poblaciones particularmente vulnerables para una mayor morbimortalidad cuando sufren COVID-19. Además, una proporción considerable de pacientes puede desarrollar una lesión vascular en el contexto de COVID-19, lo que conlleva un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria.

7.2.8 Hipertensión arterial y SARS-CoV-2

Entre los FRCV, la hipertensión arterial (HTA) aparece en todas las series como el más prevalente en el paciente COVID-19. Así, en un estudio de 138 pacientes con síntomas graves de enfermedad el 58,3% tenían hipertensión. Se desconocen los mecanismos que subyacen en la posible relación entre la HTA y COVID-19, pero teniendo en cuenta el importante papel del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)/ACE2 (Enzima Conversiva de la Angiotensina 2) en la fisiopatología de la HTA, es posible que la disregulación del sistema sea una causa importante. Múltiples evidencias sugieren que el SARS-CoV-2 infecta las células huésped al unirse al receptor ACE2 ampliamente expresado en el sistema cardiovascular.¹

A la luz de esto, se ha propuesto que el tratamiento de la HTA con inhibidores de SRAA (BSRAA) puede influir en la unión del SARS-CoV-2 a ACE2, promoviendo la enfermedad. Esto se basa en algunos hallazgos experimentales que muestran que los BSRAA causan un aumento compensatorio en los niveles tisulares de ACE2, y que los inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina (IECA) podrían ser perjudiciales en pacientes expuestos al SARS-CoV-2. Sin embargo, no hay evidencia clara de que el uso de IECA o de bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARAI) conduzca a una disregulación de ACE2 en tejidos humanos. Los datos disponibles de muestras de sangre sugieren que no hay asociación entre los niveles circulantes de ACE2 y el uso de BSRAA.

En modelos experimentales, los BSRAA pueden tener una influencia protectora. Esta hipótesis basada en la demostración de que la unión del virus a ACE2 conduce a una baja regulación de ACE2, que aumenta la producción de angiotensina II pero reduce la angiotensina 1-7. Esto contribuye al aumento de la permeabilidad vascular pulmonar mediada por AT1, que agravaría la clínica pulmonar. Una mayor expresión de ACE2 después de la terapia con BSRAA puede proteger a los pacientes con COVID-19 de la permeabilidad de las lesiones pulmonares agudas.

Dos mecanismos pueden explicar tal hipótesis: los BSRAA continuarán bloqueando la activación excesiva del receptor de la angiotensina (ATR) debido a la infección viral y regularán al alta ACE2, aumentando la producción de angiotensina 1-7. Hasta la fecha no hay evidencia clínica que respalde los efectos adversos o beneficiosos de los BSRAA en pacientes con COVID-19, y en línea con las directrices de las principales sociedades de cardiología e hipertensión, los pacientes con IECA o ARAII no deben interrumpir su tratamiento. Recientemente, Acanfora et al. describen una hipótesis como posible enfoque alternativo para el tratamiento de COVID-19 en base al tratamiento con sacubitrilo/valsartán utilizado en el manejo de la insuficiencia cardíaca (IC).

Proponen, en base a los argumentos anteriores sobre el BSRAA, que se revise también el papel de la neprilisina y su inhibidor sacubitrilo asociado a valsartán, ya que se ha observado que la combinación de ambos reduce la concentración de citocinas proinflamatorias y el recuento de neutrófilos, al tiempo que aumenta el recuento de linfocitos. Han demostrado que la administración temprana de sacubitril/valsartán

reduce los niveles de proteína C reactiva y aumenta el recuento de linfocitos en pacientes con IC aguda. Pese a lo comentado, aún se conoce muy poco, y será primordial seguir la vigilancia intensiva de los pacientes con HTA, ECV, e IC, ya que parecen ser predictores tanto para la enfermedad grave, para el ingreso en la UCI y para mortalidad por COVID-19.¹

7.2.9 Dislipidemia y SARS-CoV-2

Poco se ha escrito en relación con la dislipemia en el contexto de la infección por SARS-CoV-2, a pesar de que este FRCV se encuentra presente en más del 50% de los pacientes mayores de 50 años. El uso de estatinas, que son medicamentos comúnmente recetados para controlar los niveles de colesterol y reducir el riesgo cardiovascular, también ha sido objeto de atención en relación con la infección por SARS-CoV-2. Algunos estudios han sugerido que las estatinas pueden tener efectos antiinflamatorios y podrían tener un impacto positivo en la respuesta inmunológica del cuerpo. Una elevada proporción de pacientes que sufrirán COVID-19 (más prevalente en > 65 años) estarán bajo tratamiento con estatinas, además de todos aquellos con ECV previa (prevención secundaria).

Las estatinas son fármacos ampliamente utilizados para reducir los niveles de colesterol y disminuir el riesgo cardiovascular. Han demostrado ser efectivas en la prevención primaria y secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes con ECV establecida o en aquellos con alto riesgo cardiovascular. Aunque las estatinas han mostrado beneficios en el contexto cardiovascular, las evidencias específicas sobre su impacto en pacientes con COVID-19 son limitadas y, en algunos casos, contradictorias. Algunos estudios sugieren que las estatinas podrían tener efectos beneficiosos al modular la respuesta inflamatoria, mientras que otros señalan la necesidad de más investigaciones para comprender completamente su papel en la infección por SARS-CoV-2.

Los pacientes con enfermedades cardiovasculares preexistentes tienen un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad por COVID-19. Se postulan varios mecanismos, como el daño miocárdico directo a través de los receptores ACE2, la respuesta inflamatoria excesiva, la hipoxia, el daño microvascular y la microtrombosis, como contribuyentes al aumento del riesgo en este grupo de pacientes. Se ha observado que la tasa de mortalidad global por COVID-19 aumenta en pacientes con enfermedad cardiovascular previa, llegando al 10-15%. Esto resalta la importancia de gestionar adecuadamente los factores de riesgo cardiovascular, incluido el control de los lípidos, en pacientes afectados por la infección.

Una guía publicada por el Massachusetts General Hospital propone mantener el uso de estos hipolipemiantes en infecciones por SARS-CoV-2 e iniciar tratamiento en pacientes con ECV previa. Las estatinas tienen un amplio margen de seguridad. La elevación de las enzimas hepáticas es uno de sus efectos adversos, solamente el 0,001% de los pacientes presentan hepatotoxicidad severa. En infecciones por SARS-

CoV-2 se ha reportado elevación de enzimas hepáticas en el 15-53% de los casos. El protocolo del Massachusetts General Hospital propone un control de enzimas hepáticas mientras se administra terapia con estatinas, y discontinuar si dichas enzimas exceden 5 veces el límite superior a la normalidad, o la fosfatasa alcalina y bilirrubina total aumentan 3 veces su límite de normalidad.

En estos casos se deberá interrumpir la terapia con estatinas hasta que las enzimas hepáticas regresen a niveles por debajo de estos valores. Hay una extensa evidencia de la seguridad de las estatinas, aunque la seguridad de su administración en pacientes con COVID-19 no se ha establecido aún. Las estatinas son metabolizadas por isoenzimas del CYP450, con excepción de la pravastatina, que es metabolizada en el citosol celular. Atorvastatina, lovastatina y simvastatina sufren metabolismo de primer paso por la CYP3A4. El lopinavir/ritonavir y el atazanavir son fármacos inhibidores de la proteasa que se utilizan en el tratamiento del VIH y se utilizan en algunos protocolos en pacientes con COVID-19.¹

Los inhibidores de la proteasa son inhibidores de la CYP3A4 y sustrato de OATP1B1 y OATP1B3 (permiten la entrada de las estatinas al hepatocito). El uso concomitante de los inhibidores de las proteasas con estatinas que utilicen esas mismas vías de metabolización aumenta el riesgo de rabdomiólisis y hepatotoxicidad por aumento de las concentraciones plasmáticas. La lovastatina y la simvastatina están contraindicadas en asociación con cualquiera de estos fármacos, deben suspenderse inmediatamente. La recomendación es continuar la terapia con estatinas en pacientes con COVID-19 y ECV establecida o con alto/muy alto riesgo cardiovascular, revisando las interacciones farmacológicas con los tratamientos administrados para la infección por SARS-CoV-2.¹

7.3 Capítulo III. Complicaciones respiratorias por COVID-19

Es cierto que la infección por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2 ha tenido un impacto significativo a nivel mundial, provocando una crisis sanitaria sin precedentes. La pandemia de COVID-19 ha generado desafíos significativos para los sistemas de salud en todo el mundo, incluido el sistema sanitario en nuestro país. La rápida propagación del virus, su alta transmisibilidad y la variabilidad en su presentación clínica han creado incertidumbres y tensiones en todos los aspectos de la atención médica. Se sabe que existe necesidad de gestionar un gran número de casos de COVID-19, muchos de los cuales pueden requerir atención hospitalaria, lo que ha llevado a la sobrecarga de los sistemas de salud.

Esto ha llevado a la necesidad de aumentar capacidad hospitalaria, gestionar recursos y reorganizar la prestación de servicios médicos. La demanda masiva de equipos de protección personal, ventiladores y otros suministros médicos ha llevado a la escasez en algunos lugares, lo que dificulta la atención adecuada de los pacientes y la protección de los profesionales de la salud. La detección y el diagnóstico preciso de COVID-19 han sido desafíos, especialmente en etapas iniciales de la pandemia. La necesidad de pruebas rápidas y precisas ha sido fundamental para la identificación y el aislamiento de casos.

El portal de entrada para la infección y mayor carga viral ocurre en el aparato respiratorio, sin embargo, la presentación clínica de síntomas es variable de acuerdo a la severidad de la enfermedad. En la vía aérea superior los síntomas más frecuentemente reportados son faringodinia (12.4%), congestión nasal (3.7%) y rinorrea (4%). De forma similar a otras neumonías, los síntomas encontrados en pacientes COVID-19 son la fiebre, fatiga y tos seca o productiva, disnea y dolor torácico. A medida que avanza la enfermedad, se pueden auscultar crepitantes finos, como en la neumonía temprana. Una vez que un paciente ha desarrollado Síndrome de Dificultad Respiratoria Aguda (SDRA), se auscultan estertores y roncus difusos.¹¹

Definiciones de gravedad de la OMS en enfermedad por COVID-19. El grupo de elaboración de directrices optó por utilizar las definiciones de gravedad que la OMS elaboró sobre la base de indicadores clínicos, adaptadas de la clasificación de la OMS de la gravedad de COVID-19. Enfermedad crítica: Se define atendiendo a los criterios de dificultad respiratoria aguda (SDRA), síndrome séptico, choque séptico u otros procesos patológicos que normalmente harían necesario realizar intervenciones de apoyo vital, tales como la ventilación mecánica (invasiva o no invasiva) o el tratamiento con vasopresores.

Enfermedad grave: se define por la presencia de cualquiera de los siguientes signos, saturación de oxígeno <90% con aire ambiente, frecuencia respiratoria >30 respiraciones por minuto en adultos y niños >5 años de edad; ≥60 respiraciones por minuto en niños <2 meses de edad; ≥50 en niños de 2 a 11 meses de edad; y ≥40 en niños de 1 a 5 años de edad. Signos de disnea grave (uso de músculos accesorios, incapacidad para terminar las frases al hablar y, en los niños, tiraje intercostal muy pronunciado, quejido espiratorio, cianosis central o presencia de cualquier otro signo general de alarma). Enfermedad no grave: se define como la ausencia de todo signo de COVID-19 grave o crítica.¹³

7.3.1 Trombosis pulmonar

Los pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización frecuentemente demuestran un perfil de laboratorio compatible con hipercoagulabilidad y una alta prevalencia de eventos trombóticos tanto arteriales como venosos. La prevalencia de tromboembolismo pulmonar (TEP) reportada en pacientes críticos con COVID-19 alcanza un 20-30% y estos eventos se pueden producir a pesar de anticoagulación, profiláctica o terapéutica. Desde el punto de vista fisiopatológico existen 4 fenómenos que son cruciales en la aceleración de la formación de trombos, todos ellos íntimamente relacionados al aumento de citoquinas pro-inflamatorias: 1. Activación de la coagulación. 2. Supresión de la fibrinólisis. 3. Activación plaquetaria con unión al endotelio. 4. Injuria endotelial directa.²⁷

Estos hallazgos son característicos de pacientes con COVID-19 y Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA). En los pacientes graves con COVID-19 existen importantes alteraciones en la microcirculación. Se ha demostrado una injuria vascular endotelial directa con la siguiente formación de micro trombos. Un estudio post mortem evidenció una importante infiltración por células polimorfonucleares, junto con apoptosis

de las células endoteliales. En una revisión sobre hallazgos patológicos en pacientes con COVID-19 se reporta la presencia de engrosamiento de la pared vascular, estenosis luminal y formación de microtrombos, además de los hallazgos típicos de daño alveolar difuso. Un estudio más reciente informa la presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos.

Con respecto al análisis de laboratorio, estudios realizados en pacientes que requieren ingresar a cuidados intensivos evidencian alzas importantes de Dímero D (DD) hasta 10 veces el valor normal, aumento en los niveles de fibrinógeno y alteraciones en los exámenes de tromboelastografía. Una serie de pacientes hospitalizados por COVID-19 en China muestra que el 43% de los pacientes no graves y un 60% de los pacientes graves, en intensivo tienen niveles elevados de DD. En otras series de casos los niveles elevados de DD (>1ug/L al ingreso) se asocian al aumento de la mortalidad intrahospitalaria. Es importante destacar que la coagulopatía asociada a COVID-19 parece tener un patrón diferente al observado en otros tipos de sepsis.

La coagulopatía observada en pacientes con COVID-19 se caracteriza por elevación del fibrinógeno y del DD, lo que se correlaciona con aumento paralelo de los marcadores de inflamación, prolongación del tiempo de protrombina y del tiempo parcial de tromboplastina activada. No obstante, la trombocitopenia, si aparece, suele ser leve o moderada. En un registro en curso en pacientes hospitalizados en clínica las Condes (estudio en vía de publicación) se comparó desde un punto de vista clínico y de laboratorio, aquellos enfermos con COVID-19 que desarrollaron TEP versus aquellos que no la presentaron.

De 171 pacientes, 36 (21%) tuvieron embolia pulmonar a pesar de estar con trombopprofilaxis. Las variables que mejor discriminaron a los pacientes con TEP de los sin TEP fueron el de DD y la frecuencia cardíaca preAngio-TAC y la ferritina de ingreso. En relación al manejo se recomienda la profilaxis farmacológica antitrombótica en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19, independientemente que se encuentren en unidades de pacientes críticos o no y sin diferenciar si existen motivos médicos, quirúrgicos u obstétricos para su estadía hospitalaria a menos que exista contraindicación para la anticoagulación.

La indicación actual corresponde al uso de heparinas de bajo peso molecular, a través de la vía subcutánea en pacientes con aclaramiento de creatinina >15ml/min. Bajo este valor de filtración glomerular o en presencia de terapias de reemplazo renal se recomienda el uso de heparina no fraccionada subcutánea. Enfermos considerados de alto riesgo de eventos trombóticos: DD mayor 2.000ng/ml, marcadores inflamatorios, tales como proteína C reactiva, procalcitonina o ferritina se sugiere utilizar profilaxis pero en dosis más altas (ejemplo, enoxaparina 0.5mg/kg 2 veces al día). Pacientes con persistencia de factores de riesgo al momento del alta como movilidad reducida o DD mayor al doble del valor normal y bajo riesgo de sangrado, se recomienda darlos de alta con profilaxis.

La anticoagulación plena es apropiada en pacientes con un evento tromboembólico demostrado. En aquellos pacientes donde no sea posible un examen

confirmatorio de TEP, el tratamiento anticoagulante empírico se debe plantear en un súbito deterioro de la condición respiratoria y/o hemodinámica, o especialmente en presencia de estabilidad clínica y radiológica previa, ausencia de una alteración cardíaca evidente y presencia de DD elevado (6 veces sobre el valor normal). Un test confirmatorio posterior es necesario para dirigir la intensidad y duración de la terapia. Al alta, los pacientes COVID-19 que han tenido un evento tromboembólico requieren al menos tres meses de terapia anticoagulante.²⁷

COVID-19 se ha asociado a un aumento de fenómenos tromboembólicos. Este aumento de la procoagulabilidad vascular puede deberse a un efecto directo del virus sobre el endotelio, produciendo una inflamación endotelial difusa. Además, se produce un reclutamiento de células inmunes, lo que favorece la disfunción endotelial diseminada, la cual está asociada a mayor apoptosis. Esta endotelitis inducida por COVID-19 podría explicar el daño microcirculatorio sistémico en diferentes lechos vasculares y sus secuelas clínicas. Los pacientes que han presentado un evento tromboembólico durante su hospitalización pueden presentar secuelas posteriores como hipertensión pulmonar y limitación al esfuerzo.⁷

Aunque estas secuelas no son frecuentes, las mismas son muy limitantes con afectación de la calidad de vida, por lo que se requiere seguimiento y manejo terapéutico especializado. Durante el seguimiento de los pacientes con probables secuelas vasculares pulmonares se recomienda la valoración luego de uno a tres meses del evento agudo. Si hay persistencia de los síntomas, a partir de los tres meses se recomienda la realización de una ecocardiografía, siempre que la radiografía del tórax no sea patológica, ya que de serlo es necesario realizar una angiogramografía torácica con cortes finos para valorar simultáneamente el intersticio pulmonar, así como también el probable compromiso vascular.⁷

La enfermedad tromboembólica venosa se ha reportado frecuentemente en pacientes con COVID 19. El análisis de pool de pacientes de un metanálisis reciente muestra una frecuencia de TEP de 16% y de TVP 14%. La frecuencia de TEP es mayor en pacientes con ingreso a UCI y es estimada en un 25%. Los estudios de necropsia muestran frecuentemente trombosis in situ y los estudios de imagen han mostrado que el TEP distal es más frecuente que el proximal. Estos hallazgos han llevado a indicar la tromboprofilaxis en todos los pacientes hospitalizados y a considerarla en forma individualizada en pacientes asistidos en domicilio.⁸

El neumólogo deberá estar atento a la eventualidad de hipertensión pulmonar en pacientes con TEP que cursan con síntomas persistentes o tengan repercusión en cavidades derechas en ecocardiograma previo y deberá solicitar un nuevo ecodoppler cardíaco a los 3 - 6 meses del evento agudo. Los pacientes con DLCO (capacidad de difusión del monóxido de carbono) disminuida e imágenes pulmonares sin evidencia de afectación intersticial, también deberán alertar al clínico sobre la posibilidad de hipertensión pulmonar. Estos puntos son importantes para considerar posibles riesgos a largo plazo.⁸

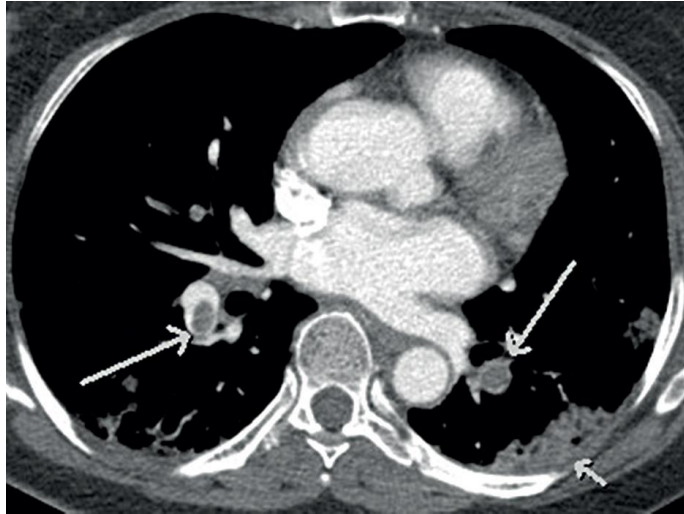
El cuadro de Distrés Respiratorio ocasionado por la enfermedad COVID-19 (SARS-CoV-2) puede ocasionar una activación de la coagulación sistémica, con un aumento de la incidencia de trombosis arterial y venosa debido a la confluencia de inflamación, hipoxia, inmovilización y coagulación difusa intravascular. Estudios iniciales en China han demostrado una elevación de los valores de dímero-D ($>0,5\text{mg/L}$) en un 46- 63% de pacientes, así como otros signos de activación de la coagulación, incluyendo trombocitopenia leve y una elevación moderada del tiempo de protrombina. En este contexto, se ha observado una correlación de estos datos analíticos con una mayor gravedad de la enfermedad, incluyendo ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y muerte.¹⁶

Se ha detectado unos valores superiores de dímero-D al ingreso en los pacientes que fallecieron, comparados con los pacientes que sobrevivieron. El diagnóstico de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la trombosis arterial pulmonar en los pacientes COVID-19 constituye un reto. La sintomatología clínica de la trombosis se superpone muchas veces con la de la infección pulmonar viral grave que presentan estos pacientes. Además, la sintomatología de TVP en los pacientes ingresados en la UCI puede ser de difícil diagnóstico. En los pacientes COVID-19 ingresados en la UCI se ha detectado una mayor incidencia de complicaciones trombóticas, que alcanzan el 31%, siendo la trombosis pulmonar (TP) la complicación más frecuente (81%).

En el estudio por necropsia de varios de estos pacientes fallecidos por cuadro de distrés, se han detectado hallazgos angiocéntricos en la vasculatura pulmonar periférica. En primer lugar, se ha identificado la presencia de daño endotelial severo por la presencia intracelular del virus. En segundo lugar, se ha detectado trombosis y microangiopatía con oclusión vascular capilar difusa. En tercer lugar, se aprecia el desarrollo de nuevos vasos en un mecanismo de angiogénesis. La angiografía pulmonar por tomografía computarizada (angioTC pulmonar) mediante la administración de contraste intravenoso es la técnica de elección para sospecha de TP, superando a la gammagrafía pulmonar y a técnicas como la angiografía pulmonar, con valores de sensibilidad y especificidad que superan el 90%.

La angioTC pulmonar en el diagnóstico de la TP permite un diagnóstico rápido, seguro y preciso. Las nuevas unidades TC ofrecen la identificación de defectos de repleción en vasos arteriales pulmonares de localización periférica y pequeño calibre. Esta técnica de imagen constituye un gran indicador pronóstico en la severidad del compromiso hemodinámico asociado a la TP. La relación de diámetro de ventrículo derecho respecto a ventrículo izquierdo (VR/ VI) superior a 1 constituye un índice de mal pronóstico. La determinación de la carga trombótica, mediante los índices de Mastora o Qanadli permiten establecer el pronóstico. La angioTC pulmonar permite la detección de complicaciones asociadas al TEP, como la presencia de infartos pulmonares o derrame pleural.¹⁶

Figura 10. TEP bilateral en paciente con COVID-19.



Fuente: Molina M. 2020

A continuación descripción de la figura 10: La imagen AngioTC con contraste intravenoso destaca defectos de repleción intrarterial pulmonar en ramas lobares de ambos lóbulos inferiores. En el lóbulo inferior izquierdo se observa una consolidación subsegmentaria de baja atenuación y de base pleural que corresponde a infarto pulmonar.

Los pacientes que han presentado un evento tromboembólico durante su hospitalización pueden presentar secuelas posteriores como hipertensión pulmonar y limitación al esfuerzo. Aunque estas secuelas no son frecuentes, las mismas son muy limitantes con afectación de la calidad de vida, por lo que se requiere seguimiento y manejo terapéutico especializado. Este seguimiento es dado por especialistas entre ellos neumólogos y especialistas en rehabilitación pulmonar; que además de mejorar el estado de salud del paciente, pueden darle seguimiento a largo plazo.

7.3.2 Fibrosis pulmonar

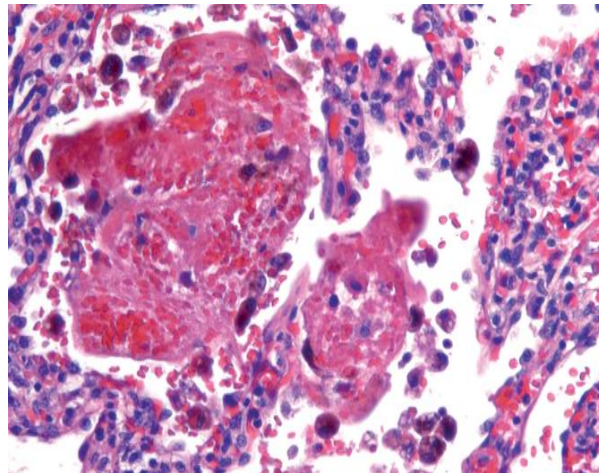
En esta situación de pandemia a medida que se supera la fase aguda, aparecen numerosos interrogantes que es preciso contestar, uno de ellos corresponde a las posibles secuelas en forma de fibrosis que pueden aparecer en pacientes que han superado la fase de neumonía. En este sentido, como siempre debe ser la norma en la patología del intersticio pulmonar, una aproximación multidisciplinar en la que el Neumólogo, el Radiólogo y el Patólogo aporten su conocimiento será capaz de construir un edificio mucho más firme que si sólo se construye con información parcial, y por ende la terapéutica y el seguimiento de estos pacientes será mejor.

Guido Majno en su libro “Cells, Tissues and Disease” declara que el enfermo principal que debemos comprender en cualquier patología es la célula y que si no entendemos adecuadamente sus lesiones no aplicaremos correctamente la medicina.

La lesión celular se confunde a veces con la inflamación y los fenómenos reparativos propios del huésped con lo que se describirá someramente que ocurre a este nivel ante una agresión. Las causas de lesión celular son múltiples, físicas, tóxicas o biológicas y ante cualquier agresión la respuesta es limitada ya que las posibilidades de reacción así lo son.¹⁶

En consecuencia, dependiendo de la intensidad y la duración de una lesión la célula puede responder con un incremento de actividad, una disminución o incluso una anulación total de la misma que en el caso que no se pueda recuperar finaliza en la muerte celular y los fenómenos de necrosis posteriores. Es preciso recalcar aquí que la palabra “lesión” sólo se refiere al daño, mientras que la inflamación, la reparación y la necrosis que se producen forman parte de la respuesta del huésped, y dichas respuestas tendrán muchos elementos en común independientemente de que la causa sea biológica o física.¹⁶

Figura 11. Patrón de Neumonía Aguda Fibrinosa en Organización.



Fuente: Molina M. 2020

A continuación, descripción de la figura 11: Patrón de Neumonía Aguda Fibrinosa que se caracteriza por agregados nodulares de fibrina, escasez de células inflamatorias y macrófagos cargados de pigmento hemosiderínico. Patrón descrito en casos de infección pulmonar por SARS-CoV2.

La inflamación es un mecanismo de respuesta ante una lesión en tejidos vascularizados. Su propósito es trasladar materiales defensivos (células de la sangre y fluidos) al lugar lesionado. No es estática si no un proceso ya que no es posible tener activados los mecanismos de defensa en todo el organismo en todo momento. Circulan en modo inactivo en forma de profactores y en el momento que se precisen trasladarlos y activarlos in situ. Esa es la esencia de la inflamación. Por otro lado, la inmensa variabilidad genética de la población hace que el mismo agente etiológico que produce una respuesta inflamatoria tampoco será capaz de generar la misma respuesta por

parte del huésped en dos individuos diferentes, dependiendo ésta de características propias de reactividad ante la lesión.¹⁶

Se nos solicita que seamos capaces de predecir quienes presentan un mayor riesgo de desarrollo de fibrosis y pérdida de función del pulmón, y lo que es más importante, qué pacientes presentarán un daño progresivo, es decir, un fenotipo de evolución a la fibrosis terminal y fracaso funcional del pulmón. Algunos datos que podrían proporcionar información muy valiosa provienen del análisis del infiltrado inflamatorio en los casos agudos ya que según el fenotipo celular y el entorno molecular podríamos inferir el comportamiento futuro de dichos casos. En esta enfermedad parece que existen sobre todo dos tipos celulares que son agentes primordiales, los macrófagos y los linfocitos.

Los macrófagos son células de estirpe fagocítica, derivan de los monocitos sanguíneos circulantes. Estas células se mantienen en el torrente circulatorio hasta seis días. Si existe un estímulo molecular en alguna localización basado en la presencia de proteínas solubles (citoquinas) y un entorno apropiado de expresión de moléculas de adhesión, son capaces de migrar a los tejidos lesionados en un lapso de 24 a 48 horas. Allí, sufren una transformación fenotípica, lo que conocemos como macrófagos, adquiriendo mayor vida media y desarrollando totalmente su capacidad fagocítica.¹⁶

Macrófagos M1: Estos macrófagos se asocian típicamente con respuestas proinflamatorias y se activan en entornos ricos en citoquinas como el interferón gamma (IFN- γ). Su función principal es combatir infecciones y promover la respuesta inmunitaria. Los macrófagos M1 suelen estar involucrados en la destrucción de patógenos y en la presentación de antígenos. Macrófagos M2: Estos macrófagos se asocian con respuestas antiinflamatorias y se activan en presencia de citoquinas como la interleucina-4 (IL-4) y la interleucina-13 (IL-13). Tienen un papel importante en la reparación de tejidos, la resolución de la inflamación y la promoción de la cicatrización. Los macrófagos M2 también están implicados en la regulación del sistema inmunológico y la homeostasis tisular.

Los macrófagos M1 son especialistas en la fagocitosis de microorganismos, lo que implica la ingestión y destrucción de patógenos. Estos macrófagos tienen la capacidad de producir radicales libres y enzimas lisosomales como parte de su respuesta antimicrobiana. Esto contribuye a la destrucción de patógenos intracelulares. La producción elevada de interleucinas (IL-1, IL-12, IL-23) por los macrófagos M1 contribuye a la respuesta inflamatoria aguda y a la activación de otras células del sistema inmunológico. El fenotipo M1 promueve un infiltrado inflamatorio agudo, que es una respuesta rápida a la infección o al daño tisular.

A diferencia de los macrófagos M2, los M1 tienden a estar asociados con una respuesta inflamatoria aguda y tienen una escasa tendencia a la fibrosis, ya que su función principal es la eliminación de patógenos y la promoción de la respuesta inmunitaria temprana. Sin embargo, si las concentraciones de Interferón gamma son bajas en el foco lesional y predomina el estímulo de las citoquinas 4 y 13, el fenotipo macrófágico será el conocido como alternativo (M2). Los macrófagos M2 activan la

producción de factores de crecimiento, como el Factor de Transformación de Crecimiento beta (TGF- β), que promueven la cicatrización de tejidos y la formación de matriz extracelular, contribuyendo así al proceso de fibrosis cicatricial.

Los macrófagos M2 secretan IL-10, una citoquina antiinflamatoria que ayuda a modular la respuesta inmunitaria y reduce la inflamación. IL-10 tiene propiedades inmunosupresoras y antiinflamatorias. Este fenotipo macrofágico M2 favorece el desarrollo de fibrosis cicatricial, contribuye a la reparación y remodelación de tejidos dañados. Los macrófagos M2 tienden a promover un entorno menos inflamatorio, facilitando la resolución de la inflamación y la reparación de tejidos. Bajos niveles de Interferón gamma y predominio de citoquinas como IL-4 e IL-13, los macrófagos tienden a adoptar el fenotipo M2, que está asociado con funciones relacionadas con la reparación de tejidos, la fibrosis cicatricial y la modulación de la respuesta inmunitaria hacia un estado antiinflamatorio.

Los linfocitos forman parte de la respuesta inmune adaptativa que nos defiende de infecciones y agentes extraños. Son células circulantes que son capaces de migrar a los tejidos estimulados por citoquinas y moléculas de adhesión. En el entorno del SARS-CoV2 los linfocitos T CD4+ son capaces de promover cambios inflamatorios pero también pueden mostrar efectos contradictorios dependiendo del entorno molecular y la expresión variable de moléculas solubles. Los linfocitos TH1 producen IFN gamma responsable de la activación de la respuesta macrofágica M1, los TH17 producen IL-17 relacionada con el desarrollo de enfermedades autoinmunes y los TH2 producen IL-4, IL-5 e IL-13 que se encargan de reclutar y activar eosinófilos y macrófagos de fenotipo M2. ¹⁶

En la infección por SARS-CoV-2, el sistema inmunitario tiende a mostrar un predominio del fenotipo Th1 en la respuesta linfocitaria. Los linfocitos Th1 están asociados con respuestas inmunitarias contra infecciones virales. En casos de infección por SARS-CoV-2, se ha observado una hiperproducción de interleucina-6 (IL-6), citoquina proinflamatoria. La IL-6 puede modular la respuesta inmunitaria hacia el lado Th2 en lugar de Th1. La activación del fenotipo Th2 se caracteriza por la producción de citoquinas como IL-4, que puede inhibir la producción de interferón gamma (IFN- γ). Esta desviación hacia el Th2 y la inhibición del IFN- γ pueden tener implicaciones en la respuesta inmunitaria, ya que el IFN- γ es crucial en la defensa contra infecciones virales y en la activación de los macrófagos.

La fibrosis es en realidad el estadio final de muchos procesos mórbidos y se caracteriza por el depósito desorganizado de matriz extracelular con un elevado contenido de proteína colágena. Las células responsables de la síntesis de dicha matriz son los fibroblastos y miofibroblastos si bien estos últimos tienen una capacidad muy aumentada de síntesis de colágena y expresan fibronectina y metaloproteinasas además de adquirir capacidad contráctil y móvil por desarrollar filamentos intermedios de actina. Los miofibroblastos son células de origen incierto si bien parecen relacionadas con células inmaduras presentes en el mesénquima como fibroblastos y pericitos. Su activación controlada tiene efecto protector, pero en enfermedades fibrosantes se pierde el control sobre su presencia. ¹⁶

La síntesis de proteína colágena que es la molécula fundamental en el desarrollo de la fibrosis cicatricial se hace en forma de procolágena que debe madurar en el espacio extracelular mediante uniones cruzadas entre moléculas para adoptar la forma madura helicoidal. De esta manera cuando desarrolla su forma madura con uniones cruzadas entre cadenas, la reabsorción se hace prácticamente imposible y el tejido adopta una morfología que conocemos como escirra, pobre en células y rica en matriz. En este momento la fibrosis es irreversible. Existen moléculas que son responsables del desarrollo de la fibrosis que en su mayoría son factores de crecimiento. Estos factores están implicados en la regeneración celular, son proteínas que actúan sobre receptores de superficie.

Las más importantes son citoquinas del tipo IL1, TNF-a, PDGF, TGF-beta y FGFs. El factor fibrogénico que mejor conocemos es el TGF-beta, es un factor que regula innumerables procesos celulares que incluyen la regeneración tisular, respuesta inmune, organogénesis pulmonar, homeostasis y la producción de neoplasias. Es fundamental en las complejas interacciones epitelio-mesénquima que se produce en el desarrollo embrionario del pulmón. Este factor es el responsable de efectos contradictorios en relación con el entorno molecular en que se encuentra. Va a provocar maduración de neumocitos tipo 2 en tipo 1, remodelado de la matriz extracelular y transformación de fibroblastos en miofibroblastos con lo que la síntesis de matriz extracelular sufre un estímulo poderoso.¹⁶

De hecho, la inhibición de este factor provoca la apoptosis de los miofibroblastos y la ralentización de la síntesis de colágena. La fibrosis pulmonar es la expresión del daño pulmonar secundario a múltiples agresiones al pulmón, incluidas las infecciones respiratorias. En las epidemias previas asociadas a otros coronavirus, SARS (2003), MERS (2012), se documentaron alteraciones radiológicas, histológicas y funcionales compatibles con fibrosis pulmonar en seguimientos a más de 15 años. Zhang y colaboradores publicaron el seguimiento de una cohorte de sobrevivientes de SARS con 4,6% de alteraciones intersticiales.

Los mecanismos patogénicos involucrados en el daño pulmonar agudo por SARS-CoV-2, con activación inmune e injuria directa del epitelio alveolar, que condicionan afectación del intersticio pulmonar, pueden mejorar a lo largo del tiempo, lo que ocurre en la mayoría de los pacientes, con mejoría de su expresión imagenológica, es decir reducción del vidrio deslustrado y de las consolidaciones, luego de 90 días del inicio de la enfermedad. Pero en un subgrupo menor de pacientes se produce una respuesta de reparación histológica aberrante, con acumulo de fibroblastos y depósitos extracelulares de colágeno.⁸

Es así que estas alteraciones pueden configurar desde el punto de vista histológico y tomográfico un patrón de Neumonía Organizada o de una variedad de la misma que es la AFOP (Acute Fibrinous Organizing Pneumonia). Este tipo de afectación intersticial en forma de neumonía organizada, es una forma de evolución de las neumonías de causa viral (NO secundaria). La importancia de reconocer esta entidad, es que la administración de corticoides es efectiva, y conlleva una respuesta clínica evidente a los pocos días de inicio del tratamiento.⁸

Los pacientes que han tenido un compromiso pulmonar por COVID-19 pueden presentar distintas lesiones pulmonares durante la evolución de su enfermedad. En epidemias anteriores por coronavirus como SARS y MERS, la neumonía organizada (NO) inducida por virus ha sido un hallazgo frecuente y bien descrito. Esta es una condición histológica de daño pulmonar caracterizada por un llenado en los alveolos y ductos alveolares con fibroblastos en forma de huso y miofibroblastos, los cuales posteriormente forman un tejido de granulación. En el caso del SARS, la prevalencia de la NO y su variante histológica denominada neumonía organizada fibrinoide aguda (AFOP) se ha estimado entre 30 y 60 % en pacientes que estuvieron en terapia intensiva.⁷

En COVID-19, su patrón tomográfico es casi idéntico al de NO. Por su parte, también se ha reportado la existencia del patrón histopatológico de AFOP en pacientes con COVID-19. La tomografía axial computarizada de alta resolución (TACAR) realizadas en el seguimiento pos-COVID-19 han demostrado distintos patrones intersticiales que sugieren NO o AFOP. Por otro lado, a largo plazo se observa engrosamiento septal, bronquiectasias de tracción, pérdida de volumen pulmonar, bandas fibróticas y, más raramente, imágenes en panalización; todos estos cambios son indicativos de una probable fibrosis pulmonar.⁷

7.3.3. Síndrome de distres respiratorio agudo

Según algunas publicaciones hasta el 41.8% de los pacientes con neumonía por COVID-19 desarrollan Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA) pero se han comunicado incidencias muy variables. En España aproximadamente entre el 8 y el 10% de los pacientes hospitalizados han requerido ingreso en UCI por insuficiencia respiratoria, muy similar a lo comunicado por otros autores que reportan una prevalencia de SDRA causado por COVID-19 del 8,2%. En un estudio de 1.150 pacientes ingresados en hospitales de Nueva York el 22.3% requirieron ingreso en UCI y el 17.6% necesitaron VMI.¹⁶

En una cohorte china de 201 pacientes con neumonía confirmada por SARS-CoV-2, los factores independientes asociados al desarrollo de SDRA y progresión de SDRA a muerte fueron: edad avanzada, neutrofilia, disfunción orgánica y trastornos de coagulación (elevación de LDH y dímero D). En el estudio de Zhou y colaboradores, los marcadores asociados a pobre sobrevida fueron linfopenia, niveles elevados de dímero D, troponina I ultrasensible, ferritina sérica, LDH e IL-6; en los pacientes que no sobrevivieron, los niveles de troponina I ultrasensible se incrementaron rápidamente desde el día 16 después de la instauración de la enfermedad.

Mientras que los niveles de LDH se incrementaron de forma temprana tanto en sobrevivientes como en no sobrevivientes, pero a diferencia de los que murieron, el nivel de LDH disminuyó al día 13 en los sobrevivientes. En una revisión sistemática y metaanálisis reciente se identificaron los factores predictores de ingreso a UCI, mortalidad y SDRA, el ingreso a la UCI fue precedida por una elevación de leucocitos, alanino aminotransferasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH) y procalcitonina; el SDRA fue precedido mediante la elevación de la LDH,

mientras que la mortalidad fue precedida por el incremento leucocitario y elevación de LDH.¹³

Algunos autores consideran que la insuficiencia respiratoria del COVID-19 no es un SDRA típico por varias razones: el tiempo medio desde que se inician síntomas respiratorios, como tos seca, hasta el desarrollo del SDRA es de unos 8-12 días, algo más que los 7 días que recoge la clasificación de Berlín del SDRA, la imagen de la tomografía computarizada (TC) muestra infiltrados en vidrio deslustrado con una distribución periférica que no se corresponde con la imagen "típica" de SDRA y algunos pacientes francamente hipoxémicos mantienen una complianza pulmonar normal o incluso alta.¹⁶

Inicio del SDRA: en la semana siguiente a una lesión clínica conocida (por ejemplo, neumonía) o aparición de nuevos síntomas respiratorios o empeoramiento de los existentes. Técnicas de diagnóstico por la imagen de tórax (radiografía, TC o ecografía pulmonar): se observan opacidades bilaterales que no se explican totalmente por sobrecarga de volumen, colapso lobar o pulmonar ni nódulos. El origen de los infiltrados pulmonares es una insuficiencia respiratoria que no se explica totalmente por insuficiencia cardíaca o sobrecarga de líquidos. Si no hay factores de riesgo es necesario una evaluación objetiva (por ejemplo, ecocardiografía) para descartar una causa hidrostática de los infiltrados o el edema.

Los siguientes son valores relacionados a una oxigenación deficiente en adultos, según los valores observados podemos clasificarlo como un caso leve, moderado o grave: SDRA leve $200\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300\text{mmHg}$ (con PEEP o CPAP $\geq 5\text{cm H}_2\text{O}$). SDRA moderado $100\text{mmHg} < \text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200\text{mmHg}$ (con PEEP $\geq 5\text{cm H}_2\text{O}$). SDRA grave $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100\text{mmHg}$ (con PEEP $\geq 5\text{cm H}_2\text{O}$). Para poder clasificar a los pacientes con SDRA según los valores obtenidos mediante los parámetros de ventilación mecánica.¹⁴

Tabla 3. Marcadores al ingreso de riesgo de SDRA y desenlace fatal en pacientes con COVID-19

Prueba de Laboratorio	Parámetro de riesgo
Parámetros inflamatorios	
Albúmina	<3.0 g/dl
ALT	>40 U/L
Creatinina	>1.5 mg/dl
Lactato Deshidrogenasa	>245 U/L
IL-6	>40 pg/ml
Ferritina sérica	>300 ng/ml
Procalcitonina	>0.5 ng/ml
Linfocitos totales	<0.8 x10 ³ /ul
Parámetros de lesión cardíaca	
Troponina I	>28 pg/ml
Creatin cinasa	>185 U/l
N-terminal pro-BNP	>900 pg/ml
Parámetros de Coagulopatía	
Tiempo de protrombina	>15.5 segundos
Dímero D	>1.500 ng/ml
Fibrinógeno	>800 mg/dl
Conteo plaquetario	<250 x 10 ³ /uL

Fuente: Galdamez R, Alemán A, et. al. 2020

Existe controversia respecto a si el SDRA asociado a COVID-19 tiene particularidades fisiopatológicas comparadas con las del SDRA clásico. En una serie pequeña de casos de pacientes con SDRA en ventilación mecánica, Gattinoni y cols. describieron hipoxemia grave a pesar de una distensibilidad pulmonar relativamente normal, un hallazgo inusual en pacientes con SDRA grave. En la mitad de los pacientes, los gases sanguíneos y las TAC pulmonares revelaron un gran cortocircuito arterio-venoso en regiones pulmonares mal ventiladas, lo que sugería hiperperfusión desregulada en esas regiones.²⁷

Los mismos autores destacaron la ausencia de uniformidad de pacientes con SDRA asociado a COVID-19 y propusieron la existencia de dos fenotipos primarios: tipo L (por Low) con valores bajos de elastancia (distensibilidad elevada), de corto circuito arterio-venoso, de peso pulmonar y de capacidad de reclutamiento y tipo H (por High) con valores altos de elastancia (distensibilidad baja), de corto circuito arterio-venoso, de peso pulmonar y de capacidad de reclutamiento, siendo este último fenotipo más consistente con lo clásicamente descrito en SDRA grave.

Propusieron que la mayoría de los pacientes se presentan inicialmente con el tipo L y que algunos pacientes evolucionan al tipo H, potencialmente debido a los efectos sinérgicos de progresión de la neumonía COVID-19 y la lesión pulmonar auto infligida

por el paciente. Ésta se produciría por grandes esfuerzos respiratorios, con presiones transpulmonares elevadas y liberación de mediadores inflamatorios nocivos. Estos autores plantean un patrón de ventilación liberal con volúmenes corrientes altos (hasta 8-9 ml/kg) y presión de fin de espiración bajas en pacientes con fenotipo L e hipercápnicos, contrastando con el modelo de ventilación protectora demostrada como beneficiosa en el SDRA no COVID-19.

Se ha propuesto que la heterogeneidad fenotípica de la neumonía y SDRA COVID-19 es la misma para todos los SDRA en general, y se debe aplicar las mismas intervenciones beneficiosas basada en medicina crítica pre-pandemia. La estrategia ventilatoria protectora ha demostrado ser beneficiosa en SDRA con distensibilidades bajas y altas. Las indicaciones de ventilación en prono y oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en COVID-19 deben ser las mismas que en SDRA en general. Otra gran pregunta, es si el SDRA asociado COVID-19 tiene mayor tendencia a desarrollar fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar y deterioro funcional respiratorio progresivo en los pacientes que sobreviven, más allá de lo descrito para SDRA grave pre-pandemia.²⁷

La mortalidad de los pacientes hospitalizados y en estado crítico ha variado sustancialmente en diferentes series de casos a lo largo de la pandemia. Las siguientes recomendaciones están en consonancia con las normas internacionales vigentes para el tratamiento del SDRA por cualquier causa. Recomendaciones para pacientes adultos y pediátricos con SDRA leve tratados con sistemas no invasivos u oxigenoterapia de alto flujo por vía nasal (HFNO). En pacientes seleccionados con COVID-19 y SDRA leve se puede intentar la HFNO o la ventilación no invasiva (VNI) con presión positiva continua (CPAP) o presión positiva de dos niveles.

Se recomienda que la intubación endotraqueal la realice un profesional capacitado y experimentado, tomando precauciones contra la transmisión por el aire. Recomendaciones para pacientes adultos y pediátricos con SDRA y ventilación mecánica. Se recomienda la ventilación mecánica con volúmenes corrientes bajos (4-8ml/kg de peso corporal previsto) y presiones inspiratorias bajas (presión de meseta <30cmH₂O). En adultos con SDRA grave (PaO₂/FiO₂< 150) se recomienda la ventilación en decúbito prono durante 12-16hrs al día. Los líquidos se administraran con cautela a pacientes con SDRA sin hipoperfusión tisular y respuesta a los líquidos.

En pacientes con SDRA moderado o grave se sugiere que se pruebe una presión positiva final de la espiración (PEEP) más alta en lugar de una PEEP baja, pero ponderando los beneficios y los riesgos. En COVID-19, sugerimos que la PEEP sea individualizada y que durante el ajuste se monitorice al paciente para comprobar los efectos (beneficiosos o perjudiciales) y la presión de distensión. En pacientes con SDRA moderada-grave (PaO₂/FiO₂ <150) no se debe utilizar sistemáticamente el bloqueo neuromuscular mediante infusión continua. Se evitara desconectar al paciente del respirador, pues se pierde la PEEP, se produce atelectasia y se aumenta el riesgo de infección para el personal sanitario.

En pacientes con secreciones excesivas o dificultad para eliminarlas se puede considerar la posibilidad de aplicar técnicas de desobstrucción de las vías respiratorias (como la succión y la aspiración), que solo se suele llevar a cabo si se consideran apropiadas desde el punto de vista médico. Cuando se realice estos procedimientos, el personal de salud debe cumplir con las medidas de prevención y control de infecciones. En entornos con acceso a oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC) se puede considerar la derivación a este tratamiento en pacientes con hipoxemia refractaria (por ejemplo, una razón PaO₂: Fio₂ <50mgHg durante tres horas o una PAO₂:Fio₂ <80mmHg durante más de seis horas) pese a la ventilación neumoprotectora.¹²

7.3.4 Neumonía

El virus SARS-CoV-2 es identificado como el agente causante de la enfermedad COVID-19. La manifestación más grave de COVID-19 se presenta en forma de neumonía. Los síntomas comunes incluyen fiebre, tos, disnea (dificultad para respirar) y opacidades pulmonares bilaterales en las radiografías de tórax. En un estudio con más de 70.000 casos la enfermedad fue leve en el 81% de los casos, estos pacientes tenían neumonía leve o no presentaban neumonía, 14% de los casos se clasificaron como moderados, indicando neumonía con hipoxemia y en un 5% de los casos fueron considerados graves, con insuficiencia respiratoria que requería ventilación mecánica, shock o falla multiorgánica. La letalidad general fue de 2,3% y de 49% entre los casos graves.

El virus se transmite principalmente de persona a persona a través de gotitas respiratorias que se generan cuando un individuo infectado tose, estornuda o habla. Estas gotitas pueden contener partículas virales y tienen un alcance de no más de dos metros desde la persona infectada. Otra vía de transmisión es el contacto con superficies contaminadas con el virus. Si una persona toca una superficie infectada y luego se toca la boca, nariz o los ojos, puede introducir el virus en su sistema. Informes recientes sugieren la posibilidad de transmisión aérea del virus, lo que implica que las partículas virales pueden permanecer en el aire en suspensión durante minutos u horas, especialmente en espacios mal ventilados.

Esta vía de transmisión complicaría el control de la enfermedad, ya que las partículas pueden viajar distancias mayores y permanecer en el ambiente por más tiempo. Periodo de contagiosidad: comienza alrededor de dos días antes del inicio de los síntomas, alcanza su punto máximo el día de inicio de los síntomas, disminuye durante los siete días posteriores al inicio de los síntomas, es muy improbable el contagio después de 10 días de síntomas en casos de infecciones no severas. Después de la exposición al virus, el periodo de incubación es de hasta 14 días, la mayoría de los casos presentan un periodo de incubación de 4 a 5 días.

Las comorbilidades más frecuentes entre 5.700 pacientes hospitalizados en Nueva York fueron hipertensión (57%), obesidad (42%) y diabetes (34%). La obesidad es un factor de riesgo para intubación o muerte en menores de 65 años. Otras publicaciones confirman que la obesidad es un factor de riesgo de mortalidad, incluso al ajustarla por

comorbilidades asociadas a obesidad. El riesgo relativo fue de 2,7 para índice de masa corporal de 40 a 45 y de 4,2 para mayor de 45. Otros factores de riesgo son diabetes presente en 34%, enfermedades cardiovasculares en 32%, y enfermedades pulmonares crónicas en 18%, entre las que no se incluye el asma. El porcentaje de pacientes asmáticos hospitalizados por COVID-19 no es mayor que el de la población general.²⁷

Entre los pacientes que tenían alguna comorbilidad, la hospitalización fue 6 veces más y la mortalidad 12 veces más que en aquellos que no tenían comorbilidades. La edad es un factor de riesgo independiente en diversas publicaciones. En China la tasa de letalidad fue de 15% en mayor o igual a 80 años, 8% entre los 70 a 79 años, 3,6% entre los 60 a 69 años y 1,3% entre los 50 a 59 años. COVID-19 se puede presentar como una influenza con síntomas respiratorios bajos. En el examen físico se puede encontrar fiebre, polipnea y reducción de la saturación de oxígeno. El examen pulmonar muestra pocas alteraciones en contraposición con la disnea del paciente.

El dominio de unión al receptor (DUR) de la proteína Spike (S) de SARS-CoV-2 reconoce específicamente el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) del huésped. Tras la unión, la proteasa sérica de transmembrana tipo 2 (TMPRSS2) corta la proteína S y da como resultado la fusión de las membranas virales y celulares. El receptor ECA2 se expresa en la vía aérea, principalmente en neumocitos tipo 2 alveolares, también en el resto de tracto respiratorio, corazón, riñón y tracto gastrointestinal. Sin embargo, los pulmones parecen ser particularmente vulnerables al SARS-CoV-2 debido a su gran superficie y porque los neumocitos tipo 2 actuarían como un reservorio para la replicación del virus.

La injuria directa en el tejido pulmonar, por la respuesta inflamatoria local mediada por la infección viral, es uno de los mecanismos propuestos detrás de las manifestaciones pulmonares de COVID-19. Los pacientes con COVID-19 pueden presentar marcada linfopenia, como ocurre en otras virosis respiratorias (influenza), debido a la infección y destrucción de linfocitos T por el virus. Cuando la multiplicación viral se acelera, se compromete la integridad de la barrera alvéolo-capilar y se afectan las células de los capilares pulmonares, acentuando la respuesta inflamatoria con mayor atracción y acumulación de neutrófilos, monocitos y exacerbación de la endotelitis capilar.

Esto se correlaciona con los hallazgos de autopsias que revelan engrosamiento difuso de la pared alveolar por células mononucleares y macrófagos, infiltrando los espacios aéreos que se suman a la inflamación endotelial y edema. Esto se visualiza como opacidades en vidrio esmerilado en tomografía axial computada (TAC) pulmonar. La disrupción de la barrera alveolo-capilar, la alteración de la transferencia alveolar de O₂ y el deterioro de la capacidad de difusión son los trastornos característicos de la neumonía COVID-19. Cuando al edema se agrega formación de membrana hialina llenando el espacio alveolar, estamos frente a la etapa temprana del Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA).²⁷

El desarrollo de neumonía por SARS-CoV-2 está dada por hiperactivación de células T efectoras y producción excesiva de citoquinas inflamatorias, particularmente IL-6, adicionalmente otras citoquinas (por ejemplo IL-1, TNF e IFN), las cuales son producidas en el contexto de una tormenta de citoquinas, contribuyen al proceso patológico que provoca fuga plasmática, aumento de la permeabilidad vascular y coagulación intravascular diseminada. Una revisión sistemática y metaanálisis realizado por Coomes y colaboradores evidenció que la elevación de IL-6 por arriba de 2.9 veces el valor de corte superior se asocia a COVID-19 complicado, correlacionándose con compromiso pulmonar y temperatura corporal máxima, así como mayor riesgo de SDRA y muerte.¹³

Hallazgos similares fueron descritos por Tobias Herold et al, evidenciando que la elevación de IL-6 igual o mayor a 80 pg/ml predecía de forma temprana falla ventilatoria y necesidad de ventilación mecánica 22 veces más que los pacientes con niveles de IL-6 más bajos, la predicción de la falla ventilatoria logro una exactitud importante. Actualmente se reconoce por la FDA que la elevación de los niveles de IL-6 es un factor de riesgo independiente de SDRA y muerte.¹³ Este tipo de hallazgos son importantes en el ámbito médico, ya que proporcionan información sobre posibles biomarcadores y factores de riesgo que pueden ayudar en la identificación temprana de complicaciones en pacientes, especialmente en el contexto de enfermedades respiratorias como el SDRA.

Enfermedad moderada: Adolescentes o adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) pero sin signos de neumonía grave, en particular SpO₂ ≥ 90% con aire ambiente. Niño con signos clínicos de neumonía no grave (tos o disnea más taquipnea o tiraje costal) y sin signos de neumonía grave. Taquipnea (en inspiraciones/min): < 2 meses: ≥ 60; 2–11 meses: ≥ 50; 1–5 años: ≥ 40. Aunque el diagnóstico pueda realizarse con base en criterios clínicos; las técnicas de diagnóstico por la imagen (radiografía, TAC o ecografía de tórax) pueden ayudar al diagnóstico y a reconocer o descartar complicaciones pulmonares.¹⁴

Enfermedad grave: Adolescentes o adultos con signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea, taquipnea) más alguno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 inspiraciones/min; disnea grave: o SpO₂ < 90% en aire ambiente. Niños con signos clínicos de neumonía (tos o disnea) más al menos uno de los siguientes: Cianosis central o SpO₂ < 90%; disnea grave (por ejemplo, taquipnea, quejido espiratorio, tiraje costal muy intenso); signos generales de alerta: incapacidad de mamar o beber, paciente aletargado, inconsciente o con convulsiones. Taquipnea (en inspiraciones/min): < 2 meses: ≥ 60; 2–11 meses: ≥ 50; 1–5 años: ≥ 40.¹⁴

La neumonía por COVID-19 en su fase aguda evidencia diferentes patrones en la TC de tórax que pueden tener evolución más o menos prolongada: Vidrio deslustrado, patrón de consolidación (Neumonía Organizada like pattern), “crazy paving” o imágenes en empedrado, imágenes nodulares o seudonodulares. Los hallazgos tomográficos más frecuentes incluyen el vidrio deslustrado constatado en más del 40% de los pacientes. Otros patrones tomográficos que pueden aparecer en la evolución y evolucionar a la cronicidad son reticulaciones, bandas parenquimatosas subpleurales (25%),

alteraciones “fibrosis like”: engrosamiento septal, bronquiectasias por tracción con destrucción arquitectural, pérdida de volumen pulmonar, bandas fibróticas y más raramente panalización.

Estos hallazgos se han denominado como “fibrosis-like” y no como “fibrosis pulmonar” dado el carácter reversible total o parcial que pueden tener las lesiones. La TC de tórax constituye una herramienta fundamental en la búsqueda de alteraciones sugestivas de Neumonía organizada (NO), previa a la instalación de fibrosis pulmonar irreversible. El patrón tomográfico más frecuente en caso de neumonía organizada (NO) como fue referido, son las áreas de consolidación parcheadas unilaterales o bilaterales a predominio subpleural o periférico que pueden ser migratorias, con opacidades en vidrio deslustrado.⁸

Otras manifestaciones tomográficas, aunque menos frecuentes de NO (neumonía organizada atípica), son las opacidades redondeadas y rodeadas de vidrio deslustrado (signo del halo), y distinto grado de opacidades en vidrio deslustrado. Se recomienda solicitar Tomografía de tórax con cortes de alta resolución (TACAR) en caso de persistencia de síntomas, alteraciones del intercambio gaseoso y/o anomalías radiológicas. La TACAR es una herramienta necesaria en la detección de algunas lesiones pulmonares que requieren de algún tipo de seguimiento.

Si durante el seguimiento el paciente que tuvo neumonía por COVID-19 presenta disnea, SatO₂ baja o DLCO baja con radiografía normal, se debería realizar una ecocardiografía transtorácica para confirmar o descartar signos sugestivos de hipertensión arterial pulmonar (HAP). Algunos autores proponen que los pacientes que presentaron neumonía grave por COVID-19 o que requirieron terapia intensiva deberían someterse a valoración más temprana de seguimiento. Se sugiere que dicha valoración tenga lugar de cuatro a seis semanas después del alta hospitalaria.⁷

7.3.5 Estudios diagnóstico

Pruebas de función respiratoria: Los individuos que se han recuperado de SARS (SARS-CoV-2) y MERS, han presentado secuelas funcionales respiratorias, incluso hasta 15 años después de haber padecido la enfermedad. Las principales anomalías reportadas han sido en la difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y en la prueba de caminata de seis minutos (PC6M), aunque también se ha reportado, aunque en menor grado, en la mecánica respiratoria como disminución en la capacidad vital forzada (FVC) y la capacidad pulmonar total (TLC). Es interesante notar que aun en los individuos que no requirieron terapia intensiva, la DLCO y algunos parámetros de la espirometría se ven afectados.

Las pruebas de función respiratoria (PFR) se pueden dividir en las que evalúan la mecánica pulmonar, es decir, los mecanismos para que entre y salga el aire a través de la vía respiratoria, así como los volúmenes pulmonares. Entre estas pruebas se encuentra la espirometría, pletismografía, presiones respiratorias máximas y la oscilometría. Existen, además, las pruebas que miden el intercambio de gases como la gasometría, oximetría de pulso, capnografía, DLCO y difusión pulmonar de óxido nítrico.

También están las que evalúan los mecanismos de respuesta ventilatoria a situaciones de hipoxemia o hipercapnia.

Cuando en condiciones de reposo no se encuentra un diagnóstico funcional respiratorio, se somete al individuo a situaciones de estrés, donde se miden estos mismos parámetros y generalmente se encuentra el diagnóstico; entre estas pruebas tenemos la PC6M, la prueba de ejercicio cardiorrespiratorio y las pruebas de reto bronquial, entre otras. Como se ha mencionado, las principales pruebas estudiadas y que parecen ser de utilidad para la evaluación de los pacientes recuperados de COVID-19 son la espirometría, DLCO, PC6M y medición de las presiones respiratorias máximas.⁷

Espirometría: Evalúa la mecánica respiratoria, permite conocer el volumen de aire que puede exhalar una persona en función del tiempo, a partir de una inspiración máxima a la capacidad pulmonar total. Se puede conocer la capacidad vital forzada (FVC, forced vital capacity), todo el aire que un individuo puede soplar después de una inhalación máxima; volumen espiratorio forzado en el primer segundo de una espiración forzada (FEV1, forced expiratory volumen in 1 second), de una maniobra de FVC, el flujo espiratorio pico (PEF, peak expiratory flow), la velocidad máxima que puede realizar un sujeto durante la maniobra de FVC y el cociente FEV1/FVC, porcentaje de aire que puede exhalar una persona en el primer segundo de una exhalación forzada.

Este porcentaje de (FEV1/FVC) dependiendo de la edad, estatura y sexo al nacimiento del sujeto, puede variar entre 68 y 90 %. Los adolescentes pueden exhalar casi todo el aire de la maniobra de FVC en el primer segundo, en un 90 %, las personas de mayor edad pueden exhalar alrededor de 70 %. El cociente FEV1/FVC será menor a medida que la vía aérea se estrecha, en asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica o en hiperreactividad bronquial, como en pacientes que han presentado infecciones virales. La capacidad vital se verá disminuida con enfermedades que dañan el parénquima pulmonar o que generan restricción pulmonar. Si el FEV1 o FVC aumentan ≥ 200 mL y ≥ 12 % al aplicar un broncodilatador, se considera que existe respuesta al broncodilatador.

Medición de presiones respiratorias máximas: La medición de las presiones inspiratorias (PiMáx) y espiratorias (PeMáx) máximas, evalúan la fuerza de los músculos de la respiración. El músculo del diafragma se valora con PiMáx y los músculos de la espiración mediante PeMáx. Existe disminución en la fuerza muscular al encontrar los resultados por debajo del límite inferior de la normalidad, que habitualmente corresponde a 80 % del valor predicho. De las mediciones realizadas siempre debe tomarse la maniobra con el valor más elevado, este se compara con el valor de referencia; el valor más alto de PiMáx es de 78 cm H₂O, mientras que el PeMáx es de 53 cm H₂O, que corresponde a 62 y 22 % de los valores predichos, respectivamente, los cuales se encuentran disminuidos.

Difusión pulmonar de monóxido de carbono: Esta prueba es la que más afectada en los pacientes recuperados de COVID-19. Es una prueba con la que se evalúa el estado de la membrana alveolo-capilar y, por lo tanto, se le considera una prueba de

intercambio gaseoso. La principal variable por medir es precisamente la DLCO, la cual se considera normal si se encuentra por arriba del límite inferior de la normalidad, que habitualmente coincide con 80 % del valor predicho. Es importante al evaluar esta prueba, que el resultado de la DLCO se encuentre ajustado a la presión inspirada de oxígeno de acuerdo con la altitud.^{7, 20}

Para realizar la prueba, es conocido que hay factores que pueden modificarla como lo es la edad, peso, estatura, sexo, altitud, niveles de hemoglobina y carboxihemoglobina, entre otros. Otras variables de gran utilidad son el volumen alveolar y la TLC, ya que brindan información sobre los volúmenes pulmonares, especialmente en sujetos que no cursan con obstrucción grave al flujo aéreo y que no presentan bulas o quistes intratorácicos, lo que representaría aire no comunicado con la vía aérea, en cuyo caso los volúmenes pulmonares deberán ser medidos mediante pletismografía.⁷

Prueba de caminata de seis minutos: La PC6M consiste en que el individuo camine tan rápido como le sea posible a través de un pasillo de 30 m, durante seis minutos. El resultado final son los metros caminados por el individuo los cuales se comparan con valores predichos publicados para sujetos de su misma estatura, peso, sexo y etnia. Es de esperar que numerosos pacientes que padecieron COVID-19, que permanecieron mucho tiempo en terapia intensiva y estuvieron bajo ventilación mecánica invasiva, caminen menos metros durante la prueba. Esto se debe a la potencial afectación neuromuscular a nivel de los miembros pélvicos, que podrían experimentar dichos pacientes.⁷

Sin embargo, durante la PC6M se miden otras variables como la saturación de oxígeno por pulso-oximetría (SpO₂), la frecuencia cardiaca, la tensión arterial sistémica y el grado de disnea y fatiga. De esta forma, es posible identificar a los individuos que en condiciones de reposo oxigenan normal, pero que en condiciones de estrés (como ejercicio submáximo) sufren una disminución en su saturación de oxígeno. Se considera que la PC6M presenta disminución en la oxigenación si existe: SpO₂ ≤ 88 % sostenidamente por un minuto. SpO₂ < 85 % por 15 segundos. Disminución de al menos 4 % de la SpO₂ basal por al menos un minuto (aunque no sea inferior a 88 %).⁷

Prueba de desaturación: En centros donde no se cuente con un pasillo de 30 m y las condiciones necesarias para realizar la prueba de caminata de 6 minutos, se puede realizar la prueba de desaturación en banda sin fin. Esta prueba consiste en colocar un oxímetro de pulso en el individuo, una vez que se observa que la medición de SpO₂ es estable, se registra la oxigenación, frecuencia cardiaca, tensión arterial sistémica y el grado de disnea y fatiga. El paciente sube a la banda y aumenta la velocidad o inclinación paulatinamente durante cinco a 10 minutos, dependiendo del protocolo utilizado.⁸

La interpretación de esta prueba es prácticamente igual que en la PC6M: SpO₂ ≤ 88 % sostenidamente por un minuto. SpO₂ < 85 % por 15 segundos. Disminución de al menos 4 % de la SpO₂ basal por al menos un minuto (aunque no sea inferior a 88 %). Cuando el individuo tiene una línea arterial, se considera como prueba positiva si existe

una disminución de la SaO₂ de al menos 2 % en comparación con lo que presentaba en reposo, o una SaO₂ de menos de 88 % durante el ejercicio, o una PaO₂ ≤ 55 mm Hg durante el ejercicio. En caso de presentar una prueba positiva, el paciente tendría que titularse con oxígeno suplementario.

7.3.5.1 Radiografía de tórax

La radiografía de tórax tiene baja sensibilidad para el estudio del compromiso intersticial, pero es un estudio de fácil acceso que puede aportar para evaluar la evolución de lesiones previas y descartar complicaciones.⁸ La radiografía de tórax (RXT) no se recomienda de forma rutinaria en la práctica clínica ya que presenta una baja sensibilidad diagnóstica en los estadios precoces de la enfermedad COVID-19. Sin embargo ha demostrado un papel útil como herramienta de cribado en el manejo inicial de los pacientes que acuden a urgencias, sobre todo en los casos más evolucionados.^{16, 25}

En las situaciones más graves, ha demostrado un papel en la detección de progresión de la enfermedad pulmonar y en la valoración de complicaciones asociadas (p. ej. sobreinfecciones bacterianas, colecciones aéreas torácicas y derrame pleural), especialmente en aquellos casos que no pueden ser transportados al servicio de Radiodiagnóstico para la realización de TC. En este contexto, la utilización de unidades portátiles de RXT ha contribuido de forma significativa a eliminar el riesgo de transmisión de la enfermedad que supone un traslado fuera de la sala de ingreso.

En las recomendaciones del consenso multinacional de la Sociedad Fleischner sobre el papel de las técnicas de imagen torácica (RXT y TC) en el manejo de los pacientes COVID-19 no se recomienda la realización rutinaria de RXT como herramienta de cribado en pacientes asintomáticos. Tampoco se recomienda en pacientes leves, con bajo riesgo de progresión. Cuando el contexto epidemiológico condicione un acceso limitado a la TC, la RXT puede constituir una técnica útil en el manejo de los pacientes, excepto en casos seleccionados. No se recomienda la realización diaria de RXT en pacientes intubados.

Existe controversia en cuanto a la necesidad de realizar estudios de imagen en el seguimiento no complicado de la infección pulmonar, especialmente en la infección vírica. Se acepta de forma general que en los casos con una evolución clínica buena no es necesaria la realización de ningún estudio de control radiológico. En los casos con afectación grave y con buena evolución clínica parece razonable la realización de un control radiológico con RXT antes del alta del paciente, como referencia para controles posteriores. Cuando la evolución clínica del paciente es mala, la realización de un control de imagen se basará en el criterio clínico, de forma similar a otras infecciones respiratorias.

En estos casos se debería priorizar la realización de estudios portátiles para evitar el desplazamiento del paciente, asumiendo riesgos evitables. En cualquier caso, la realización de pruebas de imagen no debe hacerse de forma rutinaria. Siempre se basará en la evolución clínica. En los estadios más precoces de la enfermedad, la RXT

puede ser normal o difícil de valorar. Cuando la enfermedad progresa, la RXT en la enfermedad COVID-19 puede detectar múltiples opacidades parcheadas en vidrio deslustrado y consolidaciones, de distribución pulmonar bilateral, muchas veces de localización periférica.

En algunos casos presentan un comportamiento retráctil y se asocian a pérdida de volumen de los campos pulmonares. Estas opacidades pueden confluir y, en los casos más graves, ocasionar un aumento de densidad difuso y bilateral. La presencia de derrame pleural o ensanchamiento mediastínico o cavitación son hallazgos infrecuentes. Las opacidades en vidrio deslustrado se definen en la RXT como áreas de tenue aumento de densidad, más o menos extensas, que pueden borrar los márgenes de estructuras vasculares. Las consolidaciones pulmonares aparecen como un aumento de la densidad pulmonar que suele ser homogéneo y que borra los márgenes de los vasos y de las paredes bronquiales. Puede aparecer broncograma aéreo.¹⁶

7.3.5.2 Tomografía axial computarizada de alta resolución

La TC de tórax es de mayor sensibilidad para la evaluación de alteraciones intersticiales persistentes. Diferentes estudios de seguimiento han demostrado la persistencia de alteraciones tomográficas residuales a los 6 meses en más del 50% de los pacientes hospitalizados. La TC de tórax debe solicitarse en los pacientes con síntomas respiratorios, infiltrados en la Rx de tórax y/o alteraciones del intercambio gaseoso persistentes. Es una herramienta útil en centros que tienen acceso a la misma, sobre todo por su alta sensibilidad en la detección de posibles lesiones pulmonares.⁸

La TACAR de tórax se ha posicionado como una valiosa herramienta que ha complementado a la prueba de RT-PCR para el diagnóstico de COVID-19. De hecho, existen múltiples casos en los que la RT-PCR fue inicialmente negativa para SARS-CoV-2 (presumiblemente por carga viral insuficiente), mientras que la TACAR ya mostraba un compromiso pulmonar compatible con COVID-19. De igual manera, su gran rapidez y amplia disponibilidad la han vuelto fundamental en el abordaje de los pacientes con sospecha de COVID-19.⁷

Los hallazgos tomográficos de COVID-19 son variados. Aunque dichos hallazgos dependen de la severidad y del estadio de la enfermedad, la evidencia sugiere que la principal característica es la presencia de opacidades en vidrio esmerilado. La mayoría de los pacientes presentan un compromiso bilateral, que involucra múltiples lóbulos pulmonares con un marcado predominio de los segmentos inferiores. Otra de las características típicas es que las lesiones siguen una distribución subpleural o periférica. Se ha reportado que las opacidades en vidrio esmerilado pueden asociarse con reticulaciones intralobulares (producto del engrosamiento de los septos intralobulillares), produciendo el patrón en empedrado (crazy paving) de 35 a 40 % de los casos.

Además, dichas opacidades en vidrio esmerilado pueden confluir y estar acompañadas de áreas de consolidación, produciendo el denominado signo del halo en 64 % de los pacientes. Con base en las características tomográficas típicas de COVID-

19, la Sociedad Neerlandesa de Radiología creó el sistema de reportes e información para COVID-19 (CO-RADS) para evaluar el grado de sospecha de COVID-19 y estandarizar la comunicación entre médicos. Existen seis categorías de CO-RADS que van desde una sospecha muy baja (CO-RADS1) hasta una sospecha probada (CORADS 6), esta última categoría se establece con cualquier hallazgo de COVID-19 más una prueba de RT-PCR positiva.⁷

Tabla 4. Sistemas de clasificación empleados en la evaluación tomográfica de pacientes con sospecha de neumonía por COVID-19.

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

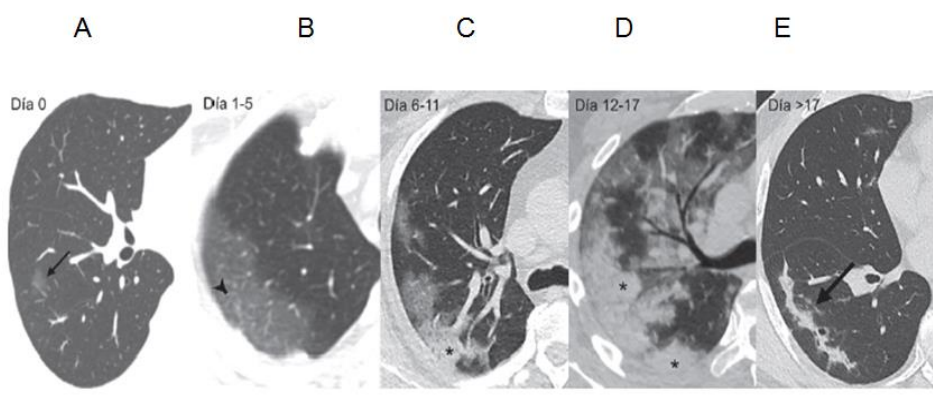
Fuente: Halabe J, Robledo Z, Fajardo G. 2022

Este sistema ha demostrado una buena capacidad para predecir COVID-19 en pacientes con síntomas moderados a severos, además de tener un alto nivel de acuerdo interobservador. Por esta razón su uso se ha popularizado ampliamente en Europa, Estados Unidos y Latinoamérica. La evolución natural de los hallazgos tomográficos de COVID-19 responden a cuatro fases, según lo sugerido por Pan et al. La fase precoz tiene lugar en los primeros cuatro días, seguida por la fase de

progresión (cinco a ocho días), la fase pico (nueve a trece días) y, finalmente, la fase de absorción que tiene lugar desde el día 14 en adelante. Dichos autores asignaron una puntuación (cero a cinco puntos) a cada uno de los cinco lóbulos pulmonares dependiendo del porcentaje de compromiso.

Un dato interesante es que existía un aumento progresivo de la puntuación hasta el día 10 para luego decaer progresivamente. En cada fase predominan hallazgos diferentes; en la fase 1 son características las imágenes en vidrio esmerilado, mientras que en la fase 2 hay un fuerte infiltrado en vidrio esmerilado asociado a un patrón en empedrado (crazy paving). La fase 3 se caracteriza por predominio de las consolidaciones sobre el infiltrado en vidrio esmerilado. Finalmente, en la fase 4 la infección ya está controlada y la consolidación es reabsorbida gradualmente.

Figura 12. Signos radiológicos y fases tomográficas en SARS-COV-2.



Fuente: Halabe J, Robledo Z, Fajardo G. 2022

A continuación descripción de la figura 12: A) Vidrio despulido (flecha); B) patrón en empedrado, en donde el infiltrado de vidrio despulido es de mayor tamaño y al que se asocia engrosamiento septal (cabeza de flecha); C y D) consolidación, en esta fase incrementa la densidad del infiltrado hasta alcanzar mayor tamaño. E) Bandas fibrocatriales resultantes.

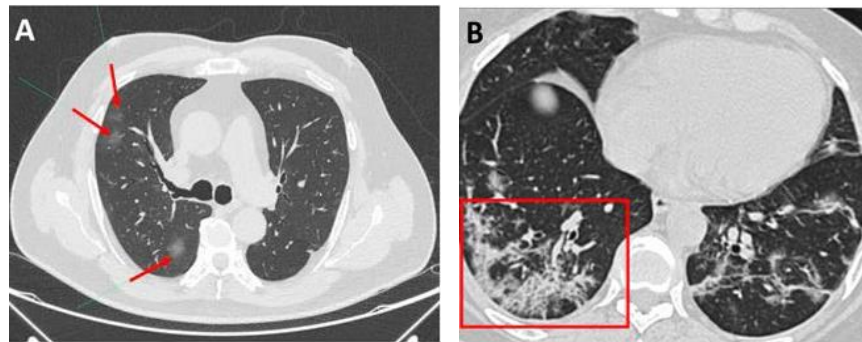
Por otro lado, las lesiones residuales o secuelas pulmonares en pacientes pos-COVID-19 han sido un tema de gran interés. En un estudio de 149 pacientes dados de alta luego de padecer COVID-19, se observó resolución completa de las lesiones pulmonares en las TACAR de 53 % de los pacientes. Sin embargo, en esta misma serie se reportó que hasta 40 % mostraba anomalías pulmonares residuales después de tres semanas del alta médica. La TACAR es útil para evaluar lesiones pulmonares que persisten después del cuadro de COVID-19, por lo cual es señalada como el examen imagenológico de elección en estos casos.

Zhao et al. señalan que las secuelas pulmonares más frecuentes en las TACAR de pacientes pos-COVID-19 a los tres meses de seguimiento son: Engrosamiento intersticial, infiltrados en vidrio esmerilado, patrón en empedrado (crazy paving). Otros

hallazgos tomográficos incluyen bronquiectasias de tracción, disminución del volumen pulmonar y bandas fibróticas. Afortunadamente, los reportes de lesiones más severas como las imágenes en panalización (hallazgo tomográfico sugestivo de fibrosis pulmonar) han sido excepcionales. La evidencia actual sugiere que los pacientes graves que desarrollaron SDRA experimentan una recuperación más lenta de las lesiones.⁷

Esto a su vez se traduce en la posterior aparición de secuelas pulmonares en la TACAR. Se estima que la edad puede desempeñar un papel importante en la recuperación de las lesiones, ya que los adultos mayores tienen tasas más altas de progresión hacia fibrosis pulmonar. Otros potenciales predictores de fibrosis pulmonar pos-COVID-19 son la severidad de la enfermedad, estancia prolongada en UCI, necesidad de ventilación mecánica, tabaquismo y alcoholismo. Sin embargo se necesita una mayor cantidad de estudios para definir los patrones de predicción de fibrosis pulmonar.⁷

Figura 13. Tomografía axial computarizada de alta resolución de dos pacientes con COVID-19.



Fuente: Chérrez I, Gochioca L, Salles A, Mautong H. 2020

A continuación descripción de la figura 13: A) Ligeros infiltrados en vidrio esmerilado (flechas rojas). B) Infiltrado en vidrio esmerilado asociado a reticulaciones, que se observa como patrón en empedrado (recuadro rojo).

Desde el inicio de la pandemia, la TC se posicionó como un método de diagnóstico complementario relevante en la evaluación de este grupo de pacientes. De acuerdo con el Consenso Multinacional de la Sociedad Fleischner, los métodos de imagen en escenarios apropiados podrían incluso emplearse como sustitutos a la prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR) como método diagnóstico esencial. Este hecho ocurrió de manera frecuente en varios países en donde la implementación de esta técnica de laboratorio demoró varias semanas (incluso meses) de iniciada la pandemia, incluidos la práctica totalidad de los países de la región de Latinoamérica.

Se establecieron algunos sistemas de calificación para facilitar y homologar la comunicación diagnóstica entre radiólogos y clínicos sobre la probabilidad de infección por COVID-19 basada en los hallazgos tomográficos. Los pulmones son el órgano de

mayor preocupación en los pacientes con COVID-19 agudo y, en esta fase de la enfermedad, en más del 50% de los pacientes se identificarán anomalías tomográficas, en aquellos con una infección aguda más grave. Las anomalías más comunes por TC son las opacidades o infiltrados pulmonares en vidrio despulido con o sin engrosamiento septal asociado (patrón en “empedrado”) y las zonas de consolidación de predominio periférico y subpleural, que alcanzan un pico el día 10 de iniciada la enfermedad.¹⁷

Los signos del halo y del halo inverso se presentan hasta en el 25% de los casos. Estos hallazgos pueden hoy día ser además cuantificados y evaluados a través de herramientas de inteligencia artificial; sin embargo, aún son necesarios mayor número de estudios de validación. Por otra parte, el derrame pleural y las adenomegalias son características atípicas de la enfermedad. El grado de afectación pulmonar en la fase aguda de la infección se asocia con el grado de inflamación sistémica subyacente y presagia un peor pronóstico. Con esto en mente, se establecieron además sistemas de estimación de gravedad tomográfica basados en la extensión de los infiltrados pulmonares.

Siendo el más utilizado el publicado por Yang y colaboradores, considera un puntaje máximo de 40 y en donde se realiza una evaluación semicuantitativa del grado de involucro pulmonar obtenido al dividir el parénquima pulmonar en 20 segmentos y asignar 0, 1 o 2 puntos a cada uno de estos, dependiendo si la afección se encuentra ausente (0 puntos) o presente (1 punto) y, en este último caso, si el porcentaje de afectación es mayor del 50% de su superficie (2 puntos). Un índice de 19.5 o mayor tiene 83.3% de sensibilidad y 94% de especificidad para detectar enfermedad severa, mientras que un índice menor a 19.5 tiene un valor predictivo negativo de 96.3% para enfermedad severa.¹⁷

Terminología para imagen torácica por Fleischner: Atrapamiento aéreo: áreas de parénquima pulmonar con menor atenuación y falta de reducción de volumen en TC espiratorias; distorsión arquitectural: desplazamiento anormal de bronquios, vasos, cisuras o septos por enfermedad pulmonar difusa o localizada, particularmente fibrosis intersticial; bronquiectasia/bronquioloectasia: dilatación bronquial difusa o localizada irreversible, resultado de infección crónica, obstrucción de vía aérea proximal o anomalías bronquiales congénitas; consolidación: exudado o algún otro producto que reemplaza el aire alveolar, convirtiendo al pulmón en sólido. Patrón de empedrado: engrosamiento septal interlobulillar en un fondo de vidrio deslustrado, asemeja al empedrado irregular.

Opacidad en vidrio deslustrado: incremento difuso de la densidad con visualización preservada de vasculatura y bronquios; signo del halo: opacidad en vidrio deslustrado circundando un nódulo o masa; signo del halo inverso: área focal de vidrio deslustrado rodeado por un anillo de consolidación. Panal de abeja: tejido pulmonar fibrótico que contiene espacios quísticos numerosos con paredes fibróticas gruesas, representa el estadio tardío de enfermedades pulmonares con pérdida de la arquitectura acinar. Líneas curvilíneas subpleurales: opacidades lineales 1-3mm de

grosor paralelas a la pleura a <1cm de ella, corresponde a atelectasia de parénquima pulmonar normal o fibrosis cuando es acompañado de otros signos.¹⁷

7.4 Capítulo IV. Complicaciones renales

A pesar de que la clínica fundamental de COVID-19 es respiratoria, existe un amplio espectro de complicaciones que pueden desarrollar los pacientes que padecen la enfermedad. Entre esas complicaciones está envuelto el daño renal. Es importante entonces, para los especialistas en nefrología y personal en salud, saber que el paciente con daño renal, por el propio desarrollo de su padecimiento más las comorbilidades asociadas y la edad, reúne un riesgo real de mortalidad. Debido a esto, el daño renal previo o el per se requieren una adecuada y precoz identificación.

Inicialmente, la afectación renal fue poco considerada y estudiada, y era pobre la atención hacia el desarrollo de injuria renal aguda (IRA). A medida que aumentaron los casos de COVID-19, la incidencia de IRA creció desde el 3-9 % hasta el 15 %, llegando a encontrarse algunas tasas de hasta el 25 % en pacientes críticos. Durante el daño renal ocurre una cascada de elementos que pueden ocasionar síndrome cardiorenal tipo 1 como complicación de la infección. Otra complicación presente es el infarto agudo de miocardio. Los pacientes con daño renal asociado a COVID-19 presentan un estado de hipercoagulabilidad más intenso, que se asocia a coagulación intravascular diseminada con el consiguiente desarrollo de elementos trombóticos por diferentes cauces.⁵

La falla renal aguda es una patología relativamente frecuente en los pacientes con COVID-19 y de la misma manera puede ser de vital importancia la detección del virus en los pacientes con insuficiencia renal crónica, pacientes en diálisis y transplantados renales: de ahí la importancia de su identificación precoz y el abordaje diagnóstico y terapéutico adecuados. En un estudio retrospectivo realizado en China, en 113 pacientes que fallecieron de una cohorte 799 pacientes, se encontró que el 25% presentó como complicación de infección por COVID-19 falla renal aguda (AKI), en otra coherente con 109 pacientes fallecidos, el 18% de los pacientes también la desarrollaron como complicación.¹⁵

El 33,7 % de los pacientes fallecidos en un hospital chino presentaban antecedentes de enfermedad renal crónica, corroborada según estadios de la enfermedad. A medida que han transcurrido los meses, la mortalidad asociada a daño renal se ha incrementado considerablemente, lo que pudo estar influido por un subregistro de la enfermedad renal o la subestimación de sus efectos durante la infección. En un estudio desarrollado en China, en el que se evaluaron las alteraciones renales en 59 pacientes portadores de COVID-19, el 63 % presentó proteinuria en fases precoces de la enfermedad, el 19 % y 27 % tuvo elevados niveles de creatinina plasmática y nitrógeno ureico en sangre, respectivamente, y en los pacientes con edema, la tomografía mostró anomalías radiográficas.⁵

Yang et. al. estudiaron 710 pacientes con COVID-19 de los cuales 52 eran pacientes críticamente enfermos; de estos, el 23% desarrollaron falla renal aguda.

Huang et. al documentaron que el 4% de pacientes infectados por COVID-19 desarrolló falla renal aguda: el diagnóstico se hizo clasificando según el nivel más elevado de creatinina sérica o gasto urinario; para esto se utilizó la clasificación KDIGO. Por otro lado en un estudio con 109 pacientes positivos para COVID-19, el 18.3% desarrolló falla renal aguda. Cheng et.al. en una cohorte de 701 pacientes con COVID-19, encontraron que el 5,1% desarrollo falla renal aguda; la incidencia de falla renal aguda fue mayor en pacientes con creatinina sérica de base elevada (11.9%) frente a pacientes con valores de base normal (4%).¹⁵

Para detallar más los resultados de dicho estudio cohorte prospectivo en el que se incluyeron 701 pacientes con el objetivo de evaluar los marcadores de daño renal y su asociación a la mortalidad se registró un 43,9 % de proteinuria y un 26,7 % de hematuria, al momento del ingreso. La creatinina sérica elevada (14,4 %), el BUN elevado (13,1 %) y el filtrado glomerular (FG) menor que 60 mL/min / 1,73 m² (13,1 %) fueron biomarcadores alterados. También se mostró que, durante el estudio, el 5,1 % de los pacientes desarrolló IRA. Se concluyó que los pacientes con daño renal tenían mayor riesgo de muerte.

Los pacientes con disfunción renal presentan mayor riesgo de infección, complicaciones y muerte. Además, estos pacientes presentan condiciones preexistentes como sobrecarga de volumen, hipertrofia ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca, elementos que triplican la mortalidad. De 1180 pacientes en diálisis, 152 (13%) desarrolló COVID-19. La mortalidad global de la cohorte fue del 9,2 %, pero la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos fue de 65 %. Debido a la gran amenaza que representa COVID-19 la comunidad científica debe tener evidencia del daño renal en pacientes afectados por esta enfermedad, lo cual posibilitaría realizar acciones encaminadas a su prevención y detección precoz.⁵

Todos los estudios previos establecen la existencia de relación directa entre la falla renal aguda y el peor pronóstico de los pacientes, además de que encuentran que la enfermedad renal al ingreso representa un mayor riesgo de deterioro y por lo mismo es un indicador para valorar supervivencia y pronóstico. En un análisis realizado por la sociedad coreana de enfermedades infecciosas se reunió información sobre 54 pacientes fallecidos por COVID-19; 5 de ellos 9.3% eran pacientes con enfermedad renal crónica. En otro estudio de un total de 138 pacientes con COVID-19 quienes se caracterizaron clínicamente, 2.9% tenían enfermedad renal crónica.

Cifra importante si se tiene en cuenta que los pacientes en diálisis presentan características de ser mayores de edad y tener comorbilidades como diabetes, falla cardiaca, enfermedad vascular periferia, entre otras. Además de su mayor riesgo de desarrollar infección pulmonar y neumonía grave por COVID-19 en comparación con la población general. Recientemente el centro para el control y la prevención de enfermedades (CDC) de China publicó un artículo de 44.672 casos de infección por COVID-19 donde determinan los factores de riesgo para mortalidad: edad mayor a 60 años (26,4%) enfermedades cardiovasculares (10.5%) diabetes mellitus (7,3%), hipertensión arterial (6%) enfermedades pulmonares crónicas (6,3%).

Entre las más frecuentes de nuestros pacientes, se encuentra la enfermedad renal crónica; sin embargo los reportes de China refieren un curso menos agresivo en los pacientes en diálisis comprobados con los pacientes trasplantados y en relación con la población general a pesar del estado de inmunosupresión propio de la enfermedad renal y sus comorbilidades. A medida que la infección por COVID-19 progresa se desarrollan complicaciones, de preponderancia en pacientes críticamente enfermos con manejo en unidad de cuidados intensivos; aquellas incluyen shock, sepsis, lesión cardíaca aguda, falla renal aguda e incluso disfunción multiorgánica.

El mal pronóstico y las complicaciones por COVID-19 se relaciona con adultos mayores o con comorbilidades (50-70% de los casos fatales). El desarrollo de falla renal aguda en pacientes con COVID-19 se ha asociado a la inflamación inducida por la enfermedad o la presencia de SARS-CoV-2, o bien puede tratarse de efectos sinérgicos que producen daño en los riñones. Es importante resaltar que la falla renal aguda se ha relacionado estrechamente con aumento de la mortalidad y en general se reporta en pacientes críticamente enfermos. Una posible explicación que se postuló por Cheng et al. frente a la alta prevalencia de falla renal aguda en pacientes con COVID-19 es que una porción de los pacientes tienen historia de enfermedad renal crónica.¹⁵

Según esta hipótesis, aquellos individuos con antecedentes de enfermedad renal crónica pueden mantener un estado proinflamatorio, lo que resulta en defectos funcionales en la respuesta inmunitaria innata y adaptativa por inmunidad celular. Este estado proinflamatorio podría hacer que estos pacientes sean más propensos a desarrollar infecciones del tracto respiratorio superior y neumonía cuando se enfrentan al virus SARS-CoV-2, el cual causa la enfermedad COVID-19. Además, la respuesta inmunitaria comprometida podría contribuir al desarrollo de complicaciones, incluida la falla renal aguda.

Sin embargo, Cheng et al. también destacan la importancia del ingreso hospitalario temprano como una medida preventiva para evitar el desarrollo de complicaciones y el empeoramiento clínico que podrían llevar a desenlaces fatales en estos pacientes. En otras palabras, el diagnóstico y tratamiento oportunos podrían ser cruciales para mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID-19 y antecedentes de enfermedad renal crónica. La etiología de falla renal aguda en el contexto de infección por COVID-19 parece ser multifactorial y se explica de la siguiente forma propuesta.

La infección por COVID-19 puede facilitar respuestas citopatológicas directas del tejido renal: La presencia de COVID-19 genera daño celular directo al invadir las células tubulares renales y el intersticio glomerular. Esto se sustenta en la detección de fragmentos de coronavirus en sangre urinaria por medio de PCR en el caso de SARS. El virus SARS-CoV-2, causante de la enfermedad COVID-19, utiliza la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ECA2) para entrar en las células. La ECA2 es un receptor presente en la superficie de algunas células humanas, y actúa como el punto de entrada para el virus.

La proteína del pico (Spike, S) del SARS-CoV-2 es clave en este proceso. La proteína S se une a la ECA2 en la superficie de las células huésped. Una vez que la

unión ha tenido lugar, la proteína S se activa y es escindida por las serina proteasas transmembrana celulares (TMPRSS). Esta activación y escisión permiten que el virus entre en la célula huésped y comience su proceso de replicación. Los receptores para la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 son más abundantes en el tejido de órganos urinarios que en los órganos respiratorios; el coronavirus entra a las células renales por la vía dependiente de la ECA2.¹⁵

El receptor de ACE-2 está expresado en las células alveolares pulmonares de tipo II y en las células del endotelio capilar. Es posible que el SARS-CoV-2 también pueda atacar las células epiteliales tubulares renales, además de agredir células epiteliales pulmonares, el daño pulmonar se agravaría por la retención hidrosalina, lo que está evidenciado por la lesión tubular. En una investigación desarrollada a partir del estudio de 101 pacientes con COVID-19 confirmada, y cuya tasa de letalidad fue de 33,7 %, la enfermedad renal fue la tercera comorbilidad más frecuente (40,6 %). En este caso, la media de edades fue de 83 años, lo que podría explicar la incidencia de ERC.^{5, 24}

La elevada proporción de ECA2 presente en el tejido renal conlleva alto riesgo de infección y daño por COVID-19 debido a las altas concentraciones de la enzima; así, Wang et al. postulan que teniendo en cuenta la ubicación de los receptores ECA2 en todo el cuerpo, es de esperarse que el COVID-19 pueda invadir el pulmón, el tracto respiratorio superior, el íleon, el corazón y los riñones, lo cual puede provocar disnea, diarrea, daño cardíaco agudo y falla renal aguda, especialmente por la viremia. Pan et al. realizaron secuenciación de ARN para identificar el tipo de células renales que eran huéspedes del virus, identificando claramente a los podocitos y a las células del túbulo recto proximal como células huésped del virus en el riñón.

Los podocitos y las células del túbulo recto proximal desempeñan funciones críticas en la filtración, reabsorción y excreción de orina. Los podocitos en particular son vulnerables a agentes infecciosos, y su daño induce con facilidad proteinuria severa. Por lo anterior concluyen que los efectos citopatológicos del COVID-19 en los podocitos y células del túbulo recto proximal pueden causar falla renal aguda en el contexto de infección por COVID-19. El depósito de complejos inmunes: compuestos por antígeno viral o depósito de linfocitos T específicos o anticuerpos puede dañar directamente el tejido renal. Sin embargo no ha sido demostrado y los estudios en SARS-CoV-2 fueron negativos.

Tormenta de citoquinas y mediadores inflamatorios: inducidos por el virus SARS-CoV-2 pueden generar efectos indirectos en el tejido renal como hipoxia, shock y rhabdomiólisis; estos tres mecanismos estarían relacionados con la muerte de los pacientes con COVID-19. Se demostró en 2009 que pacientes con infección por el virus H1N1 tenían niveles elevados de creatinina quinasa (CK). Wang et al. caracterizaron 138 pacientes con COVID-19, encontrando también niveles elevados de CK. Relacionado a la respuesta inmune, se ha postulado que la sepsis produce síndrome de tormenta de citoquinas y, en consecuencia, necrosis tubular aguda y disfunción multiorgánica.

En un estudio realizado en pacientes fallecidos por SARS-CoV se encontró en el tejido renal presencia de necrosis tubular desde mínima a severa; sin embargo, la causa de muerte en los 7 casos fue daño alveolar difuso. Ha sido descrito la función de mediadores inflamatorios como IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos, proteína inducible por interferón 10 y de monocitos en pacientes clasificados como graves. Otra contribución a la falla renal podría ser la presencia de infección sobrepuesta que ocurre con frecuencia en hospitales específicamente en unidad de cuidados intensivos. Al metabolizarse en sangre los lipopolisacáridos de la membrana de bacterias gram-negativas se convierten en endotoxinas que generan choque séptico.

Presencia de COVID-19 en sangre: se considera un proceso clave que lleva a falla renal aguda. Deshidratación: debido a fiebre o menor ingesta de líquidos en personas mayores tiene múltiples consecuencias a nivel renal. Sumado a ello, los pacientes con COVID-19 con anorexia, a menudo acompañados de diarrea y diaforesis, fácilmente llegan a estados de hipovolemia e hipoperfusión renal. La deshidratación actúa directamente en la reducción de la filtración glomerular; si no es severa, puede corregirse hidratando al paciente; de ser severa, puede generar isquemia, shock y finalmente necrosis tubular aguda que lleva a falla renal.

Otros factores a tener en cuenta, en pacientes muy graves y críticamente enfermos, es la mayor susceptibilidad a desarrollar shock séptico que puede agravar la insuficiencia respiratoria y el estado inflamatorio. Y finalmente, la alteración de la estrecha relación corazón-riñón puede contribuir a la insuficiencia renal aguda como consecuencia de la presentación de miocarditis viral aguda por COVID-19; inicialmente se produce hipotensión con disminución del flujo plasmático renal efectivo, que produce efectos en la reducción de la tasa de filtración glomerular.

Hay factores de alto riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal aguda (AKI, por sus siglas en inglés) en la infección por COVID-19. Estos factores de riesgo indican la necesidad de prestar especial atención a la volemia (mantener el equilibrio adecuado de líquidos en el cuerpo) para asegurar una perfusión renal efectiva. Además, se destaca la importancia de excluir del plan de manejo cualquier medicamento nefrotóxico, es decir, medicamentos que puedan dañar los riñones. Esta precaución es crucial para evitar complicaciones adicionales en pacientes con infección por COVID-19 y riesgo de desarrollar insuficiencia renal aguda.

Factores generales para el desarrollo de AKI en la población no infectada, algunos descritos incluyen: Adulto mayor, deshidratación o menor ingesta de líquidos, hipertensión arterial, enfermedad coronaria, enfermedad renal crónica, enfermedad cerebrovascular, enfermedades crónicas del sistema respiratorio, enfermedades crónicas del sistema gastrointestinal, hipovolemia, shock, medicación con nefrotóxicos. Para la identificación temprana se recomienda la toma diaria de creatinina sérica y el seguimiento continuo del gasto urinario y otros parámetros de la función renal como hematuria, proteinuria, tasa de filtrado glomerular, nitrógeno ureico en sangre, dímero D e incluso tomografía computarizada (TC).

El estudio de cohorte prospectivo de Cheng et al. con 701 pacientes con COVID-19 reportó que BUN y creatinina sérica estaban elevados en el 14,4% y 13,1% de los pacientes, respectivamente, y el 13,1% de ellos presentaba tasa de filtrado glomerular menor de 60 ml/min/1,73 m²; además de que el TPT prolongado y el dímero D anormal fueron más comunes en pacientes con creatinina sérica elevada. En el estudio multicéntrico de Ming et al. que incluyó 193 pacientes con COVID-19, se encontraron anomalías en TC renal indicativas de inflamación y edema del parénquima renal.

Además se concluyó que los pacientes con COVID-19 que desarrollaron AKI tenían un riesgo de mortalidad de aproximadamente 5,3 veces mayor que aquellos sin AKI, más alto que el de enfermedades crónicas comórbidas (1,5 veces). Hay hallazgos que indican que los marcadores séricos de función renal elevados se asocian a mayor mortalidad, así como el hecho de tener diagnóstico de AKI y de ser mayor de 65 años, ser de sexo masculino y tener enfermedad grave por COVID-19. Es importante tomar estos factores de riesgo como la edad y en este caso el sexo masculino que hacen más susceptible al paciente de tener un mayor desarrollo de la enfermedad.

7.4.1 Indicaciones de terapia de reemplazo renal en pacientes con COVID-19

La proporción de terapia de reemplazo renal continua (TRRC) en pacientes con COVID-19 se encuentra entre 1,5% y 9,0%, haciendo parte del manejo de los pacientes graves y críticos que están en UCI. Dicha terapia ha mostrado reducir la tasa de mortalidad. De hecho, la TRR se encuentra indicada en pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, síndrome de disfunción multiorgánica, síndrome de tormenta de citoquinas y pacientes con AKI que cumplen con KDIGO grado 2 o superior, además de sepsis con compromiso renal, hipervolemia y alteración ácido base.

En cuanto al paciente que presenta neumonía atípica por COVID-19, síndrome respiratorio agudo severo y síndrome de dificultad respiratoria severa, se recomienda seguir las pautas de terapia de reemplazo renal continua (TRRC) y las indicaciones específicas de anticoagulación. La modalidad de terapia de reemplazo renal tiene que estar primero supeditada a la disponibilidad del recurso local más que a una norma. Teniendo en cuenta que el síndrome de liberación de citoquinas puede jugar un papel determinante en la evolución y el pronóstico de los pacientes con COVID-19 grave.

Las terapias basadas en convección pueden ser superiores a las terapias basadas en difusión en la remoción de moléculas de citoquina de gran tamaño; sin embargo, la evidencia que se tiene en la actualidad no es concluyente. La mayor experiencia hasta ahora es con la terapia de reemplazo renal continua y las modalidades de diálisis lentas de baja eficiencia (SLED) para aquellos pacientes cuya condición hemodinámica y de enfermedad no permita la realización de terapias intermitentes como la hemodiálisis convencional. Las terapias continuas de reemplazo renal por hemofiltración venovenosa continua y hemodiafiltración venovenosa continua pueden contribuir a la resolución de la insuficiencia orgánica.

Choi et al. evaluaron el efecto de la TRR sobre los resultados de AKI grave después de un paro cardíaco fuera del hospital a partir de la mortalidad a 6 meses; los hallazgos concluyen que las intervenciones de diálisis se asocian con un menor riesgo de muerte en pacientes con AKI en estadio 3, tratados con TRR. Ghani et al. en su investigación reportan que tras hemofiltración a volumen de 6L/hora, hubo eliminación significativa de IL-6 y se vio favorecida la evaluación SOFA de los pacientes con sepsis. La elección de TRRC para pacientes con neumonía atípica por SARS-CoV-2 (COVID-19) es la hemofiltración venovenosa continua 20-25 ml/ (kg*h).

Para el tratamiento de desequilibrio hidroelectrolítico severo y trastornos de equilibrio ácido-base se puede emplear la hemodiafiltración venovenosa continua; si se desea eliminar sobrecarga de volumen severa, es útil la ultrafiltración continua lenta a una tasa de ultrafiltración de 2-5 ml/min (no debe excederse de 4L); y en caso de estado inflamatorio, la alternativa es hemofiltración venovenosa continua mayor o igual a 35 ml/ (kg*h). Con el crecimiento de la pandemia, los requerimientos de terapias de reemplazo renal van a aumentar drásticamente; y si consideramos que los dispositivos médicos para las terapias son escasos y las necesidades son mayores, deben tomarse medidas pertinentes.

La Asociación Americana de Nefrología (ASN) en su publicación de marzo de 2020 propone que ante tal eventualidad se reduzcan los tiempos de hemodiálisis a 3 horas y se reduzcan las terapias de reemplazo continuas a 10 horas, aumentando la dosis a 50 ml/kh hora de ser necesario, e incluso se ha sugerido diálisis peritoneal. Terapias adicionales utilizadas recientemente como la hemoperfusión han mostrado beneficios en la sobrevida en pacientes con sepsis puesto que las citoquinas son removidas de manera eficiente, un reciente metaanálisis que incluyó 17 estudios demostró que la hemoperfusión con polimixina B reduce la mortalidad en los pacientes con sepsis severa y choque séptico.

Terapia de reemplazo renal continuado (TRRC) en paciente con neumonía por COVID-19. Beneficios: Corrige el trastorno ácido-base y mantiene el equilibrio hidroelectrolítico, elimina desechos del metabolismo y sustancias tóxicas, trata la sobrecarga de capacidad, control efectivo de la fiebre alta, mejora la función endotelial, el estado inmune y reduce la inflamación. Indicaciones: Paciente complicado con inflamación alta, síndrome de disfunción multiorgánica, sepsis o shock séptico, síndrome de dificultad respiratoria aguda; en trastornos severos hidroelectrolíticos o del equilibrio ácido-base, sobrecarga severa y acidosis láctica; en injuria renal aguda con indicación, en pacientes con hemodiálisis de mantenimiento que cursan con neumonía por COVID-19.

7.4.2 Otras terapias extracorpóreas

Las terapias extracorpóreas parecen ofrecer una alternativa de soporte cuando se desarrolla la falla multiorgánica; hacen referencia a un grupo de técnicas que proporcionan intercambio de gases extracorpóreos o soporte circulatorio para pacientes con insuficiencia respiratoria o cardíaca. Dentro de estas terapias, además de la terapia de reemplazo renal, se encuentran: Oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO):

Desde 1970 se venían utilizando dispositivos de oxigenación extracorpórea (ECMO), pero solo en los últimos años, con el advenimiento de las epidemias virales, se han intensificado y perfeccionado los mismos.

La ECMO se desarrolló a partir de su uso como «terapia de rescate» para convertirse en una opción de tratamiento aceptada para pacientes con SDRA grave. En el 2009, durante la pandemia de H1N1, en un estudio retrospectivo multicéntrico en Nueva Zelanda y Australia, con limitaciones epidemiológicas (no se ha establecido como estudio comparativo entre la ventilación mecánica y ECMO), se calculó que el 17 % de los pacientes recibieron ECMO como terapia y solo 17% murieron; a partir de ese momento se ha aumentado el uso de esta modalidad de terapia.

Existen dos modalidades de ECMO: veno-venosa y veno-arterial. La primera modalidad se recomienda como posible estrategia de tratamiento para hipoxia medular renal secundaria a daño alveolar y síndrome compartimental renal secundario a la presión pico alta en las vías respiratorias e hipertensión intraabdominal. La modalidad veno-arterial se usa en pacientes con insuficiencia cardíaca o circulatoria aguda para restablecer la perfusión y la función del órgano terminal, y para unir la recuperación, el soporte cardíaco definitivo o el trasplante de corazón. Se recomienda en el caso de que se desarrolle síndrome cardiorenal tipo I.

Los pacientes en terapia de ECMO pueden presentar complicaciones secundarias a su uso como hemorragias graves, y complicaciones vasculares, alteraciones neurológicas y mayor riesgo de infecciones intrahospitalarias; por otro lado se ha descrito que los pacientes en ECMO como en las demás terapias de reemplazo renal presentan respuesta inflamatoria sistémica por la exposición de la sangre a la superficie del circuito; activando la cascada inflamatoria que podrían aumentar los riesgos de mortalidad en los pacientes con COVID-19 en la cual, como describimos en párrafos anteriores, la descarga de citoquinas juega un papel importante en la evolución tórpida de la enfermedad.

Hemoperfusión (HP): La HP es utilizada en el contexto de intoxicaciones específicas o endotoxemia. Al igual de la TRR, está recomendada como posible terapia para la lesión renal aguda secundaria a la tormenta de citoquinas. Plasmaféris (PFE): La plasmaférisis con afinidad a la lectina es otra terapia extracorpórea adyuvante; mediante la PEF la sangre corre hacia un filtro de plasma, y el plasma filtrado que contiene copias virales pasa a través de una matriz de lectinas. Esto se debe a la afinidad entre la envoltura viral y las lectinas. El uso de terapias extracorpóreas en pacientes con COVID-19 aún no ha sido ampliamente estudiado. Se necesitan estudios con mayor soporte y evidencia para recomendar fuertemente su uso.

7.4.3 Indicaciones de trasplante renal y medidas en paciente infectado con COVID-19

Los pacientes con trasplante renal tienen mayor riesgo de infección por COVID-19 al igual que por otras infecciones virales debido al estado de inmunosupresión inducido por la terapia para prevenir el rechazo del trasplante. Se reportó un caso de infección

por COVID-19 en pacientes trasplantados en la serie de Wuhan, China, y posteriormente, a inicios de abril de 2020, se publicó una serie de siete casos en Reino Unido. En muchos pacientes se ha documentado la misma clínica que en la población general; sin embargo, la linfadenopatía que presentan estos pacientes es inducida por los fármacos que reciben, por lo que no es útil para el diagnóstico.

Más recientemente, en el análisis de 39 pacientes receptores de riñón hecho por Akalin et al., se encontró fiebre, recuentos bajos de CD3, CD4 y CD8 y progresión clínica más rápida que la de la población general, además de mortalidad temprana (a las 3 semanas) del 28%; sus hallazgos indican un aumento considerable en la morbimortalidad para esta población. El manejo inmunosupresor en los pacientes trasplantados infectados con COVID-19 se convierte en un desafío y se deben considerar condiciones como la edad, el tiempo de trasplante y la gravedad de la enfermedad al igual que la presencia de comorbilidades.

Indicaciones del inicio de Líquidos IV y dosis en paciente con lesión renal y COVID-19: La Campaña de Sobreviviendo a la Sepsis, en su guía de manejo del paciente con enfermedad crítica por COVID-19, sugiere que en adultos se usen cristaloides balanceados sobre no balanceados; esto debido al costo-beneficio. En caso de no tener disponibilidad de ninguno de los anteriores, se sugiere la utilización de solución salina al 0,9%. Para pacientes con lesión renal no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la mortalidad al utilizar alguno de los dos. Para evaluar la respuesta a líquidos se deben medir parámetros como la temperatura, el tiempo de llenado capilar y la medición de lactato sérico.

En cuanto a las estrategias de reposición de líquidos en pacientes con COVID-19, aun no existe evidencia directa; la guía recomienda la estrategia conservadora (volúmenes bajos) sobre la liberal, basándose en estudios indirectos de SDRA relacionado con shock. En 9 ensayos clínicos se encontró que no hubo diferencia entre el uso de fluidoterapia conservadora vs. liberal en cuanto a la mortalidad en personas con sepsis; sin embargo, en un metaanálisis de 11 ECA, se observó que la estrategia conservadora utilizada en niños y adultos se asoció con menor estancia en uso y menor tiempo de uso de ventilador. Hasta el momento no hay datos con suficiente evidencia que soporten el uso de la estrategia liberal.

A pesar de que en el shock séptico el manejo inicial es la reanimación con líquidos, en el contexto de un paciente con falla renal, la regla de «a mayor hidratación, mejor respuesta» no funciona de la misma manera, el exceso de hidratación conlleva a una sobrecarga de líquidos que conlleva a edema tisular contribuyendo así a la disfunción orgánica. Finalmente, la guía recomienda no utilizar almidones de hidroxietilo, dextranos ni albúmina, teniendo en cuenta previos resultados indirectos, debido a que hacen poca o ninguna diferencia en la mortalidad frente a los cristaloides. En el manejo del shock se especifica el uso de cristaloides no más de 30 ml/kg.^{15, 23}

Henry y Lippi investigaron la asociación entre la severidad de la infección por COVID-19 y la ERC. Utilizaron cuatro estudios para hacer un metaanálisis, de 1,389 pacientes con COVID-19, 20% con infección severa. Los estudios tomados no

comprobaron que la ERC fuera un predictor clínico para la infección severa por COVID-19, en el meta-análisis se encontró asociación entre las dos enfermedades. La ERC parece estar asociada con un riesgo elevado de infección severa por COVID-19, los pacientes con ERC deben tomar precauciones para minimizar la exposición al virus y ser evaluados continuamente, para detectar a tiempo las señales de progresión de la enfermedad. La presencia de ERC se considera un factor para la estratificación de riesgo en pacientes con COVID-19.²⁶

7.5 Capítulo V. Otras complicaciones

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

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

La progresión de COVID-19 se asocia con sexo masculino, edad >60 años, IMC más alto, comorbilidad subyacente e hígado graso no alcohólico (NAFLD). El riesgo de presentación grave de COVID-19 aumenta por la coexistencia de obesidad y NAFLD, lo que apunta a un papel específico y adicional para los mecanismos patogénicos involucrados en el inicio y la progresión de NAFLD. Este padecimiento también se ha relacionado previamente con un mayor riesgo de infecciones bacterianas recurrentes y con un aumento de la mortalidad por todas las causas a los 30 días en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad. Los pacientes con NAFLD muestran un riesgo diferente, ya que están expuestos a un riesgo metabólico significativo.

Personas vulnerables a la infección por COVID-19 padecen con frecuencia enfermedades preexistentes como hipertensión, enfermedades cardiovasculares, diabetes, enfermedad pulmonar crónica (por ejemplo, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfisema), cáncer e inflamación. Varias de estas condiciones, solas o en combinación, predisponen o están asociadas con cambios metabólicos del hígado, a saber, NAFLD. Existe la esperanza de terapias más específicas en la infección por COVID-19, incluidas las vacunas, un enfoque racional contra futuros brotes debe incluir medidas preventivas, como cambios en el estilo de vida para disminuir la carga de los trastornos metabólicos crónicos, la adiposidad y el estado proinflamatorio asociado, preservando al mismo tiempo una respuesta inmune.

La diabetes mellitus, se ha descrito como un riesgo adicional para la progresión de COVID-19, probablemente debido a la presencia de una condición de “grasa excesiva” inflamación crónica de baja calidad, resistencia a la insulina, obesidad y una desregulación de la Enzima Convertidora de Angiotensina 2 (ACE2). Cabe destacar que la ACE2 también se expresa en el páncreas endocrino. Por lo tanto, COVID-19 podría facilitar un estado de resistencia a la insulina y alteración de la secreción de insulina. Independientemente de la diabetes, la presencia de una condición de “grasa excesiva” se ha desarrollado como una pandemia en todo el mundo y resulta en sobrepeso, obesidad e incluso sujetos de peso normal con exceso de grasa que involucra al hígado también en términos de esteatosis.

Varias anomalías pueden agruparse junto con el exceso de grasa, es decir, el sobrepeso, la obesidad, la inflamación “metabólica” crónica y la resistencia a la insulina, lo que eventualmente configura el síndrome metabólico. El exceso de grasa corporal puede afectar la inmunidad, como lo confirma la mayor incidencia de enfermedades autoinmunes e inmunes en estos pacientes. Otras enfermedades, como el asma, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el enfisema, el cáncer, pueden asociarse también con la condición de grasa excesiva.

Los datos de un estudio retrospectivo de un solo centro realizado en Wuhan (China) en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 detectaron elevaciones de ALT y AST en el 28% y el 35% de los pacientes, respectivamente, y un leve aumento de las cifras de bilirrubina (18% de los casos). En la mayoría estas alteraciones fueron leves, transitorias y sin relevancia clínica, si bien también puede producirse una afectación hepática grave en los pacientes críticos, hasta en el 28% de los casos. El mecanismo por el cual el virus SARS-CoV-2 causa daño hepático es desconocido. A la espera de que se realicen un mayor número de estudios y de autopsias, se postulan las siguientes hipótesis.⁶

Daño hepático directo: el hecho de que se haya detectado ARN del SARS-CoV-2 en heces puede hacer pensar en una posible transmisión desde el intestino al hígado, a través de la circulación portal (viremia venosa portal). Los hepatocitos y colangiocitos podrían ser objetivos potenciales durante la infección por el virus (efecto citopático): la ECA-2 presenta niveles de expresión más altos en los colangiocitos, seguidos de los hepatocitos perivenulares en el hígado sano, y la disfunción de los colangiocitos podría producir daño hepático.

Apoyando esta hipótesis, Wang et al. realizaron el examen post mortem de 2 pacientes fallecidos por la enfermedad y encontraron, por primera vez, partículas virales de SARS-CoV-2 en el citoplasma de los hepatocitos, con evidencia histológica tanto de daño citopático directo como de replicación viral intrahepatocitaria. Por otra parte, hay estudios en los que se ha observado una mayor incidencia de alteración hepática en los hombres. Las diferencias de los niveles de expresión de la ECA-2 del hígado entre hombres y mujeres pueden ayudar a explicar las posibles diferencias clínicas en el curso de la infección por el SARS-CoV-2 en pacientes con una enfermedad hepática crónica subyacente.⁶

Hipoxia hepatocelular: En enfermedades hepáticas crónicas en pacientes con COVID-19 podría conducir a una mayor expresión de los receptores ACE2 y factores de transcripción inducibles por hipoxia. Tales cambios podrían agravar aún más las enfermedades metabólicas, como la NAFLD, agravando su progresión. La lesión hepática mediada por ACE2 podría ser principalmente secundaria a la localización de estos receptores en las células endoteliales y la progresión de NAFLD podría incluir la producción exagerada de derivados de especies reactivas de oxígeno (ROS) y óxido nítrico.

También a la formación de vías inflamatorias que conducen a la disfunción celular, particularmente células de Kupffer, a través de la supresión de la β -oxidación de ácidos grasos y la inducción de lipogénesis en el hígado a través de receptores activados por proliferadores de peroxisomas alfa (PPAR α). Esta hipótesis está parcialmente respaldada por la histología hepática de pacientes fallecidos debido a COVID-19 grave, en la que informan esteatosis microvesicular moderada y actividad lobulillar y portal leve, posiblemente debido a un efecto directo de la infección por SARS-CoV-2 o a una lesión hepática inducida por fármacos (DILI).

Inmunidad innata sistémica y hepática desregulada: Los receptores ACE2 en enterocitos pueden predisponer a la translocación viral al hígado con potenciales para la circulación viral a través del sistema reticular. La actividad celular inmune innata en el hígado se activaría con inflamación y cambios debido a la producción de citoquinas. El SARS-CoV-2 tiene el potencial de alterar el microbioma intestinal, incluido el enriquecimiento de organismos infecciosos oportunistas y el agotamiento de comensales. La capacidad de la microbiota intestinal para alterar el curso de las infecciones respiratorias (eje intestino-pulmón) se ha reconocido previamente en la gripe y otras infecciones.

En COVID-19, el *Faecalibacterium prausnitzii*, un anaerobio productor de butirato típicamente asociado con la buena salud, se ha correlacionado inversamente con la gravedad de la enfermedad. Los pacientes con infección grave por COVID-19 muestran una elevación de los biomarcadores inflamatorios como la proteína C reactiva (PCR), la ferritina sérica, la replicación viral de LDH en células hepáticas a través de los receptores ACE2, el dímero D, la interleucina (IL-6, IL-2). La IL-6, en particular, aparece como un factor clave en el inicio y la progresión de la “tormenta de citoquinas” descrita en pacientes con COVID-19 y se han reportado niveles aumentados de IL-6 en sujetos con NAFLD.

La IL-6 juega un papel importante en la “tormenta de citoquinas” de los pacientes. Este aumento de IL-6 podría representar un marcador o mediador de aterosclerosis relacionada y comorbilidades que a menudo se encuentran en pacientes. La citoquina quimiotáctica de monocitos (MCP-1) a menudo aumenta en pacientes y actúa como un estímulo adicional para la esteatohepatitis. Una respuesta inmune defectuosa (principalmente de linfocitos T y macrófagos) con adiposidad subyacente, comprometerá el sistema inmunológico para aumentar el riesgo de infecciones y enfermedades respiratorias crónicas.

Lesión hepática inducida por fármacos (DILI): Las guías clínicas iniciales recomendaron agentes antivirales para COVID-19 y algunos de ellos, incluidos lopinavir/ritonavir, remdesivir, cloroquina, tocilizumab, medicina tradicional china, son potencialmente hepatotóxicos en algunos pacientes (algunos ya se ha demostrado posteriormente que son ineficaces). La presencia de anomalías metabólicas subyacentes y NAFLD podría facilitar DILI. Se debe prestar atención a la lesión hepática inducida por fármacos en pacientes, especialmente teniendo en cuenta el uso fuera de etiqueta de medicamentos en regímenes profilácticos y terapéuticos aplicados a gran escala.

Modelos que estratifican el riesgo de enfermedad hepática grave en pacientes con COVID-19 apuntan a que las enzimas hepáticas elevadas en el momento del ingreso, aquellas que indican daño hepatocelular (ALT y AST) y mixto (elevación de bilirrubina y GGT), previamente al uso de ciertos fármacos hepatotóxicos, estarían asociadas a formas más graves de enfermedad pulmonar y a un aumento de la estancia hospitalaria. Durante el ingreso, el uso de ciertos fármacos, lopinavir/ritonavir y, en la actualidad, remdesivir y tocilizumab (en menor medida, hidroxiclороquina y azitromicina) son el factor de riesgo de daño hepático más importante, lo que indica la necesidad de una monitorización estrecha de la bioquímica hepática en pacientes en tratamiento con estos fármacos.

Varios estudios han analizado cómo la afectación hepática crónica que se produce en COVID-19, con una prevalencia del 2-11% de los pacientes, podría influir en la propia enfermedad. Hasta la fecha, el número de estudios es muy limitado y es difícil valorar ese impacto, pero estudios de cohortes y un reciente metaanálisis de 5 estudios, en el que se comparaba la progresión de la enfermedad en pacientes con y sin hepatopatía crónica previa, indican que la enfermedad hepática crónica no parece influir de forma significativa en la gravedad ni en su curso evolutivo. Sin embargo, en los estudios analizados, la causa precisa de la hepatopatía crónica desarrollada no ha sido publicada y el número de dichos estudios es insuficiente.^{6, 22}

7.5.1 Pancreatitis aguda

En el año 2021 se publicó un caso sobre pancreatitis y COVID-19, de un paciente que inició con sintomatología respiratoria de COVID-19 y posteriormente evolucionó a pancreatitis aguda necrotizante y muerte. Los mecanismos de lesión pancreática no están definidos, pero podría ser por lesión directa del virus en las células acinares por inflamación y edema dando filtración de enzima intracelular con muerte celular. Al parecer la pancreatitis aguda en COVID-19 es más frecuente de lo que se piensa. Los casos reportados de pancreatitis asociada a COVID-19 cada vez son mayores, incluso se han observado casos de pancreatitis aguda recurrente y de afectación familiar asociados a COVID-19.

Se estudiaron 145 casos de pacientes diagnosticados con COVID-19 moderado-severo, mayores de 18 años, tratados en el Hospital Temporal COVID-19 de Quetzaltenango, Guatemala, de enero a mayo 2022. Todos los pacientes habían tenido niveles elevados de enzimas pancreáticas. De los 145 casos evaluados, 22% de la

población estudiada (n=32), desarrolló un cuadro de pancreatitis durante la infección aguda por COVID-19, durante su estancia en el Hospital Temporal de Quetzaltenango, Guatemala. El 78 % restante (113) no desarrolló pancreatitis.

Del total de pacientes que desarrolló pancreatitis, el 78 % de los casos (n=25), se presentó en COVID-19 severo, mientras que el 22% restante (n=7) se presentó en COVID-19 moderado; el 66% (n=21) ocurrió en pacientes de sexo masculino y 34 % (n=11) en pacientes de sexo femenino. El 100% (n=32) de pacientes con pancreatitis fue diagnosticado a través de niveles de enzimas pancreáticas, el 47 % (n=15) también con diagnóstico clínico y solo en el 9% (n=3) apoyado por imágenes. Esto podría sugerir que a mayor gravedad de la enfermedad mayor riesgo a desarrollar pancreatitis.

18, 22

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

La ACE2 se expresa en el páncreas, principalmente en islotes y capilares del tejido exocrino y algunas células ductales, mientras que TMPRSS2 está expresada principalmente en las células ductales. Sin embargo, ACE2 y TMPRSS2 rara vez se coexpresan en los conductos pancreáticos. Las células beta del páncreas no coexpresan ACE2 y TMPRSS2, por lo que varios autores han cuestionado los efectos citotóxicos directos de SARS-CoV-2 sobre las células beta. Aún se desconoce si SARSCoV-2 afecta directamente o indirectamente la función de las células beta.

Se ha reportado que la infección de células ductales pancreáticas a través del duodeno es una posibilidad, ya que la expresión de ACE2 en estas células facilita el camino hacia las células acinares e islotes. Los cambios en el metabolismo de la glucosa asociados a COVID-19 y la diabetes parecen ser multifactoriales, como resultado de la inflamación sistémica y los cambios metabólicos en otros órganos, incluidos el hígado, los músculos y el tejido adiposo, y no son exclusivamente el resultado del daño pancreático. El daño pancreático puede dar lugar a una fuga intersticial de lipasa pancreática y, en consecuencia, a la lipólisis del tejido graso que aumenta los niveles de ácidos grasos insaturados, que a su vez causan lesión mitocondrial, producción y liberación excesivas de mediadores proinflamatorios.

También el estado trombogénico de COVID-19 puede contribuir a la hipoperfusión e isquemia del páncreas, otra etiología establecida de pancreatitis aguda. La incidencia de pancreatitis aguda en una revisión de una cohorte de 11 883 pacientes fue de 0.27%, de los que la etiología idiopática representó 69%. Este dato contrasta con los

resultados del estudio COVIDPAN, en el que se compararon pacientes con pancreatitis aguda COVID-19 positivos y pacientes con pancreatitis aguda COVID-19 negativo; los hallazgos fueron que la pancreatitis idiopática fue más frecuente en el grupo de pacientes positivos.

Existen condiciones confusas en el proceso diagnóstico de la pancreatitis en los casos de pacientes, por lo que la interpretación de los resultados deberá hacerse con precaución. Finalmente, no se tiene claridad de la incidencia de pancreatitis aguda durante la pandemia. Las alteraciones pancreáticas asociadas a infecciones virales por coronavirus se conocen desde la pandemia previa por SARS en 2002. La similitud de 70% de la secuencia entre SARS-CoV y SARS-CoV-2 y el hecho de que compartan receptor, facilita el entendimiento de las complicaciones pancreáticas asociadas a SARS y ahora a COVID-19.

Los pacientes muestran niveles incrementados de angiotensina II y menos actividad de ACE2, situación que, desde el punto de vista intestinal, favorece la exacerbación de la hiperglicemia y el incremento de la presión arterial en pacientes con diabetes. La ACE2 es una metalocarboxipeptidasa unida a la membrana celular que produce Ang-1-9 y Ang-1-7. Constituye parte del sistema renina-angiotensina (SRA) con efectos protectores y contrarreguladores de las acciones de la enzima ACE. Se sabe que el SRA está involucrado en la secreción de insulina, flujo vascular y sobrevida celular dentro de la fisiología pancreática.

En modelos experimentales, el tratamiento con Ang-1-7 en la línea celular INS-1, restaura la capacidad secretora de insulina y reduce la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) luego de la exposición con peróxido de hidrógeno. Ang-1-7 también es capaz de atenuar el daño pancreático por apoptosis, incrementa la vascularidad pancreática y previene la disfunción pancreática; de ahí que ACE2, en contraposición con lo que se ha reportado y se comenta al inicio de este párrafo, es importante en la función pancreática, así como en la homeostasis de la glucosa. En este sentido, los resultados aparentemente contradictorios pueden provenir de múltiples variables en el procesamiento de las muestras y el tipo de anticuerpos utilizados para su análisis.

En general, los diabéticos tienen mayor proclividad a las infecciones porque exhiben menor capacidad de aclaramiento viral por reducción de la quimiotaxis de neutrófilos y células con funciones fagocíticas. La presencia de SARS-CoV-2 tras la unión a ACE2 reduce la expresión de este receptor e incrementa los niveles de Ang-II, que favorece un estado profibrótico y proinflamatorio, además de compromiso del estado circulatorio. Algunos estudios han sugerido la posibilidad de que, una vez en el organismo, SARS-CoV-2 puede unirse con la fracción soluble de ACE2 y favorecer la reducción de su expresión. En este caso, en los pacientes diabéticos se podría exacerbar la capacidad deletérea del SRA a través de la Ang-II, produciendo daño pulmonar, de médula ósea y gastrointestinal.

La presencia de ACE2 en páncreas, específicamente en los islotes, pudiera favorecer el daño pancreático como consecuencia de una infección por virus del tipo de

SARS-CoV, manifestado, entre otras cosas, hiperglicemia; estos niveles elevados en plasma son predictores independientes para la morbilidad y la mortalidad en pacientes con SARS. En el caso de COVID-19, de acuerdo con la base de datos GTE_x, se han detectado transcritos de RNA de ACE2 en mayor cantidad en páncreas que en pulmón. Además, a través del análisis de secuenciación de ARN de células únicas, se observó en células pancreáticas que la distribución de la expresión de ACE2 fue tanto en glándulas exocrinas como en los islotes, concretamente en células α , β , y δ .

Estos hallazgos recientes podrían explicar la posibilidad de daño pancreático en los casos de COVID-19. En teoría, el daño de células β puede ser consecuencia de la muerte celular o de la autorreactividad de los linfocitos T generados por el virus. La asociación entre COVID-19 y diabetes parte de la posibilidad de la infección de SARS-CoV-2 a las células de los islotes pancreáticos, particularmente a las células β . La entrada del virus a las células β no solo es a través de ACE2, también es a través de TMPRSS2 (Transmembrane serine protease 2), NRP1 (Neuropilin 1) y TFRC (Transferrin receptor). Las células β contienen los componentes necesarios para la entrada del virus y el incremento en la expresión de NRP1 y TFRC explican el tropismo del virus por las células β .

Esta infección puede inducir disfunción pancreática que lleve a la hiperglicemia y al desarrollo de diabetes. La disfunción pancreática se refiere en este caso a la apoptosis de células β (a través de las cinasas PAK, GSK3 β y JNK1) y a la disminución del contenido de insulina y de la capacidad de secreción de esta, estimulada por glucosa evaluada a través de un estudio funcional en células β de células infectadas por SARS-CoV-2. Las observaciones epidemiológicas y clínicas han mostrado que la gente con diabetes y que adquiere COVID-19 presentan mayor riesgo de desarrollar una forma severa de la enfermedad que puede llevar a la muerte.

Un porcentaje de pacientes muestran hiperglicemia durante la enfermedad, en seguimiento a largo plazo se ha observado persistencia de la hiperglicemia en pacientes seguidos hasta seis meses después de la infección aguda. Entre 12 y 16% de las personas con infecciones graves tienen diabetes, sin embargo, la incidencia de COVID-19 no es mayor en los diabéticos. Entre 8 y 17% de pacientes presentan incremento en los niveles séricos de amilasa y lipasa, sin embargo, esta elevación no hace el diagnóstico de pancreatitis aguda. Es más habitual que exista elevación de enzimas pancreáticas por daño pancreático asociado a alteraciones del flujo vascular, como en hipotensión, sepsis, daño isquémico hepático y la falla renal, pero no como manifestación de pancreatitis.

La pancreatitis aguda en los casos de COVID-19 generalmente es de forma leve y el pronóstico tiene que ver más con la presencia de la neumonía generada por SARS-CoV-2. En su forma severa podrían estar asociados a daño directo del virus a las células acinares, sin embargo, también por daño indirecto a través de la respuesta inflamatoria que la infección viral genera por la liberación de mediadores inflamatorios y el daño multiorgánico que puede afectar el tejido pancreático y al daño generado de forma local por vasculitis y la microangiopatía trombótica que la infección produce.

La fisiopatología del daño pancreático en el caso de la infección por SARS-CoV-2 no se conoce del todo; parece que tiene que ver con isquemia pancreática, una condición que puede ser facilitada por un fenómeno de endotelitis difusa que el virus produce. Uno de los primeros reportes de autopsias (10 casos) demostró que los hallazgos más consistentes fueron: daño alveolar difuso, trombosis, hemofagocitosis y depleción de células inmunes. La pancreatitis se observó en dos sujetos, uno con hallazgos de necrosis y hemorragia, paciente de 22 años de edad y asociado a mucormicosis; en el otro sujeto de 97 años se encontraron cambios microscópicos en el páncreas pero sin daño macroscópico en el órgano.

La conclusión, no se podría determinar si la pancreatitis estaba relacionada con la infección por SARSCoV-2 o bien a otras causas. La afección pancreática SARS-CoV-2 se asocia con la generación de endotelitis, microtrombosis y fibrosis pancreática, que favorece el desarrollo de hiperglicemia y a largo plazo generar disfunción pancreática exócrina crónica y diabetes, que podría considerarse como una secuela de COVID-19. Se ha reportado la existencia de resistencia persistente a la insulina en pacientes que se recuperan de dicha infección; que sugiere un estado de hiperestimulación de células β con función deficiente que puede favorecer el agotamiento de este tipo celular. Esto habla de un descontrol glucometabólico en pacientes “recuperados” de la infección por SARS-CoV-2.¹⁶

7.5.2 Complicaciones gastrointestinales

El SARS-CoV-2 infecta al hospedador gracias a su afinidad por el receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2, que, además de en los neumocitos, se encuentra expresado en las células epiteliales intestinales, mayoritariamente en el intestino delgado, de tal forma el virus puede infectarlas. Ello explicaría la sintomatología digestiva de los pacientes, así como la presencia de ARN de SARS-CoV-2 en heces, lo que comporta una vía de transmisión que tener en cuenta en el control de la infección. Los síntomas gastrointestinales pueden aparecer en la fase precoz de la enfermedad, incluso antes del desarrollo de la clínica respiratoria, su sospecha diagnóstica en paciente con posible contacto con COVID-19 reciente, será fundamental en el diagnóstico y manejo precoces.

Estudios recientes señalan la detección del SARS-CoV-2 mediante PCR en heces de pacientes infectados, con mayor prevalencia en aquellos con clínica digestiva, fundamentalmente diarrea. El virus se ha detectado en muestras fecales después de la resolución de la sintomatología e, incluso, tras su aclaramiento en las vías respiratorias lo que podría representar una ruta de contagio adicional a la respiratoria y supondría cambios en las medidas de detección, así como del control de la propagación de la enfermedad. Se han descrito casos únicamente con sintomatología digestiva, tal como el primer caso de COVID-19 en EE. UU. Se trataba de un varón de 35 años que presentó un cuadro de náuseas y vómitos que, posteriormente, asoció diarrea y dolor abdominal.

Se detectó ARN de SARS-CoV-2 en heces mediante PCR al séptimo día de enfermedad. Los síntomas digestivos reportados en las diferentes series de casos

coinciden en que las manifestaciones clínicas más frecuentes son anorexia, diarrea, náuseas y vómitos; en menor medida, se han descrito también dolor abdominal y sangrado digestivo. Recientemente, se ha publicado un metaanálisis que recogía la información presente en las series descritas hasta marzo de 2020. Englobaba a un total de 4.243 pacientes con diagnóstico de COVID-19 por PCR, provenientes de 60 estudios (53 de China y 7 de otros países, entre los que se encontraban uno estadounidense y otro británico).

En este estudio, la prevalencia de síntomas digestivos en pacientes con infección por SARS-CoV-2 fue del 17,6%. Entre ellos, el 26,8% presentó anorexia, un 12,5%, diarrea, el 10,2%, náuseas y vómitos, y un 9,2%, dolor o malestar abdominal. En el análisis por subgrupos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas por país de origen: en China, la prevalencia total de síntomas digestivos era del 16,1%, frente al 33,4% en el resto de los países. El cuadro de diarrea descrito, por lo general, es de curso leve, de más de 3 deposiciones al día, cursa habitualmente sin deshidratación, suele aparecer al inicio del cuadro o durante su evolución y, además, puede verse agravado por los distintos fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad.

Redd et al. publicaron un estudio de cohortes multicéntrico que incluyó a 318 pacientes con COVID-19 con una elevada prevalencia de síntomas gastrointestinales: hasta el 61,3% presentaron, al menos, un síntoma digestivo, pero no encontraron diferencias en la gravedad del curso clínico, la necesidad de ventilación mecánica invasiva, ingreso en UCI ni mortalidad. Respecto COVID-19 en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII), hoy en día no se dispone de evidencia firme sobre su repercusión en la evolución de la enfermedad, ni sobre el pronóstico en pacientes con tratamientos inmunosupresores.

En una serie de 86 pacientes de la New York University Langone Health, con enfermedades inflamatorias inmunomediadas con tratamiento inmunosupresor e infección confirmada o altamente sospechosa por COVID-19, no se apreció un peor pronóstico del cuadro viral. Resultados similares se han observado en otras series recientemente publicadas, en las que no se identifica un mayor riesgo de infección por el SARS-CoV-2 ni una mayor mortalidad en pacientes con EII. Se ha especulado sobre un menor riesgo de complicaciones secundarias en pacientes con EII como consecuencia de la posible participación de los fármacos utilizados en el control de la cascada inflamatoria causante del distrés respiratorio agudo.⁶

El pronóstico de los pacientes con síntomas gastrointestinales está poco estudiado, sin embargo, algunos estudios sugieren que la presencia de diarrea se asocia con un curso grave de la enfermedad. En un análisis retrospectivo de 232 casos de COVID-19, se demostró que aquellos con diarrea son más propensos a tener comorbilidades que aquellos sin diarrea. En general, los pacientes con diarrea tuvieron síntomas más graves que aquellos sin diarrea. De manera similar a otros estudios, se reportó que la gravedad de los síntomas respiratorios es mayor en pacientes con diarrea, con una mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva y mayor necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos.

Por el contrario, un estudio de cohorte que incluyó a 318 pacientes, de los cuales 61.3% tenían síntomas gastrointestinales, no encontró diferencias significativas en cuanto a las alteraciones en los exámenes de laboratorio, curso clínico y desenlaces de la hospitalización en pacientes con y sin síntomas gastrointestinales. Uno de los primeros reportes mexicanos publicados por el grupo de Remes-Troche y colaboradores, de una cohorte de 112 pacientes, veintitrés (20.5%) pacientes reportaron al menos un síntoma gastrointestinal al inicio de la infección por SARS-CoV-2; las manifestaciones más frecuentes fueron diarrea (17.8%), dolor abdominal (9.8%) y vómitos (7.1%).

La mediana de duración de la diarrea fue de 3 días (rango: 1 a 4 días) y la mediana del número de evacuaciones por día fue de 4 (rango: 2 a 6). El dolor abdominal se describió como dolor cólico difuso en 5 pacientes y como dolor epigástrico en 4. Los síntomas gastrointestinales fueron la única manifestación de COVID-19 en el 6.25% de los pacientes. Los que presentaron síntomas gastrointestinales también informaron tasas significativamente más altas de fatiga, dolor torácico y pérdida del olfato o del gusto. Se ha reportado que hasta la mitad de los pacientes con COVID-19 confirmado presentan síntomas gastrointestinales, los cuales podrían pasar desapercibidos, dado que la gran mayoría de los pacientes presenta síntomas respiratorios como sintomatología principal.^{17, 20}

7.5.3 Choque séptico

En los últimos años la monitorización frecuente del lactato en sangre, bien en muestra venosa o arterial, es una rutina en las UCI, particularmente desde que unos niveles > 2 mmol/L son el criterio para el diagnóstico de shock séptico (SS) junto a la necesidad de asociar aminas vasoactivas para mantener la presión arterial media > 65 mmHg. De acuerdo a esta definición es importante resaltar que la presencia de SS no es frecuente en los pacientes infectados por SARS-Cov-2, aunque presenten hipotensión arterial, que suele ser de causa multifactorial como la sedación profunda, la discreta hipovolemia con la que se les intenta manejar para tratar de evitar un empeoramiento de la función pulmonar o el empleo de PEEP alta para mejorar la oxigenación.

No obstante, si el lactato se eleva y se han descartado otras causas como podría ser la hipovolemia o el fallo cardiaco realizando un ecocardiograma, hay que sospechar otra complicación infecciosa, generalmente bacteriana, por lo que en ese caso se deberían tomar cultivos de sangre, orina, aspirado traqueal e investigar la posible infección de los catéteres centrales. Se puede considerar el inicio de antibioterapia empírica dirigida al foco de sospecha, particularmente si se eleva la procalcitonina (PCT), porque también se ha visto que los pacientes con COVID-19 mantienen niveles de PCT normalmente bajos. Por ejemplo, en el estudio de Nueva York con 257 pacientes críticos la mediana de PCT estuvo en 0.35.¹⁶

El manejo del SS sigue las recomendaciones habituales de resucitación con cristaloides y/o albúmina usando de elección noradrenalina para restablecer la presión arterial una vez corregida la hipovolemia.¹⁶ Se reconocerá la existencia de choque

séptico en niños con hipotensión (TA sistólica $< 5.^{\circ}$ centil o > 2 desviaciones típicas por debajo del valor normal para la edad) o dos o más de los siguientes: estado mental alterado; bradicardia o taquicardia (< 90 latidos por minuto (lpm) o > 160 lpm en lactantes y < 70 lpm o > 150 lpm en niños); relleno capilar prolongado (> 2 seg) o pulso débil; taquipnea; piel fría o jaspeada o erupción petequeial o purpúrica; lactato elevado; oliguria; hipertermia o hipotermia.

Recomendaciones con respecto a las estrategias de reanimación para pacientes adultos y pediátricos con choque séptico: Para reponer la volemia en adultos con choque séptico se administrarán 250-500 ml de solución cristaloides en bolus rápido en los primeros 15-30 minutos. Para reponer la volemia en niños con choque séptico se administrarán 10-20 ml/kg de solución cristaloides en bolus rápido en los primeros 30-60 minutos. La reposición de líquidos puede producir sobrecarga de volumen e insuficiencia respiratoria, particularmente en el SDRA, lo que hay que tener en cuenta.

Si no hay respuesta a la reposición de líquidos o aparecen signos de sobrecarga de volumen (por ejemplo, distensión venosa yugular, crepitaciones en la auscultación pulmonar, edema pulmonar en las pruebas radiológicas o hepatomegalia) se reducirá o interrumpirá su administración. Este paso es particularmente importante en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica. En la reposición de líquidos no se utilizarán cristaloides hipotónicos, almidones ni gelatinas. En adultos se administrarán vasopresores cuando el choque persista durante o después de la reposición de líquidos. El objetivo inicial es una TA media ≥ 65 mm Hg en adultos y la mejora de los marcadores de perfusión.

En niños se administrarán vasopresores si se observan signos de sobrecarga de líquidos o si persisten los siguientes signos después de dos bolus: signos de choque, como alteraciones del estado mental; bradicardia o taquicardia (< 90 lpm o > 160 lpm en lactantes y < 70 lpm o > 150 lpm en niños); llenado capilar prolongado (> 2 seg) o pulsos débiles; taquipnea; piel jaspeada o fría o erupción petequeial o purpúrica; aumento del lactato; oliguria persistente después de dos bolos repetidos y si no se logra una TA adecuada para la edad, se prestará especial atención a estos signos.¹²

Síndrome Séptico: Disfunción orgánica aguda y potencialmente mortal causada por una desregulación de la respuesta del huésped a una infección presunta o demostrada. Signos de disfunción orgánica: alteración del estado mental (delirio confusional), disnea o taquipnea, SpO₂ baja, oliguria, taquicardia, pulso débil, extremidades frías o hipotensión arterial, piel jaspeada, datos de coagulopatía en las pruebas de laboratorio, trombocitopenia, acidosis, hiperlactatemia o hiperbilirrubinemia.

7.5.4 Manifestaciones oculares y en piel

Se ha reportado la presencia de SARS-CoV-2 por RT-PCR en tejidos y secreciones oculares de enfermos de COVID-19, vía inoculación directa o bien por migración desde la nasofaringe o el tracto lagrimal, pudiendo afectar la conjuntiva, el segmento anterior, retina e incluso el nervio óptico. Entre los síntomas predominan conjuntivitis como ojo rojo, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño, lagrimeo y

quemosis. A la exploración se encuentran hallazgos de conjuntivitis folicular, inyección conjuntival unilateral o bilateral y edema leve del párpado. Usualmente los síntomas oculares están asociados a tos y fiebre, con recuperación espontánea.

Las manifestaciones en piel son infrecuentes, sin embargo, con el conocimiento de las diversas presentaciones en piel, los médicos de primera línea deben incorporar estos signos a su evaluación clínica rutinaria. El exantema maculopapular acompañado o no de prurito ha sido reportado en uno de cada dos enfermos en España, con un promedio de duración de nueve días y asociado a enfermedad más severa. Las presentaciones de exantema petequeial, purpúrico, urticarial, variceliforme han sido reportados en COVID-19 leve a moderado. El exantema tipo eritema multiforme es más común en niños con enfermedad leve.

Las erupciones acrales o “dedos de COVID-19” son lesiones similares a los sabañones o también llamado eritema pernio (lesiones inflamatorias producidas por el frío y la humedad). Estas se presentan mayormente en niños y pacientes adultos jóvenes que son asintomáticos o desarrollan una enfermedad leve. En contraste, las lesiones acro-isquémicas en dedos de manos y pies, con bullas y gangrena seca se presentan en pacientes críticamente enfermos, asociado a un estado de hipercoagulabilidad y coagulación intravascular diseminada. En España se ha observado que los casos severos de COVID-19 en hombres tenían una alta prevalencia de alopecia androgénica, sugiriendo una vulnerabilidad en el sexo masculino asociada a la sensibilidad a los andrógenos.

Se ha sugerido llamar a esto “signo de Gabrin” en honor al primer médico estadounidense fallecido por COVID-19 quien la padecía siendo sobreviviente de cáncer testicular. Dado que la alopecia androgénica tiene una predisposición genética, es importante su identificación clínica en varones como un posible factor de riesgo para sufrir enfermedad severa. Las lesiones de uñas son raras, aunque se han reportado lesiones descritas como bandas rojas transversales, denominadas “signo media luna roja”, considerado un fenómeno transitorio secundario a inflamación vascular.^{11, 21}

7.5.5 Manifestaciones neurológicas

Los virus respiratorios pueden penetrar en el sistema nervioso central (SNC) (neuroinvasión), afectar tanto neuronas como células gliales (tropismo) e inducir diversas patologías neurológicas (neurovirulencia). La hipótesis sobre las propiedades de neuroinvasión y neurovirulencia del SARS-CoV-2 se basa en la siguiente evidencia: Plausibilidad biológica extrapolada de la afectación del SNC por otros virus respiratorios. Evidencia de daño neurológico por coronavirus en otras especies. Modelos animales de infección del SNC por coronavirus humanos. Existencia de complicaciones neurológicas por otros coronavirus. Pacientes con COVID-19 que han presentado manifestaciones neurológicas.

Las infecciones víricas del sistema respiratorio constituyen un problema de salud pública. Los virus respiratorios que afectan al ser humano con mayor frecuencia son el de la gripe, el ortopneumovirus (virus respiratorio sincitial), el metaneumovirus humano

y el coronavirus. Todos ellos se han asociado con diversas manifestaciones neurológicas en personas que padecieron una enfermedad respiratoria grave. Arbour et al demostraron hace 20 años que los coronavirus humanos OC43 y 229E son capaces de inducir una infección tanto aguda como persistente en linajes de células neuronales, oligodendrocitos y neuroglia humanos. El coronavirus OC43 ha mostrado ser neuroinvasivo y causar parálisis flácida y desmielinización en modelos animales.

Los pacientes con COVID-19 grave tienen una mayor probabilidad de presentar síntomas neurológicos que los que tienen formas leves. Estudios de necropsia han mostrado la presencia de edema cerebral y degeneración neuronal en pacientes fallecidos con COVID-19. Cefalea, mialgias, mareo y fatiga son los síntomas inespecíficos más frecuentemente descritos. En un estudio retrospectivo de 214 pacientes ingresados con COVID-19 en un hospital de Wuhan, el 36.4% presentó algún tipo de manifestación neurológica, que fue categorizada como afectación del SNC (24.8%), periférico (10.7%) y musculoesquelético (10.7%).

Trastornos del olfato y del gusto: Los síntomas neurológicos más comunes fueron mareo (36 casos), cefalea (28 casos), hipogeusia (12 casos) e hiposmia (5 casos). Los síntomas neurológicos fueron más frecuentes en pacientes graves de COVID-19. La cefalea es el síntoma más común en personas afectas de COVID-19 en China. En la serie de Guan et al de más de 1.000 enfermos de COVID-19, el 13.6% relataba cefalea. La intensidad de la cefalea se describe como leve, aun cuando los detalles clínicos son incompletos. En la serie Guan et al el 15% de los pacientes relataba mialgias, un 13.7% presentaba niveles elevados de creatinina y se citan dos casos de rhabdomiólisis en pacientes con COVID-19 no grave.

La anosmia y, secundariamente, los trastornos del gusto parecen ser muy prevalentes en personas con COVID-19, incluso en ausencia de síntomas nasales, y pueden aparecer de modo súbito. La prevalencia de disfunción olfativa y gustativa se ha analizado en un registro de casos de 12 hospitales europeos. Un total de 417 pacientes con COVID-19 leve a moderado completó el estudio. Los pacientes respondieron cuestionarios de alteración del gusto y olfato basados en la encuesta de examen de salud; los síntomas más frecuentes relatados fueron tos, mialgia y pérdida de apetito. Un 85.6% y un 88% de los pacientes describieron trastornos del olfato y del gusto, respectivamente, y la disfunción olfativa fue el síntoma inicial en el 12%. El 18% no presentaba rinorrea ni obstrucción nasal.

Encefalopatía: La encefalopatía es un síndrome de disfunción cerebral transitoria que se manifiesta como una afectación aguda o subaguda del nivel de consciencia. El riesgo de padecer un estado mental alterado asociado a COVID-19 es mayor en personas de edad avanzada o con deterioro cognitivo previo, así como en las que presenten factores de riesgo vascular (hipertensión) y comorbilidades previas. Pacientes con daño neurológico previo y síntomas respiratorios agudos tienen un riesgo mayor de sufrir una encefalopatía como síntoma inicial de COVID-19. Los pacientes con COVID-19 sufren hipoxia grave, que es un factor de riesgo de encefalopatía.

En el estudio de Mao et al el 15% de los pacientes con COVID-19 grave presentó alteración del nivel de conciencia, y tan solo un 2.4% en las formas leves. La encefalopatía asociada a COVID-19 puede deberse a causas tóxicas y metabólicas, y al efecto de la hipoxia o los fármacos. Otro mecanismo indirecto asociado es la presencia de crisis subclínicas. Se ha descrito un caso con COVID-19 que presentó un cuadro encefalopático, incapaz de seguir órdenes verbales. El electroencefalograma evidenció ondas lentas de modo difuso en la región temporal bilateral. Los hallazgos patológicos son edema cerebral en ausencia de inflamación del líquido cefalorraquídeo. Se ha detectado edema cerebral en necropsias de pacientes fallecidos por COVID-19.

Encefalitis: El SARS-COV-2 debería incluirse en el diagnóstico diferencial de encefalitis junto con otros virus neurótrofos, como la familia del herpes simple, el de la varicela zóster o el virus del Nilo occidental, entre otros. Los síntomas de encefalitis incluyen fiebre, cefalea, crisis epilépticas, trastorno conductuales y alteración del nivel de conciencia. Un diagnóstico precoz es determinante para asegurar la supervivencia, ya que estos síntomas pueden también suceder en pacientes con COVID-19 con neumonía e hipoxia grave. Se ha publicado un caso de encefalitis en una paciente de 56 años de Wuhan, que fue diagnosticada de COVID-19 en enero de 2020.

La paciente fue ingresada en una unidad de cuidados intensivos y presentó disminución del nivel de conciencia, por lo que se realizó una TC cerebral, que fue normal. El diagnóstico de encefalitis se confirmó al aislarse el SARS-COV-2 en el líquido cefalorraquídeo mediante técnicas de secuenciación genómica. Se ha descrito un segundo caso de meningoencefalitis en un varón japonés de 24 años con síntomas de COVID-19, que presentó crisis epilépticas generalizadas y disminución del nivel de conciencia. El ARN del SARS-COV-2 no se detectó en nasofaringe, pero si en el líquido cefalorraquídeo mediante PCR-TR.

Encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica: Se ha publicado un caso de encefalopatía necrotizante aguda hemorrágica en una paciente afecta de COVID-19 que presentaba síntomas de fiebre, tos y alteración del estado mental. El diagnóstico se realiza mediante detección de SARS-COV-2 por PCR-TR en muestra nasofaríngea. La TC cerebral detectó un área hipodensa simétrica y bilateral en el núcleo talámico medial. La resonancia mostró lesiones hemorrágicas que realizaban tras la administración de contraste, de disposición multifocal y simétrica, en forma anular en ambos tálamos, la ínsula y la región medial de los lóbulos temporales. La encefalopatía necrotizante aguda, aun cuando es relativamente rara, es una complicación descrita en algunas infecciones víricas, incluyendo el virus de la gripe.

Síndrome Guillain- Barré: Se ha descrito un caso de SGB asociado con la infección por SARS-COV-2 en una paciente de 62 años que presentó debilidad motora en las extremidades inferiores, y síntomas clínicos de COVID-19 con fiebre y tos seca una semana después. El estudio de líquido cefalorraquídeo evidenció aumento de proteínas y ausencia de células. El examen neurofisiológico reveló aumento de las latencias distales y ausencia de ondas F, lo que apunta a una forma de SGB demielinizante. Los autores sugieren que la paciente estaba infectada por SARS-CoV-2 al inicio de los síntomas del SGB ya que tenía linfopenia y trombocitopenia.

7.5.6 Complicaciones cerebrovasculares

Los pacientes ancianos con factores de riesgo vascular parecen tener un riesgo mayor de presentar complicaciones cerebrovasculares cuando desarrollan COVID-19 que las personas más jóvenes sin comorbilidades. En un estudio retrospectivo de 221 pacientes con COVID-19 de Wuhan, 11 (5%) presentaron ictus isquémico, 1 (0.5%), trombosis cerebral de los senos venosos; y 1 (0.5%), una hemorragia cerebral. Los factores de riesgo de sufrir un ictus fueron: edad avanzada (edad media: 71,6 años), padecer COVID-19 grave, tener una historia previa de hipertensión, diabetes o enfermedad cerebrovascular, o tener una respuesta inflamatoria y procoagulante marcada (aumento de proteína C reactiva y el dímero D, respectivamente).

La mortalidad fue del 38%. En la serie de Mao et al se describen cinco pacientes con ictus (un 80% isquémicos), que tenían formas graves de COVID-19, con aumento de niveles de dímero D, trombocitopenia y afectación múltiple de órganos. En cuanto a la fisiopatogénesis, es conocido que el SARS-COV-2 se liga a los receptores de la ECA2 en las células del endotelio, lo que puede provocar un aumento de la presión arterial. El incremento de la presión arterial, junto con la presencia de trombocitopenia y trastornos de la coagulación, es un factor que puede contribuir al aumento del riesgo de ictus tanto isquémico como hemorrágico en pacientes con COVID-19. El síndrome de tormenta de citosinas puede ser otro factor de riesgo de enfermedad cerebrovascular.

Mecanismos patogénicos propuestos para explicar las complicaciones neurológicas: Diseminación hematogena frente a transferencia transináptica: La invasión directa del SNC, por vía hematogena o por vía linfática y la diseminación retrógrada desde las terminales nerviosas periféricas son teóricamente posibles y podrían suceder tanto en la fase de inicio como en la tardía de COVID-19. Se desconoce la ruta exacta por la que el SARS-COV-2 podría penetrar en el SNC. Los coronavirus pueden causar disrupción del epitelio nasal y en ciertas circunstancias que todavía no se comprenden bien, podrían atravesar la barrera epitelial y alcanzar la corriente sanguínea o el sistema linfático y propagarse a otros tejidos, incluyendo el SNC.

La ruta transináptica retrógrada desde las terminaciones nerviosas periféricas es biológicamente plausible. Aunque el bulbo olfatorio es eficiente para controlar la invasión viral, algunos coronavirus parecen ser capaces de penetrar en el SNC a través de la lámina cribiforme del etmoides. Li et al sugieren una posible vía retrógrada para el SARS-COV2 a través de los mecanorreceptores y quimiorreceptores localizados en el pulmón y tracto respiratorio, ya que el núcleo del tracto solitario recibe información sensorial desde esa localización. Según esta hipótesis, la disfunción de los centros de control cardiorrespiratorio del bulbo raquídeo agravaría el SARS y podría causar el fallecimiento.

Turtle no apoya la hipótesis neurógena del fallo respiratorio y argumenta que los pacientes con neumonía por COVID-19 desarrollan hipoxia y fallo respiratorio de tipo 1 con niveles bajos de CO₂ y aumento de la frecuencia respiratoria. Estos pacientes pueden respirar espontáneamente, pero con dificultad y aumento de esfuerzo

respiratorio. En cambio, un fallo respiratorio de origen neurológico se manifestaría con reducción de la frecuencia respiratoria, niveles bajos de oxígeno y altos de CO₂ (fallo respiratorio de tipo 2) y presencia de otros síntomas neurológicos. Son necesarios estudios histopatológicos, virológicos e inmunohistoquímicos que demuestren si existe un tropismo específico y daño neurológico de los centros cerebrales de control respiratorio por SARS-COV-2.

Regulación del receptor de la enzima convertidora de angiotensina II: La neurovirulencia del SARS-COV-2 podría guardar relación con el grado de expresión del receptor de la ECA2 en el SNC. El receptor de la ECA2 se expresa en las células endoteliales, por lo que es necesario investigar más a fondo su papel en la etiopatogénesis del ictus asociado a COVID-19. El virus podría interactuar en la microcirculación cerebral mediante la proteína S con los receptores de la ECA2 expresados en el endotelio capilar, infectar a las células del endotelio y replicarse en su interior y una vez causado daño endotelial, propagarse a las neuronas.

Hipoxia y daño neurológico inmunomediado: El SARS-COV-2 se replica y prolifera en los neumocitos y causa un exudado inflamatorio intersticial y alveolar difuso y en las formas más graves, la formación de membranas; por ello, el intercambio gaseoso en los alveólos se afecta de un modo muy pronunciado. La hipoxia induce un metabolismo anaeróbico en las células del SNC, edema celular e intersticial, e isquemia y vasodilatación en la circulación cerebral. En este contexto, pueden suceder síncope, crisis anóxicas e ictus. La respuesta inmune por parte del huésped también puede tener algún papel.

Algunos pacientes con COVID-19 han fallecido por un síndrome hiperinflamatorio (tormenta de citosinas) y fallo multiorgánico. Los coronavirus tienen capacidad para infectar los macrófagos, la astrogliía y la microgliía y experimentos en líneas celulares han mostrado que las células gliales son capaces de secretar factores proinflamatorios, como interleucina 6, interleucina 12, interleucina 15 y factor de necrosis tumoral alfa, tras la infección por coronavirus. Los aspectos relacionados con el grado de respuesta inmune, el diagnóstico y el tratamiento de COVID-19 necesitan ser evaluados en profundidad en investigaciones futuras.^{28,19}

8. Conclusiones

1. Pacientes en estado crítico y en unidad de cuidados intensivos pueden progresar a complicaciones tales como SDRA, neumonía, fallo orgánico, daño cardíaco, shock séptico, choque cardiogénico, trombosis, dependiendo de los factores de riesgo y comorbilidades subyacentes, por esto es necesario tener en cuenta estas posibles complicaciones a la hora del manejo de los pacientes y el seguimiento posterior a su recuperación.
2. El virus al entrar al cuerpo afecta la vía respiratoria y sistema cardiovascular principalmente, ya que tiene tropismo por sus células; existen otros órganos que han sido afectados por este virus ya que cuentan con receptores ACE2, entre ellos riñones, hígado, sistema gastrointestinal, páncreas, ojos y piel, pero en menores casos, dando como resultado diferentes presentaciones clínicas y según la respuesta del huésped, será la evolución final o desenlace de la enfermedad.
3. Se determinó que los pacientes con mayor predisposición a adquirir cualquier complicación por COVID-19, son aquellos con factores de riesgo entre los que más se destaca la edad avanzada y la presencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus o presencia de patologías crónicas.
4. Existen factores de riesgo asociados a gravedad por COVID-19, se ha evidenciado que una edad avanzada, comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad renal, antecedentes de ser fumador, de consumir bebidas alcohólicas, cáncer; aumenta el riesgo de sufrir algunas complicaciones durante el curso de la enfermedad y de progresar a un estado crítico.

9. Recomendaciones

1. Reconocer las lesiones asociadas al contagio por COVID-19, en los diferentes órganos para minimizar el riesgo de desarrollar secuelas a largo plazo que pueden poner en riesgo la salud de los pacientes.
2. La principal meta para los clínicos durante la pandemia y posterior a esta sería el reconocimiento temprano de la enfermedad y la identificación de los factores de riesgo asociados a presentar un tipo grave de la enfermedad.
3. La confirmación diagnóstica con pruebas confiables, la toma de decisiones, el manejo adecuado, en el ámbito hospitalario como en el ambulatorio, eficaz mejoraría la atención de los casos severos, reconociendo de forma temprana las complicaciones pulmonares como extrapulmonares.
4. Estar actualizado acerca de las complicaciones por este nuevo virus, ya que por su presentación, y virulencia puede mutar y adquirir nuevas características que lo harían más patógeno, por lo cual es necesario saber cómo es su comportamiento y a que órganos en especial podría afectar.
5. Atención en salud a los pacientes con factores de riesgo y comorbilidades, porque son propensos a desarrollar ciertas complicaciones dependiendo del curso de la enfermedad por COVID-19. Teniendo esto en cuenta podemos mejorar su atención y disminuir secuelas a largo plazo, ya que es poco lo que se conoce de este virus y sus manifestaciones.

10. Cronograma de actividades

Tabla 5. Cronograma de actividades de la monografía médica.

Actividades	2,023								2,024				
	MAYO	JUNIO	JULIO	AGOSTO	SEPTIEMBRE	OCTUBRE	NOVIEMBRE	DICIEMBRE	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO
Elaboración y solicitud de punto de tesis	X												
Revisiones de punto de tesis		X											
Aprobación tema de punto de tesis		X											
Asignación de revisor		X											
Correcciones de punto de tesis		X											
Elaboración de protocolo de monografía		X											
Revisión de protocolo por asesores			X										
Presentación de protocolo a COTRAG			X										
Seminario I				X									
Elaboración de cuerpo de la monografía				X	X	X	X	X					
Informe Final									X	X			
Solicitud Seminario II											X		
Seminario II												X	
Observaciones de Informe Final												X	
Entrega Informe Final													X

Fuente: Elaboración propia, 2,024.

11. Referencia bibliográfica.

1. Pallarés V, Górriz C, Morillas C, Caro L, Górriz L. COVID-19 y enfermedad cardiovascular y renal: ¿Dónde estamos? ¿Hacia dónde vamos? Medicina de Familia. SEMERGEN. 2020 [Consultado 16 mayo de 2023]; 46(1): 78-87. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359320301441>
2. González D, Eiros R, Sánchez P. Corazón y SARS-CoV-2. Elsevier Public Health Emergency Collection. NIH. Med Clin Barc. 2022 [Consultado 16 mayo de 2023]; 159(9): 440-446. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9296505/#_ffn_sectitle
3. Maguiña C, Gastelo R, Tequen A. El nuevo Coronavirus y la pandemia del COVID-19. Revista Med Hered. 2020[Consultado 16 mayo de 2023]; 31: 125-131. Disponible en : <http://www.scielo.org.pe/pdf/rmh/v31n2/1729-214X-rmh-31-02-125.pdf>
4. Díaz F, Toro A. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia. Medicina y Laboratorio. 2020[Consultado 16 mayo de 2023]; 24(3): 183-205. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
5. González Z, González R, Escalona S. Daño Renal en pacientes con COVID-19. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas [Internet]. 2,021[Consultado 12 Marzo 2,023]; 40(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002021000300015&lng=es&nrm=iso
6. Sanz P, Arguedas Y, Mostacero S, Cabrera T, Sebastián J. Afectación del aparato digestivo en la covid-19. Una revisión sobre el tema. Gastroenterol Hepatol. Elsevier Public Health Emergency Collection [Internet] 2,020[Consultado 12 marzo 2023]; 43(8): 464-471. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021057052030220X?via%3Dihub>
7. Chérrez I, Gochioca L, Salles A, Mautong H. Seguimiento de los pacientes después de neumonía por COVID-19. Secuelas pulmonares. Revista alergia México [Internet]. 2,020[Consultado 12 marzo 2023]; 67(4): 350-369. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2448-91902020000400350
8. Kierszenbaum M, Gutiérrez M, Musetti A, Gruss A, Fernández L, Chao C, Ksiazienicki M, Escuder F, Núñez J, Rodríguez C, Iraola V, Curbelo P. Recomendaciones para el seguimiento respiratorio de los pacientes con complicaciones pulmonares por covid19. 2,021[Consultado 12 marzo 2023].

Cátedra de Neumología, Facultad de Medicina, UDELAR Sociedad Uruguaya de Neumología (SUN). Disponible en: <https://suneumo.org/descargar/adjunto/57-lmtrfa-sun-rec-pac-covid19-11may2021.pdf>

9. Mejía-Zambrano H, Ramos-Calsín L. Complicaciones cardiovasculares de la COVID-19 en pacientes hospitalizados, revisión sistemática de la literatura. Rev. Peru. Investig. Salud. [Internet]. 2023[Consultado 12 marzo 2023]; 5(3): 213-220. Disponible en: <https://revistas.unheval.edu.pe/index.php/repis/article/view/1054/1021>
10. Bono J, Barcudi R. Daño residual cardiovascular post-COVID. Rev Fed Arg Cardiol. 2020[Consultado 12 marzo 2023]; 49(4): 129-132. Disponible en: <https://revistafac.org.ar/ojs/index.php/revistafac/article/view/149/67>
11. Briones H, Melgar M, Sandoval N, Pezzarossi H. Manifestaciones clínicas y complicaciones de Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19): revisión de la literatura. Ciencia, Tecnología y Salud. 2020[Consultado 12 marzo 2023]; 7(3): 381-395. Disponible en: <https://revistas.usac.edu.gt/index.php/cytes/article/download/1005/715/3898>
12. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: COVID-19, complicaciones y secuelas. 2020[Consultado 16 mayo 2023]. Washington, D.C. Disponible en: [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52612/EpiUpdate12August2020_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y#:~:text=Las%20principales%20complicaciones%20documentadas%20con,\)%20\(25%2D27\)%2C](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52612/EpiUpdate12August2020_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y#:~:text=Las%20principales%20complicaciones%20documentadas%20con,)%20(25%2D27)%2C)
13. Galdamez R, Alemán A, González D, Figueroa P, González L, Cogoux M, Tobías A, Arguello A, Lopez R, Oliva G, Salvadó J, Rodríguez L, López A, Castañeda A, Rosales D. Diagnóstico y Manejo de pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19. Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Subgerencia de Prestaciones en Salud. Agosto 2020[Consultado 16 mayo 2023]. Disponible en: <https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2020/05/guia-de-diagnostico-y-manejo-de-pacientes-sospechosos-y-confirmados-de-COVID-19-IGSS.pdf>
14. Organización Mundial de la Salud. Manejo Clínico de la COVID-19: Orientaciones Evolutivas. Enero 2021[Consultado 16 mayo 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/340629/WHO-2019-nCoV-clinical-2021.1-spa.pdf>
15. Caicedo A, Méndez Y, Larrotta L, Díaz L, Forero M, Cortés H, Acosta A. Pandemia de COVID-19 y enfermedad renal: ¿Qué sabemos actualmente?: Artículo de Revisión. Rev. Colomb Nefrol. 2020 [Consultado el 3 de junio 2023]; 7(2): 221-248. Disponible en: <https://revistanefrologia.org/index.php/rcn/article/download/438/662/2570>

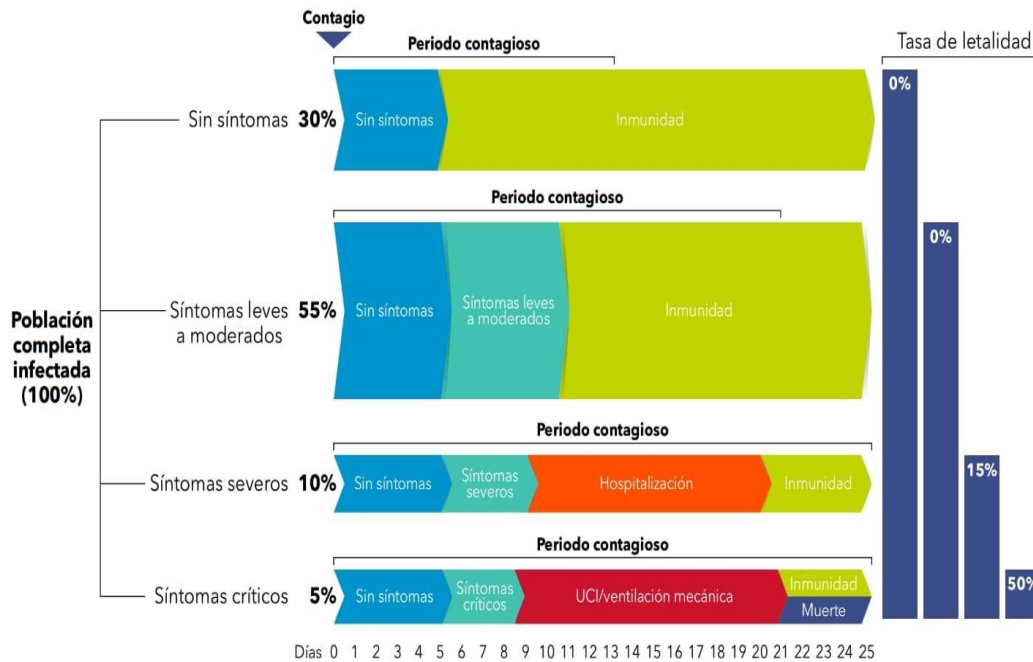
16. Molina M. Secuelas y consecuencias de la COVI-19. *Neumología y Salud*. 2020 [Consultado el 3 de junio de 2023]; 13(2): 71-77. Disponible en: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/medicina%20respiratoria%20vol%2013,%20num%202,%20julio%202020%20envio%20a%20autores%20FIN.pdf>
17. Halabe J, Robledo Z, Fajardo G. Síndrome post-COVID-19. Certezas e interrogantes. Primera Edición. México. Editorial Médica Panamericana. 2022 [Consultado 11 junio de 2023]. Disponible en: https://anmm.org.mx/publicaciones/ultimas_publicaciones/Libro-Sindrome-post-COVID.pdf
18. González C, López Y, Moraga A, Margos R, Rodríguez L, Huix M, Castañeda G, Navichoc J. COVID-19 como causa de pancreatitis viral. *Revista Médica Colegio de Médicos y Cirujanos de Guatemala*. 2023 [Consultado 11 de junio de 2023]; 162(1): 2-5. Disponible en: <https://www.revistamedicagt.org/index.php/RevMedGuatemala/article/view/641/1014>
19. V'kovski F, Kratzel A, Steiner S. Biología y replicación del coronavirus: implicaciones para el SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021 [Consultado 11 de junio de 2023]; 19:155–170. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41579-020-00468-6#citeas>
20. Chen B, Tian EK, He B. et al. Descripción general de los coronavirus humanos letales. *Sig Transduct Target Ther*. 2020 [Consultado 11 de junio de 2023]; 5: 89. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-0190-2#citeas>
21. Pezzini A, Padovani A. Levantando la máscara sobre las manifestaciones neurológicas de COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020 [Consultado 11 de junio de 2023]; 16: 636–644. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41582-020-0398-3#citeas>
22. Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K. et al. Manifestaciones extrapulmonares de la COVID-19. *Nat Med*. 2020 [Consultado 12 de junio de 2023]; 26: 1017–1032. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0968-3#citeas>
23. Ning Q, Wu D, Wang X. et al. El mecanismo subyacente a las complicaciones extrapulmonares de la enfermedad por coronavirus 2019 y su implicación terapéutica. *Sig Transduct Ther*. 2022 [Consultado 12 de junio de 2023]; 7: 57. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-022-00907-1#citeas>

24. Yang L, Liu S, Liu J. et al. COVID-19: inmunopatogénesis e inmunoterapia. *Sig Transduct Target Ther.* 2020[Consultado 12 junio de 2023]; 5:128. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41392-020-00243-2#citeas>
25. Shang J, Wan Y, Luo C, Li F. Mecanismos de entrada celular del SARS-COV-2. *PNAS.* 2020[Consultado 12 junio de 2023]; 117(21): 11727-11734. Disponible en: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2003138117>
26. Hernández D, Rivera A, Morales A, Ramírez M, Mendoza C. ¿Qué consecuencias tiene la pandemia por COVID-19 en las enfermedades crónicas no transmisibles y cómo reducirlas? Centro de investigación del INCAP para la prevención de las enfermedades crónicas. Instituto de nutrición de Centro América y Panamá. 2020[Consultado 12 junio de 2023]. Disponible en: <http://www.incap.int/index.php/es/covid-19/564-que-consecuencias-tiene-la-pandemia-por-covid-19-en-las-enfermedades-cronicas-no-transmisibles-y-como-reducirlas/file>
27. Gil R, Bitar P, Deza C, Dreyse J, Florenzano M, Ibarra C, Jorquera J, Melo J, olivi H, Parada M, Rodríguez J, Undurraga A. Cuadro clínico del COVID-19. *Revista Médica Clínica Las Condes.* 2021[Consultado 12 de junio de 2023]; 32(1). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-cuadro-clinico-del-covid-19-S0716864020300912>
28. Carod F. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol.* 2020[Consultado 12 de junio de 2023]; 70(9): 311-322. Disponible en: https://www.areasaludbadajoz.com/docencia_investigacion/lecturas_recomendadas/Te_puede_interesar_COVID-19/revista_esp%C3%B1ola_de_neurologia.pdf
29. Pecho-Silva S, Arteaga-Livias K, Bazan-Concha B, Navarro-Solsol AC. Complicaciones extrapulmonares de la enfermedad por COVID-19. *Rev. Peru. Investig. Salud.* 2020 [Consultado 12 de junio de 2023]; 4(4): 183-189. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/6357/635767701007/635767701007.pdf>
30. Rey JR, Caro-Codón J, Poveda Pineda D, Merino JL, Iniesta ÁM, López-Sendón JL; investigadores CARD-COVID. Complicaciones arteriales trombóticas en pacientes hospitalizados con COVID-19 [Arterial thrombotic complications in hospitalized patients with COVID-19]. *Rev Esp Cardiol.* 2020 Sep [Consultado 12 junio de 2023]; 73(9):769-771. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7303624/>

31. Jiang X, et al. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. Información y explicación de la pandemia del siglo XXI COVID-19. 2020 [Consultado 1 marzo de 2024]. Disponible en: https://www.semes.org/wp-content/uploads/2020/05/P%C3%ADdora-7-Incubaci%C3%B3n-y-transmisi%C3%B3n_JGC.pdf
32. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Situación de COVID-19 en Guatemala. 2024 [Consultado 1 marzo de 2024]. Disponible en: <https://tableros.mspas.gob.gt/covid/>
33. Martínez M. Guía básica de atención COVID-19 para personas albergadas en condiciones de movilidad. 2020 [Consultado 1 marzo de 2024]. Disponible en: https://desastres.medicina.usac.edu.gt/sites/default/files/ultdocu/guia_basica_de_atencion_covid-19.pdf
34. García J, Caicedo A, Gómez L, Sánchez J. Pericarditis Aguda asociada a infección por COVID-19. Yateria 2022 [Consultado 1 marzo 2024]; 35(1). Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932022000100074
35. Mora G. COVID-19 y arritmias: relación y riesgo. Revista Colombiana de Cardiología. 2020[Consultado 1 marzo 2024]; 27(3): 152-159. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-covid-19-arritmias-relacion-riesgo-S0120563320300930#:~:text=No%20hay%20estudios%20espec%C3%ADficos%20en,que%20cambiar%20este%20tratamiento%20est%C3%A1ndar.&text=En%20la%20pandemia%20por%20COVID,riesgo%20de%20complicaciones%20y%20mortalidad.>

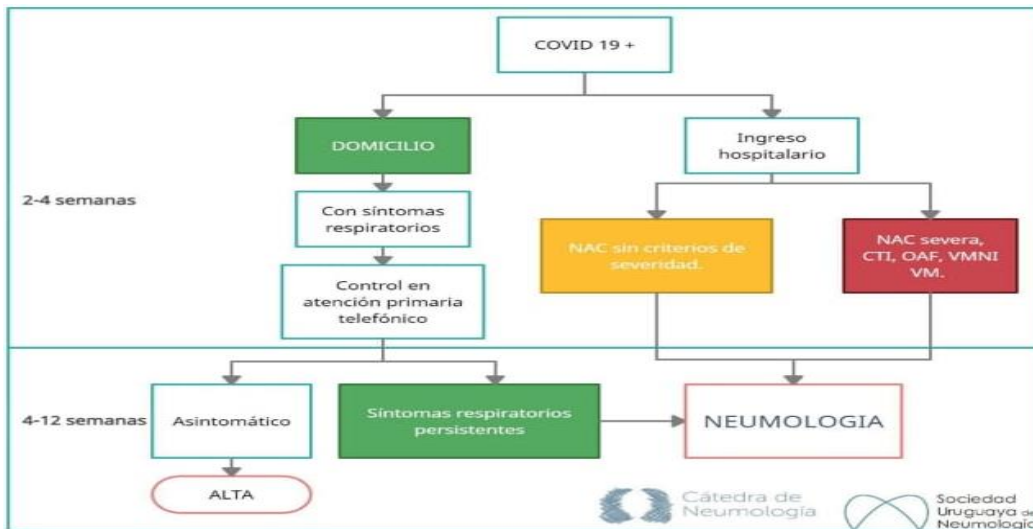
12. Anexos

Figura 14. Presentación de la infección causada por COVID-19.



Fuente: Díaz F, Toro A. 2,020.

Figura 15. Algoritmo de selección de pacientes para seguimiento neumológico.



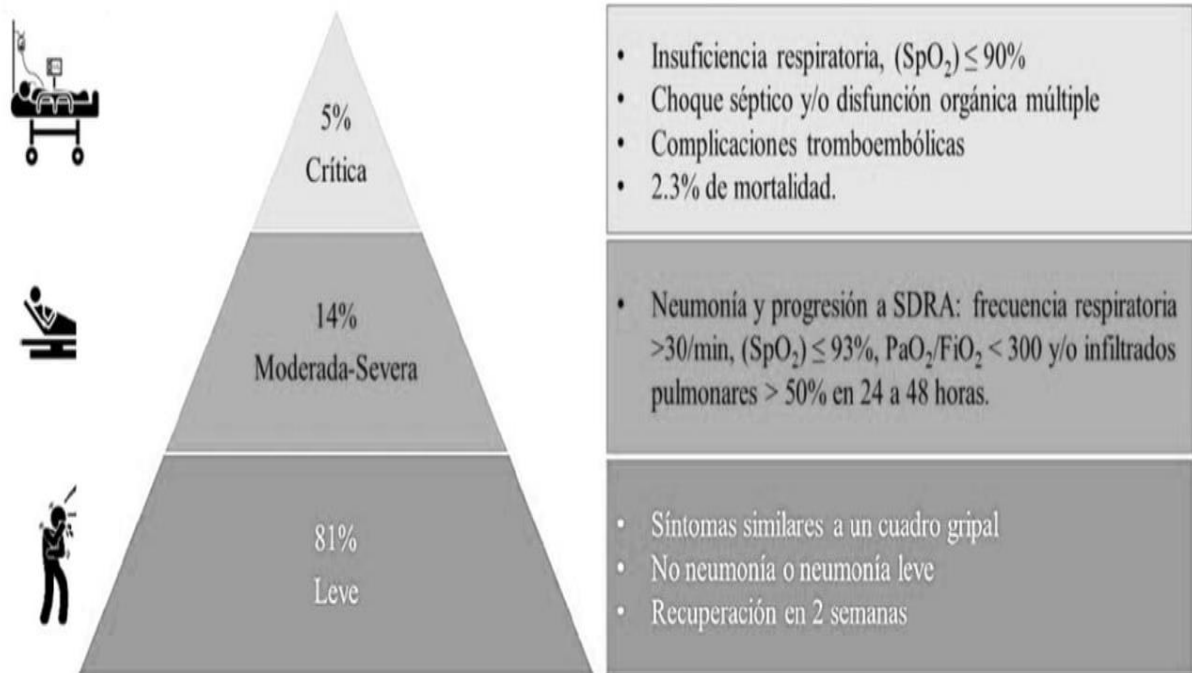
Fuente: Kierszenbaum M, Gutiérrez M, Musetti A, et al. 2,021

Figura 16. Lineamientos para el ejercicio en pacientes post COVID-19.



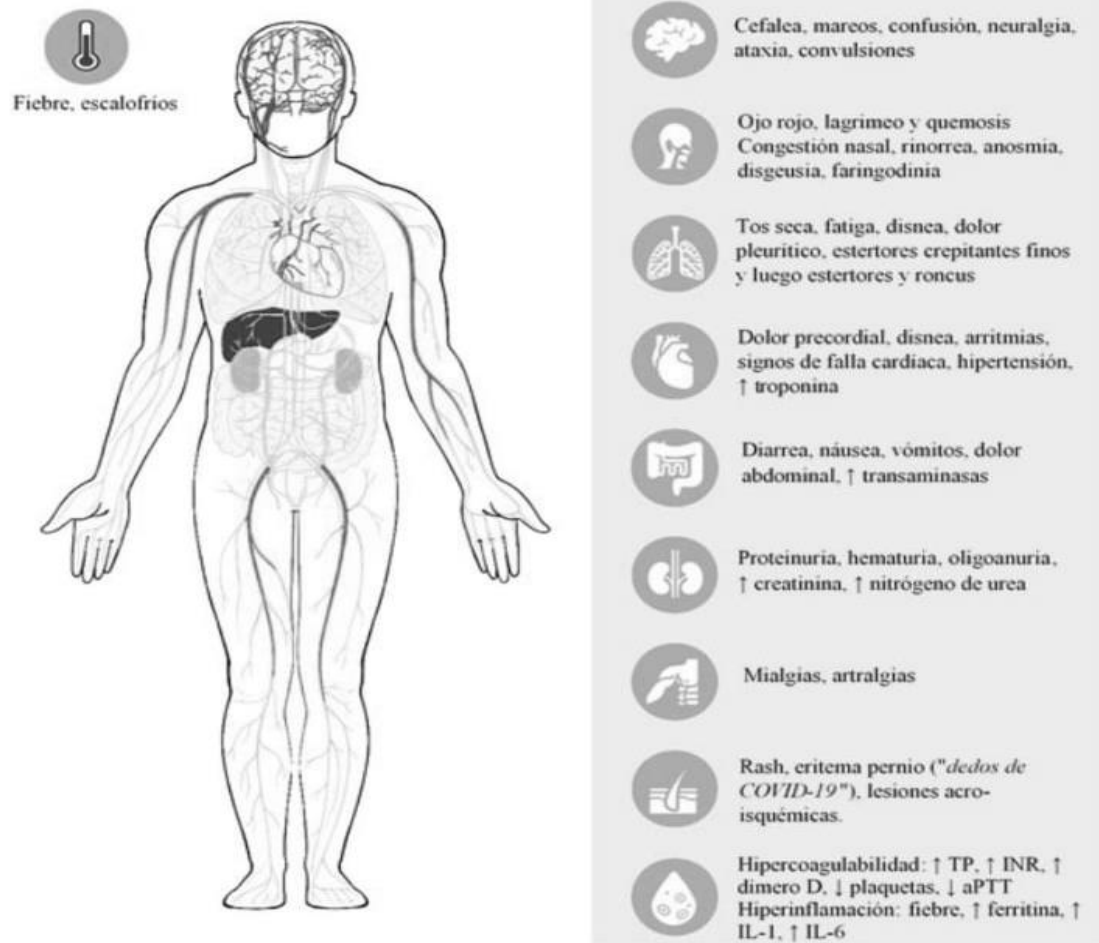
Fuente: Kierszenbaum M, Gutiérrez M, Musetti A, et al. 2021

Figura 17. Presentación clínica y complicaciones por COVID-19.



Fuente: Briones H, Melgar M, Sandoval N, Pezzarossi H. 2020

Figura 18. Manifestaciones clínicas y paraclínicas por COVID-19.



Fuente: Briones H, Melgar M, Sandoval N, Pezzarossi H. 2020.

Complicaciones de la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19)

Complications of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)

Nancy Gabriela Gómez Ramírez

Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de San Marcos, USAC

nancygomez1996.ng@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0007-9836-3043>

RESUMEN

Se realiza este artículo con el fin de dar a conocer las principales complicaciones por COVID-19. Un virus que ha traído consigo múltiples repercusiones en la salud de la población y que se convirtió en pandemia para el año 2019. Se realizó una búsqueda en literaturas de bases de datos como Pubmed, Scielo, Estudios de casos, Elsevier, OMS, MSPAS, en el idioma español e inglés, que son publicaciones comprendidas entre los años 2019 a la actualidad. Teniendo como resultado las principales complicaciones pulmonares y extrapulmonares por infección por COVID-19. Cabe destacar que existe una predisposición a presentar dichas complicaciones en pacientes con factores de riesgo y que cursan con la enfermedad hasta progresar a un estado crítico. Es por esto que es necesario comprender las repercusiones en salud que podrían llevar a un paciente tras la infección por COVID-19, su diagnóstico con pruebas confiables, las decisiones tomar para su manejo en el ámbito tanto hospitalario como ambulatorio, para así mejorar la atención de los casos severos.

Palabras clave: COVID-19; complicaciones respiratorias; signos; síntomas; lesión cardíaca; lesión renal; factores de riesgo.

ABSTRACT

This article is written in order to publicize the main complications due to COVID-19. A virus that has brought with it multiple repercussions on the health of the population and that became a pandemic in 2019. A search was carried out in literature from databases such as Pubmed, Scielo, Case Studies, Elsevier, WHO, MSPAS, in Spanish and English, which are publications from 2019 to the present. Resulting in the main pulmonary and extrapulmonary complications due to COVID-19 infection. It should be noted that there is a predisposition to present these complications in patients with risk factors and who develop the disease until it progresses to a critical state. This is why it is necessary to understand the health repercussions that a patient could have after COVID-19 infection, its diagnosis with reliable tests, the decisions to make for its management in both the hospital and outpatient settings, in order to improve care. of severe cases.

Keywords: COVID-19; respiratory complications; signs; symptoms; cardiac injury; kidney injury; risk factor's.

El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés. El estudio fue financiado con recursos del autor.

Recibido: | *Aceptado:* | *Publicado:*