



I Congreso Iberoamericano

LONG COVID Y SU IMPACTO SOBRE LAS ENFERMEDADES CRÓNICAS



Lima - Perú / marzo 2023



Universidad
San Ignacio
de Loyola

I Congreso Iberoamericano

Long COVID y su impacto sobre las enfermedades crónicas

(16 - 18 de marzo de 2023)



Fondo
Editorial

CONTENIDO

Presentación	7
Prólogo	9
1. Long COVID: una nueva identidad	11
Dr. Eduardo Gotuzzo Herencia (Perú)	
2. Importancia del diagnóstico correcto	27
Dr. Rodrigo Abad Rodríguez (España)	
3. Escalas de valoración COVID persistente	39
Dra. Verónica Tíscar González (España)	
4. La alimentación antiinflamatoria en el Long COVID	46
Dra. Verónica Azcoitia Martín (España)	
5. Patología y tratamiento del Long COVID	56
Bruce Patterson (Estados Unidos)	
6. Imagen molecular PET Y COVID-19	68
Dr. Antonio Maldonado Suarez (España)	
7. COVID & manifestaciones gastrointestinales	82
Dra. Hellen Agurto Lescano (Perú)	
8. Long COVID y neuroinflamación	89
Dr. Luis Aguilar Mendoza (Perú)	
9. Lineamientos éticos en el tratamiento de enfermedades de curso indeterminado	100
Dra. María Saravia Bartra (Perú)	
10. Endotipos moleculares y Long COVID eje encéfalo hepatopulmonar	108
Dr. Francisco Mera Cordero (España)	
11. Diagnóstico diferencial	116
Dra. Carmen Navarro Muros (España)	
12. Long COVID y cáncer	124
Dr. Alfredo Aguilar Cartagena (Perú)	
13. Enfermedades endocrinas, la diabetes y el Long COVID	137
PhD. Francesc Xavier Cos Claramunt (España)	
14. Inmunidad y Long COVID	144
Dr. Alfredo Corell Almuzara (España)	

15. Inmunosenescencia, inflamatoria y Long COVID	151
Dr. Alexander Ariel Padrón González (Cuba)	
16. Importancia del abordaje de medicina funcional	158
Dr. Federico Martínez Zúñiga (Estados Unidos)	
17. Mecanismos de Long COVID	167
Dr. Patrick Hanaway (Estados Unidos)	
18. COVID y corazón	175
Dr. Josep Brugada Terradellas (España)	
19. Rehabilitación funcional mitocondrial	181
Dr. Dardo Vargas Eced (Argentina)	
20. Rehabilitación neurocognitiva en COVID persistente	186
Dr. David Asensio (España)	
21. Los ritmos circadianos	189
Dr. Carlos López Anguita (España)	
22. Estimulación transcutánea del nervio vago, una posibilidad terapéutica en diversas enfermedades	192
Dr. Antonio Pajuelo Gallego (España)	
23. Persistencia viral en la patogenia del Long COVID	196
Dr. Juan Torres Macho (España)	
24. Relación entre la microbiota, la infección por SARS-CoV-2 y el Long COVID	200
Dr. Ernesto Hernández Robledo (Cuba)	
25. Cámara hiperbárica	204
Dra. Olga Enciso Giraldo (España)	
26. Suplementos nutricionales (nutracéuticos)	208
Dr. Patrick Hanaway (Estados Unidos)	
27. Inteligencia artificial	211
PhD. Oleg Vorontsov (España)	
28. Telehealth: telemedicina y telemonitorización	216
Vicente Bayarri Moore (España)	
Biografía de ponentes	220
Galería fotográfica	234

Congreso Iberoamericano Long COVID (1° : 2023 : Lima)
I Congreso Iberoamericano Long COVID y su impacto sobre las enfermedades crónicas (16 - 18 de marzo de 2023) / Coordinadora general: Dra. Luciana de la Fuente-Carmelino -- 1a ed. -- Lima : Universidad San Ignacio de Loyola. Fondo Editorial, 2023.
243 p. : il. ; 24 cm.

ISBN: 978-612-5087-18-8

1. COVID-19 (Enfermedad)--Complicaciones. 2. COVID-19 (Enfermedad)--Tratamiento. 3. COVID-19 (Enfermedad)--Diagnóstico. 4. Enfermedades crónicas--Tratamiento. 5. Enfermedades crónicas--Diagnóstico. I. Fuente de Diez Canseco, Luciana de la

616.2414
C74

I Congreso Iberoamericano Long COVID y su impacto sobre las enfermedades crónicas

(16 - 18 de marzo de 2023)

Coordinadora general: Dra. Luciana de la Fuente-Carmelino

Primera edición digital, agosto 2023

Libro Electrónico disponible en <https://usil.edu.pe/biblioteca/repositorios>

© De esta edición

Universidad San Ignacio de Loyola

Fondo Editorial

Calle Toulon 330, La Molina

Teléfono: 3171000, anexo 3705

Director editorial: José Valdizán Ayala

Coordinadora: María Olivera Cano

Corrector de estilo: Rafael Felices Taboada

Diseño y diagramación: Roger Toledo

Hecho el Depósito Legal en la Biblioteca Nacional del Perú N° 2023-07563

Se prohíbe la reproducción total o parcial de este libro, por cualquier medio, sin permiso expreso del Fondo Editorial.

PRESENTACIÓN

Agradezco a nuestro creador y a la Universidad San Ignacio de Loyola por la oportunidad de organizar el I Congreso Iberoamericano sobre Long COVID.

Sobre este rótulo quisiera destacar el término “iberoamericano”, pues realizar este evento ha significado reunir a personas con diferentes formas de ser y pensar, de distintas nacionalidades.

El COVID nos ha llevado, en muchos casos, a replantear la medicina. Debido a este virus sobrepasamos nuestros recursos y capacidades de aprendizaje, porque presentó una patología diferente. Todos esperábamos que con el término de la dificultad respiratoria y la posterior recuperación también acababa la enfermedad, sin embargo, en muchos pacientes esto no sucedió. En muchas personas la enfermedad continuó, la condición cambió. Estos pacientes, supuestamente ya no padecían una enfermedad infecciosa, pero sentían diversas molestias que analizaremos en este encuentro.

El malestar duraba por mucho tiempo. Entonces, apareció así un escenario desconocido e incierto que nos impulsó a replantear varios conceptos. Para abordar estos nuevos temas es que la USIL ha organizado este importante congreso sobre de Long COVID.

Expreso mi gratitud hacia las autoridades de la USIL y a quienes integran el grupo CIR Long COVID de España, bajo la dirección del doctor Francisco Mera, quienes han realizado un gran esfuerzo comunicándose con nosotros comprometidamente a pesar de la diferencia horaria entre nuestros países.

Gracias también a quienes participan de nuestro congreso. Esperamos que este sea el primer paso de un largo camino para aprender y para documentar y generar conocimiento. A los médicos nos suelen mirar como si lo supiéramos todo siempre, y a veces no es así. También aprendemos en el camino. Ese es un mensaje que queremos transmitirles a nuestros estudiantes: debemos estudiar y aprender toda la vida.

Sean bienvenidos todos al I Congreso Iberoamericano sobre Long COVID.

Dr. Ricardo Losno García

Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud USIL

PRÓLOGO

La Universidad San Ignacio de Loyola se enorgullece al presentar un libro que aborda una preocupación creciente en el mundo: el COVID persistente. Esta obra surge como resultado del Primer Congreso Iberoamericano de Long COVID y su impacto sobre las enfermedades crónicas, realizado del 16 al 18 de marzo de 2023 en nuestra casa de estudios, en formato híbrido, con el propósito de informar y sensibilizar a la comunidad médica sobre la nueva epidemia que ha surgido a raíz de la pandemia de COVID-19.

El COVID persistente, también conocido como Long COVID en inglés o condición Post COVID-19, como la denomina la Organización Mundial de la Salud (OMS), es un estado en el que los pacientes experimentan síntomas variados y prolongados tras haber superado la infección inicial por el virus. Esos síntomas pueden manifestarse de diversas formas, desde fatiga y dificultad para respirar hasta problemas neurológicos, alteraciones del gusto y el olfato, depresión o ansiedad. La complejidad de los mismos dificulta su explicación y tratamiento, lo que obliga a muchos pacientes a buscar ayuda médica sin obtener un diagnóstico adecuado.

Diversos países han comenzado a reconocer esta condición como una secuela del COVID-19, cuyo impacto en la salud de las personas ha llevado a la creación de redes de investigación y de guías clínicas especializadas. En España, por ejemplo, se ha establecido la Red Española de Investigación en COVID Persistente (REiCOP), y la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia ha presentado una guía clínica para la atención de pacientes con Long COVID. Dichas iniciativas buscan aumentar el conocimiento sobre la mencionada enfermedad y mejorar la calidad de vida de quienes la padecen.

En nuestro país no contamos aún con registros apropiados para dimensionar el número de pacientes con COVID persistente, pero se estima que alrededor del 10% de los pacientes con COVID-19 pueden desarrollar esa condición. Por tal razón, es fundamental unirnos a los esfuerzos internacionales y nacionales para informar, sensibilizar y abordar de manera adecuada este problema de salud pública en nuestro país.

En ese sentido, el presente documento resume las ponencias de expertos médicos e investigadores de España, Estados Unidos, Argentina y Perú que han contribuido, con sus conocimientos y experiencias, a brindar una visión integral del COVID persistente.

Asimismo, trata aspectos clave, como las posibles causas de esta condición –incluyendo la carga de interleucinas, el daño endotelial y la importancia del microbioma intestinal en la evolución de la enfermedad–, y examina los desafíos que enfrentan los pacientes en su atención médica, la necesidad de un abordaje multidisciplinario y la trascendencia de la colaboración entre los especialistas de diversas áreas. Finalmente, muestra estudios sobre la relación entre la dieta y la inflamación, destacando la influencia de ciertos alimentos en la salud de los individuos.

El libro es una invitación a explorar y comprender mejor esta nueva enfermedad que afecta a un número significativo de personas en todo el planeta. A través de la información proporcionada en las siguientes páginas, esperamos generar conciencia sobre una epidemia emergente y promover investigaciones que conduzcan a soluciones efectivas y a una mejora en la calidad de vida de los pacientes.

Agradecemos a los destacados médicos y expertos que han participado en la jornada científica internacional, a nuestro staff de médicos y profesores de la Carrera de Medicina Humana y a la Escuela de Postgrado de la USIL, quienes han contribuido con su sapiencia en torno al tema. También extendemos nuestro agradecimiento a los lectores que, al adentrarse en estas líneas, demuestran su interés y compromiso con el conocimiento y la salud plenos.

Dra. Luciana de la Fuente-Carmelino

Presidenta Ejecutiva de la Corporación Educativa USIL

1. Long COVID: una nueva identidad

Dr. Eduardo Gotuzzo Herencia (Perú)

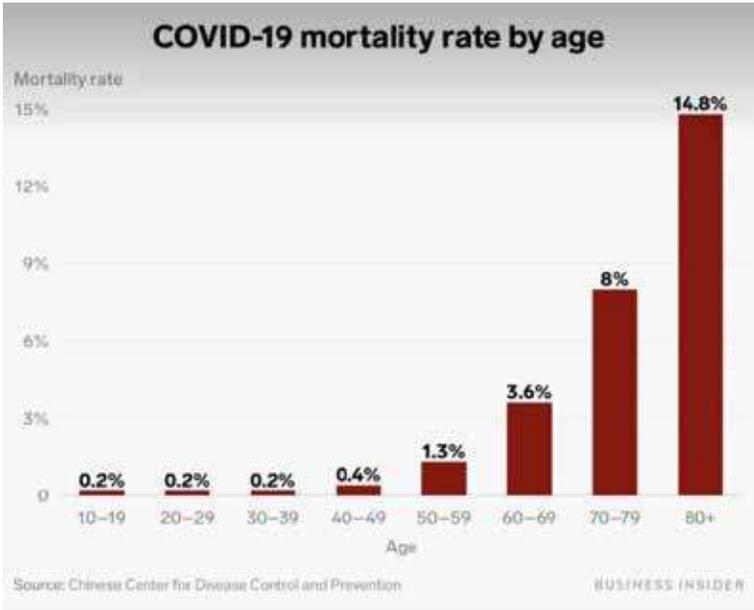
Médico internista e infectólogo en la Clínica San Felipe

La pandemia ha sido un proceso de aprendizaje que ha dejado muchas lecciones. Una de ellas es una nueva condición médica, cuyo impacto económico aún no ha sido medido.

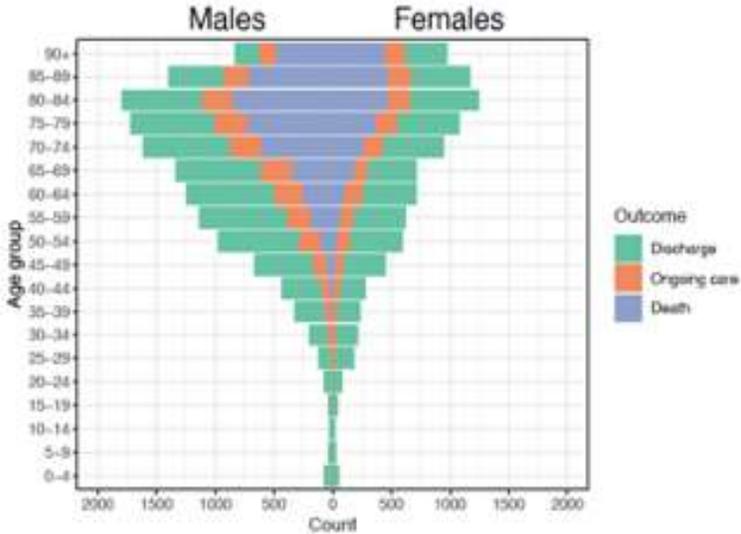
El año pasado una profesora me dijo: “doctor yo preparo mis clases, las reviso, pero no puedo concentrarme, y se trata de una clase que siempre dicto. No puedo enfocarme y también tengo dificultad para dormir”. Estos son síntomas de una nueva condición que apareció tras la llegada de la COVID-19.

Veamos primero que es la infección por COVID para comprender qué pasó luego. En diciembre de 2019 apareció una nueva enfermedad en China, un país que por segunda vez reportaba tardíamente lo que sucedía en su territorio. Antes, la Organización Mundial de la Salud había llamado la atención al gobierno chino por haber ocultado por varios meses la presencia del virus SARS-CoV-1 en el país asiático. En aquella oportunidad se produjo una epidemia que pudo ser controlada rápidamente; fue la primera vez que tuvimos exposición a esa familia del coronavirus.

Cuando la información salió a la luz, se dijo que se trataba de una enfermedad respiratoria. Debido a que ya se venía estudiando al virus en China, Taiwán y Corea, estos países contaban con estudios genómicos acerca del mismo. Es por ello que durante esta última pandemia, al cabo de dos meses, ya se tenían pruebas de diagnóstico, en tres meses la prueba PCR y en cuatro meses se iniciaron los estudios para elaborar las vacunas. Había estudios avanzados coronavirus, pero era claro que había una mortalidad importante según las edades. Es decir, se trata de una enfermedad que cada década se intensificaba y duplicaba su número de fallecidos.

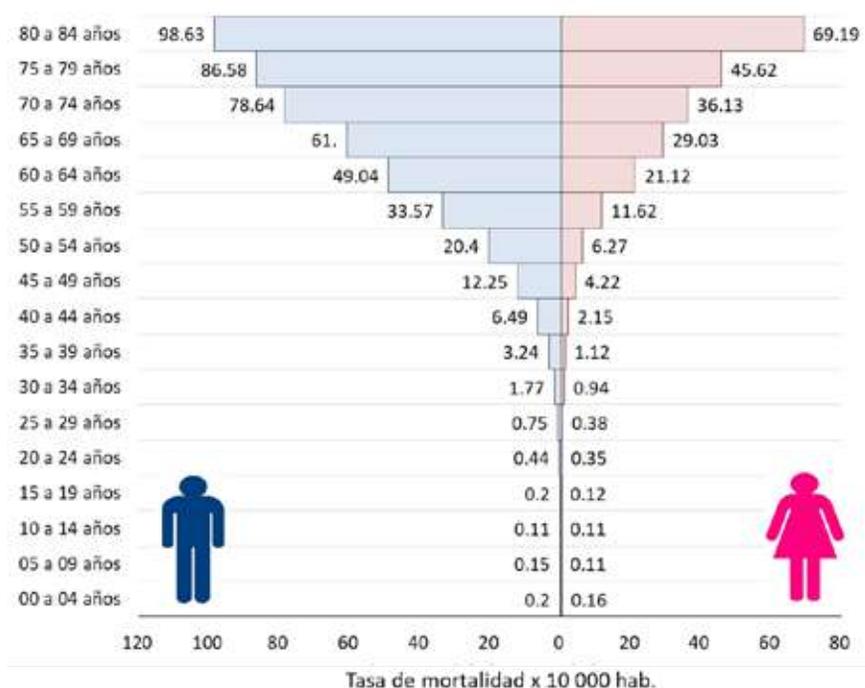


Un estudio hecho por científicos ingleses demostró dos puntos: que los hombres presentaban más cuadros clínicos y que las personas que fallecían eran mayores de edad.



Esta situación también sucedía en el Perú. La tasa de infección muchas veces era mayor en mujeres, sin embargo, el número de fallecidos era mayor en hombres. Luego aparecieron en nuestro país los casos de infección en personas menores de 60 años, un rango de afectados que ya reportaba China. Esta fue una primera consideración importante para tener en cuenta. Otro aspecto notable era que a los fallecidos en China los incineraban para evitar diseminar el virus, entonces en todos los países, sin excepción, los fallecidos también comenzaron a ser incinerados.

Pirámide poblacional según tasas de mortalidad de casos confirmados de COVID-19, Perú 2020.



Fuente: Net Lab INS y SICOVID
 Elaborado por Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades - MINSA

Se decía que las muertes eran causadas por una lesión pulmonar, muchos pensaban que la gente moría por neumonía. Los italianos, quienes tienen fama de trabajar mucho en las autopsias, descubrieron que no se moría por neumonía, sino que lo que había era una lesión de la microcirculación pulmonar, la cual era severamente dañada. Este fue un primer hallazgo y, por supuesto, se investigó.

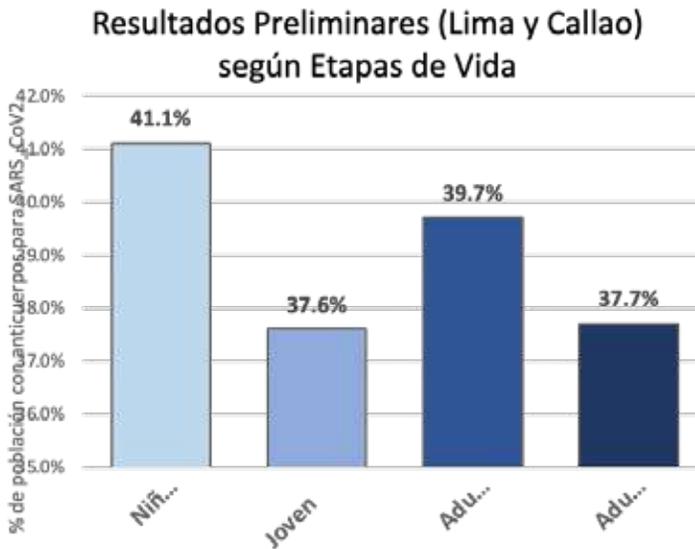
Lo que se encontró entonces fue una tormenta de interleucinas, y es por lo que los médicos comenzamos a prescribir anticoagulantes a los pacientes para reducir la mortalidad.

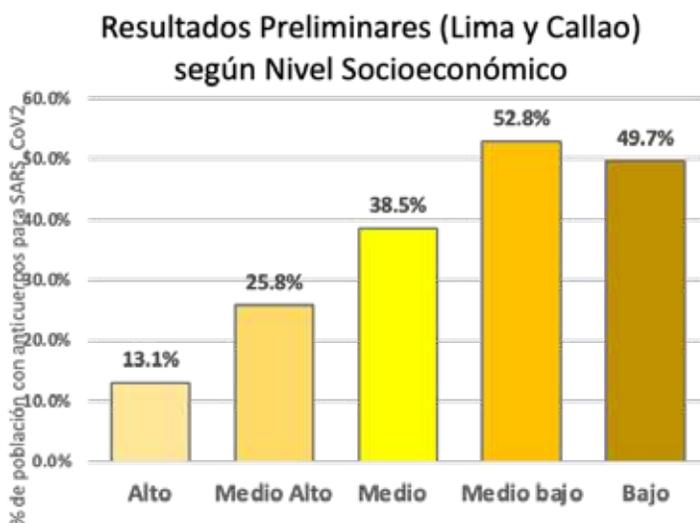
Entonces, las primeras medicinas que se usaron para tratar a los pacientes con COVID fueron los anticoagulantes, a fin de disminuir el daño que inicialmente estaba en el pulmón, sin embargo, después se reconocería el daño en otros lugares.

Luego se emplearon los fármacos antiinflamatorios. Se usaron corticoides como segunda droga, y después todos aquellos elementos disponibles para controlar el incremento de interleucinas que, por supuesto, era diferente en cada paciente.

Los pacientes graves tenían niveles muy elevados de interleucinas y quienes presentaban formas leves de la enfermedad o eran asintomáticos, no tenían esa condición.

Estudio Nacional de Seroprevalencia (Porcentaje de población que se ha infectado con el SARS-CoV-2)





Sorprendentemente, en el primer año de la pandemia, con la primera ola, el Perú comenzaba a mostrar una inusitada alta tasa de infección. Por ejemplo, cuando se registraron los casos en Lima y el Callao, resultó que el 40% de peruanos ya estaba infectado en diciembre de 2020. Muchos de ellos no presentaban molestias, pero la serología indicaba la infección. Otro detalle verificado fue la diferencia de casos de infección según el nivel socioeconómico. La infección era mucho mayor en lugares tugurizados, cerrados, pequeños.

Otro indicador que se replicó en el Perú fue que la mortalidad afectó a las personas mayores de 60 años, sin embargo, también hubo un incremento importante en la mortalidad en personas entre 40 y 60 años. Nos preguntamos por qué se daban estas cifras y vimos que varios factores aumentaban la respuesta inflamatoria: las enfermedades autoinmunes, la diabetes, la obesidad, entre otras condiciones.

Cuando entramos en la tercera ola, que ya se veía alterada por la vacunación, los contagios fueron más elevados, sin embargo, disminuyó considerablemente el índice de mortalidad, a excepción del grupo poblacional mayor de 80 años, que a pesar de la vacunación, presentaba una importante cifra de fallecidos.

Esto también sucedía con s personas que presentaban comorbilidad. Así continuaron las investigaciones y hoy se sabe que siempre se trató de un daño endotelial importante.

Cuando aparecieron las vacunas surgió una gran discusión al respecto. Desde los movimientos antivacunas se señalaba que las vacunas eran experimentales y que no había suficiente información para usarlas con seguridad. Se decía que aun estando vacunados nos podíamos contagiar de COVID, algo que es cierto. Existen muchas vacunas para prevenir enfermedades y aun así se puede contraer una infección. Son muy pocas las vacunas que son 100% efectivas, como la de la poliomielitis, la de la hepatitis viral tipo B, entre otras.

Lo que es importante acotar es que el diseño de las vacunas contra la COVID-19 buscaba reducir la hospitalización y la mortalidad, que era el impacto notable de la enfermedad, y así lo comprendieron todos los países.

Los sistemas de salud estaban quebrados, los hospitales solo atendían casos de COVID y no había suficientes equipos, médicos, terapistas, etc. Hubo un enorme impacto. Lo que en aquel momento no se sabía era si se reduciría la transmisión, hoy en día sabemos que sí. Antes, al contraer el COVID los enfermos debían ser aislados por 14 días porque podían contagiar a otras personas. Cuando aparecieron las nuevas cepas y ya se estaba vacunado, los enfermos ya no tenían el virus, o presentaban fragmentos de este en los análisis, tan solo al quinto día. Esto es importante porque con las vacunas se reducía la transmisión.

Para una sola enfermedad teníamos varios tipos de vacunas, con diversos requisitos para su refrigeración y con variados tiempos de aplicación de la segunda dosis. Así habían sido estudiadas y aprobadas los ensayos clínicos, algo que también generaba confusión.

Cuantas vidas de => 60 años se salvaron en octubre 2021 debido a las vacunas contra COVID-19		
	No vacunados	Vacunados
Población	606,163	3,533,788
Fallecidos	293	303
Tasa mortalidad por 100,000 hab.	48.34	8.57
¿Cuántas personas hubieran fallecido en octubre si NINGUNA se hubiera vacunado?		1,707
¿Cuántas personas se SALVARON por haberse vacunado?		1,405

Según la tabla anterior, el número de vacunados claramente protegía la mortalidad. Así, solo en el mes de octubre, 1700 peruanos no murieron por estar vacunados.

Durante gran parte de la pandemia nos concentramos en reducir la mortalidad, sin embargo, tempranamente desde China se informó que empezaron a aparecer casos de fibrosis pulmonar post-COVID. Fue la primera vez que se habló acerca del potencial daño post-COVID.

También se discutió mucho acerca de la aplicación de las vacunas contra el COVID en gestantes. Israel fue el primer país que, sin tener ningún ensayo clínico, decidió vacunar a este grupo poblacional. Es importante recordar esto porque en el Perú teníamos la cifra más alta de muerte de mujeres gestantes jóvenes por COVID. Cuando se decidió aplicar las vacunas, solo cinco países en el mundo vacunaban a gestantes, Perú fue el quinto en sumarse a la iniciativa. Con aquella decisión el número de mujeres gestantes fallecidas por la enfermedad se redujo notablemente. En tan solo cuatro meses la mortalidad de gestantes por COVID fue de cero.

De otro lado, cuando se comenzó la vacunación en niños, se redujeron los casos de infección, hospitalización y de fallecidos. Este es un factor adicional cuando se discute sobre las vacunas que demuestra la enorme importancia de su utilización.

El virus y sus variantes

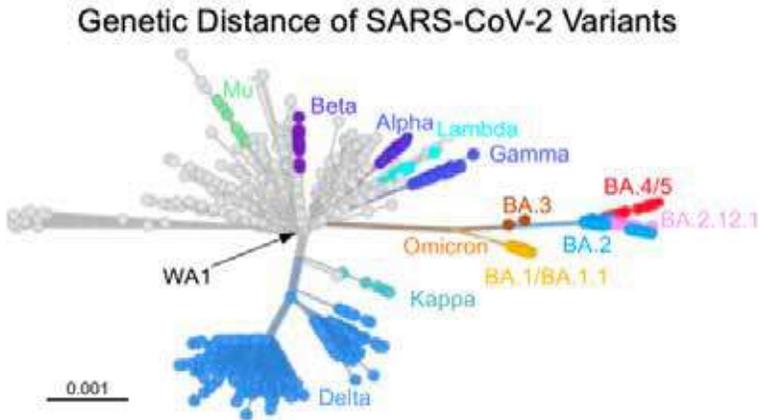
Conforme pasaba el tiempo, aparecieron las primeras variantes del virus. Estas constituyen un fenómeno normal. Cualquier virus muta en una variante una vez al mes, o una vez cada tres meses. Hay microorganismos que son estables por años, como la bacteria de la tuberculosis, que por siglos ha sido la misma. Pero resulta que cuando se aplican medicinas, comienzan a aparecer las resistencias.

Por este motivo, en el caso del COVID el número de variantes es notable. La mayoría de variantes desaparecen, pues se agotan porque no son virus originales, sin embargo, algunas de ellas se volvieron agresivas y, como consecuencia, se transmitieron más fácilmente, adquiriendo relevancia.

Por ejemplo, respecto a la vacuna de la compañía AstraZeneca, los ingleses manifestaron que esta brindaba un 92% de protección, mientras que en Sudáfrica la cifra disminuía a 62%. Lo que sucedió fue que en Sudáfrica había aparecido una nueva variante llamada Delta, que hacía que la vacuna perdiera gran parte de su eficacia.

La variante Delta llegó al Perú en la segunda ola de la pandemia. Luego apareció una nueva variante llamada Ómicron, afectó rápidamente a la población. Esta última tuvo un alto grado de transmisión que en pocas semanas infectó a la población. Esta variante escapaba de la reacción de la respuesta inmune de manera discreta y entonces los pacientes que ya antes habían sido infectados tenían una recaída, una segunda infección.

En el primer año de la pandemia, las personas que se contagiaron de COVID no se volvieron a contagiar, pero tras la aparición de las variantes, los pacientes se han podido infectar dos o tres veces en los últimos dos años y medio. Las vacunas redujeron los casos de hospitalización y muerte, pero no se redujo la actividad del virus.



En el gráfico anterior se ubica al centro el virus WA1, el virus de Wuhan, que produjo la epidemia del año 2020. Este virus es el que más problemas ha presentado con el Long COVID. La pérdida de olfato y otros síntomas surgían en aquel entonces de manera importante. En el último año esta consideración ha sido mucho menor.

El genoma del virus empezó a ser diferente al de Wuhan y terminó pasando a las variantes de Ómicron, haciendo que la última variante sea menos parecida al virus Wuhan, por lo que era necesario tener vacunas con frecuencia.

Las nuevas variantes fueron de más rápida transmisión, pero menos agresivas. Así se produjo una menor respuesta a las vacunas y por ello vemos que ahora hay vacunas como la bivalente, que ya no defiende del virus Wuhan sino de las variantes Delta y Ómicron.

El concepto sobre lo que es el Long COVID dependerá del momento en que se escribieron los diversos artículos de investigación. Por ejemplo, desde el CDC (Centers for Disease Control and Prevention) se dijo que Long COVID son todos los síntomas y secuelas que se manifiestan cuatro semanas después del inicio de la infección. Por otro lado, los ingleses insistían en que Long COVID eran los síntomas y secuelas que se producían dos meses después de la infección. Finalmente, la OMS trató de proponer un lapso de tres meses, y hasta el día de hoy muchos grupos no se ponen de acuerdo acerca de cuál es el tiempo que define la condición de post-COVID o Long COVID.

Este es un tema importante porque según estas diferencias la tasa de casos de Long COVID puede ser de 10% en algunos lugares y de hasta 25% en otros, es decir que una de cada cuatro personas puede desarrollar la dolencia. Debemos reconocer este debate conforme se van publicando las investigaciones. Recordemos que cuando se escribe un artículo de investigación y se envía a una revista científica, este tarda aproximadamente seis meses en ser publicado. Durante ese tiempo surgen nuevas investigaciones.

Las diferentes definiciones y conclusiones, así como la presencia de múltiples vacunas, hacen que haya muchos factores que intervienen en la decisión de cómo decir con precisión qué cosa es A y qué cosa es B. Sin embargo, lo que ahora sabemos es que las vacunas han reducido el Long COVID. Las infecciones por el virus de Wuhan desarrollaron muchos más síndromes post-COVID que en la actualidad, cuando no había vacunas. Hoy contamos con ellas, e incluso, la población no vacunada que se infecta con el COVID no desarrolla tantas secuelas como sucedió en la primera ola de la pandemia.

¿Por qué se produce el Long COVID?

Lo primero se observó en cuanto a esta condición fue la alta carga de interleucinas. Además, había daño endotelial.

En condiciones normales, el cuerpo humano tiene una respuesta inflamatoria. Pero en condiciones como la artritis reumatoide o el lupus se manifiesta una pérdida de control y se produce una reacción de autoinmunidad.

Algunos virus despiertan esta respuesta prolongada. Hace años los médicos discuten sobre la brucelosis (fiebre Malta), que cuando se presenta en forma crónica tiene los mismos síntomas descritos para el Long COVID: fatiga, dificultar para dormir y concentrarse, dolores articulares, entre otros.

Existe una serie de razones potenciales para que aparezcan estos síntomas, como la alteración del microbioma (causante de problemas digestivos) o el daño endotelial, que puede causar accidentes cerebrovasculares y microtromboembolias. También están las lesiones neurológicas, que no solo alteran la actividad cognitiva, sino que producen trastornos del sueño o hipotensión postural, que es común en pacientes diabéticos.

En el Long COVID también se han identificado algunos factores de riesgo. Quienes desarrollan la condición en mayor medida son las mujeres, los pacientes diabéticos, las personas que tienen Epstein-Barr, el famoso virus

que produce la mononucleosis infecciosa, entre otros. Incluso se ha dicho que algunos grupos étnicos suelen presentar un número mayor de casos de Long COVID.

Varios estudios han señalado que en pacientes vacunados que padecieron COVID, la condición persistente es mucho menor. Tan solo un solo estudio pone en duda esto, pero otros 17 demuestran que el efecto de la vacunación ha sido crucial para reducir el post COVID.

Los metanálisis de estos estudios indican que la vacunación también reduce el tiempo que se tiene el virus. La prueba PCR no sirve para hacer un seguimiento de las enfermedades infecciosas sino para diagnosticarlas. Un paciente puede seguir dando positivo en esta prueba porque solo se está registrando la presencia de un fragmento del virus, pero al realizarle el seguimiento se descubre que ya no tiene el virus activo. De allí que se establecieron las medidas de aislamiento, primero por 14 días y después por 7, y 5 días para personas vacunadas. Luego de ello podrían realizar su vida normal tras recuperarse del COVID.

El impacto del Long COVID y su daño endotelial hacen que hoy sea considerado un nuevo síndrome importante.

En los estudios controlados, los pacientes de post-COVID, especialmente los que no fueron vacunados, presentaron mayor incidencia de arritmias, embolia pulmonar, insuficiencia cardiaca, accidentes cerebrovasculares isquémicos e incluso asma. Hay personas nunca tuvieron asma y sí, algo que también sucede con otras infecciones respiratorias.

Hicimos algunos estudios durante 6 meses en 200 pacientes internados en el Hospital Nacional Cayetano Heredia. Sorprendentemente, el grupo que presentó daño desde el comienzo resultó en COVID prolongado.

Según otros estudios, la mayoría de los pacientes que adquieren la condición se recupera al año. Otras investigaciones muestran que, una vez producido el daño, este ya no progresa y se mantiene estable. En otros pacientes, lamentablemente, el cuadro clínico evoluciona, sobre en quienes presentan lesiones de fibrosis pulmonar.

En un estudio que realizamos en conjunto con el médico Rodrigo Cachay, observamos que ahora además hay algunos predictores para el Long COVID. Los niños no se exceptúan entre los casos de post-COVID. Se ha encontrado

que el 25% manifiesta problemas como la falta de concentración para estudiar de manera adecuada, otros tienen infecciones comunes y, finalmente, empiezan a presentar molestias gastrointestinales.

Cuando tratamos de entender qué es lo que pasa en el Long COVID, vemos que principalmente se trata de daño endotelial, y este puede presentarse en cualquier lugar.

Hasta ahora no es posible determinar por qué algunos pacientes se recuperan totalmente y otros empiezan a presentar estos daños. Ello se debe a que no conocemos bien cómo se produce el control de la producción de las interleucinas o de los procesos inflamatorios.

En ese sentido, a muchas personas se les receta pequeñas dosis de antiinflamatorios, o dosis bajas de corticoides, algo que los hace sentir mejor porque se reduce la inflamación. Otros médicos recetan anticoagulantes cuando los pacientes han presentado algún fenómeno. Y no los recetan por 2 o 3 semanas, sino hasta que el fenómeno pase, algo que puede tomar hasta tres meses.

Existe una serie de mediciones que se aplican a modo de pruebas prácticas, pero que no están probadas.

En Suecia, el Instituto Karolinska estudió el impacto del Long COVID en los jóvenes de la ciudad de Estocolmo. Resultó que quienes viven en barrios donde hay un alto nivel de contaminación, cuando se infectan con el virus del COVID, tienen 30% más de riesgo de desarrollar mayor daño post-COVID. Este es un aspecto importante porque en el Perú no le damos importancia a la contaminación del aire. A la gente no le interesa que constantemente tenemos contaminación debido a las fábricas y negocios informales y la falta de limpieza, entre otros. Todo ello implica que cada vez haya mayor daño pulmonar.

Consideramos que se deben seguir aplicando las vacunas, por ser estas uno de los instrumentos de prevención del Long COVID. Además, se ha mencionado que brindar terapia retroviral en las fases agudas del COVID también está ayudando a prevenir la condición persistente. Sin embargo, pero en el Perú casi no existe esa opción, dado que se trata de medicinas de alto costo y que no están aprobadas en el país.

Entonces, la medida más importante para presentar menos casos de Long COVID es vacunar a nuestra población de todas las edades. Así controlaremos eficientemente esta pandemia y mantendremos una situación estable.

En resumen, en Long COVID es una nueva condición médica.

En los centros de rehabilitación cada vez más personas acuden para resolver problemas psicológicos, los cuales aumentaron debido al encierro al que nos llevó la pandemia. El virus del COVID alteró fuertemente a la población, ocasionando pérdidas notables. Desajustes económicos que aún no hemos medido en su totalidad.

Asimismo, hay muchas personas que no pueden trabajar porque se sienten extremadamente fatigadas o no se concentran. Estas son situaciones que pasan desapercibidas pero que en realidad forman parte del daño producido por un virus cuyo mecanismo intrínseco aún no conocemos. Sabemos los efectos que produce, pero no sabemos por qué se dispara la forma persistente. Muchos virus hacen eso, pero lo hacen una manera aguda y luego desaparecen. En cambio, el virus del COVID permanece por mucho tiempo en algunas poblaciones produciendo estos daños.

Preguntas:

**¿Por qué el sexo femenino tiene más riesgo de desarrollar Long COVID?
¿Hay alguna aproximación?**

En efecto, el número de fallecidos es mayor en hombres, pero el número de infecciones es mayor en mujeres. Cuando se hicieron los estudios serológicos en el Perú, el 60% de los casos positivos correspondía al sexo femenino.

Sin embargo, por una serie de razones hormonales, en las mujeres el virus no desarrolla formas tan graves como sí sucede en los hombres. Entonces, se ven más muertes en pacientes masculinos, pero más infecciones en mujeres. Y como hemos visto, en muchos casos el post-COVID se da incluso cuando se ha tenido COVID de forma benigna. Se puede haber tenido un cuadro de infección por COVID muy tranquilo y al mes y medio se empiezan a presentar síntomas como el dolor de cabeza o las dificultades para concentrarse. Esto ocurre precisamente en las formas leves de COVID en la población femenina.

¿La ivermectina es una opción en el manejo del Long COVID?

No, no lo es. En un momento de la pandemia el Perú era el país que tenía el mayor número de fallecidos. Nuestro sistema de salud es muy pobre y se había cancelado la atención en el primer nivel. No se atendía a nadie en consultorio, entonces, las personas llegaban al hospital cuando ya su situación era grave y fallecían. La situación se manejó muy mal.

Además, los médicos insistimos en que se aplicara la ivermectina solo en pacientes con riesgo de muerte. Pedimos eso porque el asunto se estaba volviendo algo político. Algunos alcaldes salieron a las calles a repartir la medicina como una acción populista. Recuerdo haberme expresado en reiteradas oportunidades comunicando que esas iniciativas perjudicaban a la población mayor.

Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos no se mostraron a favor de la ivermectina, por lo que dejó de usarse. Personalmente, puedo decir que al revisar dichas investigaciones, hechas en grupos de 200 y 300 pacientes, la conclusión era que la mayoría de las drogas no servían para tratar la enfermedad.

Han tenido hacerse estudios en 4 mil, 6 mil pacientes para que recién se pudiera demostrar la eficacia de algunas drogas.

Lo que hacía la ivermectina era reducir la carga viral. Ahora no veo a nadie recetándola. Se están aplicando anticoagulantes profilácticos o dosis pequeñas de corticoides (10 miligramos de prednisona, por ejemplo) como medidas de tratamiento.

No existen aún buenos estudios porque las interrogantes han surgido en medio de una pandemia.

Cuando quisimos realizar un ensayo clínico sobre la ivermectina, no conseguíamos quien financiara el seguro para los potenciales pacientes participantes. No se pudo hacer nada a pesar de que teníamos la opción de probar con tres drogas.

No hay una droga de comprobada eficacia para el tratamiento contra el COVID, lo que sí existe y funciona para tratarlo es la terapia retroviral.

Tengo la impresión de que, si damos tratamiento para reducir la inflamación o los fenómenos tromboembólicos, los pacientes pueden mejorar bastante.

Los ensayos clínicos con los antivirales se han hecho en pacientes en la fase final de la enfermedad, ¿no habría sido mejor realizarlos al inicio?

Por supuesto, y esa era nuestra propuesta. A un joven saludable de 20 años no le recetaremos nada, pero si hay otro joven que pesara 140 kilos y fuera hipertenso seguro sí lo haríamos porque corre riesgo de muerte. Entonces, se debe seleccionar a los grupos que presentan mayor riesgo de mortalidad, como las personas mayores.

Sorprendentemente, los ensayos clínicos excluían a las personas mayores de 60 años. Se hacían con pacientes hospitalizados, que era una parte de los casos, pero lo más urgente era tratar la enfermedad en el grupo de pacientes mayores y en aquellos que presentaban comorbilidades.

Con los ensayos se buscaba la aprobación de las drogas para que entrasen al mercado para su comercialización, pero no se pensaba en la salud pública ni en reducir el número de muertes. Sin embargo, esto sí sucedió con las vacunas, que estuvieron diseñadas para reducir las formas graves de la enfermedad.

¿Se podría tratar con antivirales al grupo de pacientes que desarrollan Epstein-Barr agresivo post-vacuna?

Sí, lo que sucede es que no es tan fácil hacer el cultivo del virus del COVID, se requerirían laboratorios de tipo P3.

Tendrían que buscarse métodos más simples para saber si el virus está activo, porque puede tratarse de fracciones de este. Por ejemplo, todos tenemos anticuerpos para la hepatitis A, nos hemos infectado en algún momento de la vida, pero nunca hemos desarrollado la enfermedad. Muchos pueden portar la *Mycobacterium tuberculosis* y ser PPD positivo, pero ello no induce una respuesta inmune.

Sin embargo, otros virus sí lo hacen. Por ello comenzaron a realizarse los famosos estudios de los retrovirus, que no son patógenos.

Durante años se ha tratado de saber por qué hay una respuesta autoinmune tan agresiva en enfermedades como el lupus o la artritis reumatoide. En realidad, cualquier enfermedad produce una respuesta inmune, pero luego la dolencia cede y desaparece, así sucede con el dengue, por ejemplo. Sin embargo, en las enfermedades autoinmunes la dolencia persiste sin límite. Entonces, ¿qué hay detrás?

En el caso de algunos virus, lo que queda habitualmente son fragmentos de este. Así sucede, por ejemplo, con el virus de la chikunguya. Un tercio de quienes contraen la infección por este virus se quedan con artritis. En muchos pacientes con esta enfermedad, si se hace una punción en la articulación y se hace una biopsia, se encuentra el virus del chikungunya. Sin embargo, a esas alturas el paciente ya no presenta fiebre, se curó de la enfermedad, pero los fragmentos del virus inducen un cambio autoinmune en sus articulaciones, generando reacciones que se asemejan a una artritis aguda.

Esta situación explica en parte por qué esta familia nueva los coronavirus muestran un comportamiento similar. Vamos a tener aprender muchas cosas y esto es importante porque da paso a la investigación.

2. La importancia del diagnóstico correcto del COVID persistente

Dr. Rodrigo Abad Rodríguez (España)
Médico de familia, Centro de Salud Pola de Siero

La primera noticia que recibí sobre el Long COVID, post-COVID o COVID persistente, como lo llama también la Organización Mundial de la Salud (OMS), fue a través de Twitter en mayo de 2020. Se trataba de un *tweet* de la doctora italiana Elisa Perego, quien se encontraba en Gran Bretaña, donde padeció el COVID-19 y luego empezó a notar unos síntomas posteriores a los cuales denominó Long COVID.

Un año y poco después la OMS estableció un consenso de definición para el caso o condición post-COVID, a la cual definió como aquella que tiene lugar en una persona con historia de infección por el SARS-CoV-2, probable o confirmada, que se dé a partir de 3 meses del desde el comienzo de la COVID-19 sintomática y síntomas que tuvieran una duración de, al menos, 2 meses. Asimismo, la condición no podría ser explicada por un diagnóstico alternativo y podría presentarse tras la recuperación de un episodio agudo o persistir tras la enfermedad inicial. También se consideraban los casos de los pacientes que pasaban por un COVID prácticamente asintomático y que, al cabo de unos meses, empezaban a tener problemas.

Entre julio y agosto del año 2020 vimos que la prevalencia del Long COVID era alta. Podíamos hablar del 20% o un porcentaje superior. Actualmente, podemos considerarla presente en alrededor de un 10%, o menos, de los individuos que han sido infectados por el virus SARS-CoV-2.

En cuanto a la etiología del COVID persistente se desconoce por qué algunos individuos se recuperan completamente de COVID-19 y otros siguen padeciendo síntomas.

Todavía existe mucha incertidumbre. Muchos científicos estudian estas patologías, pero no hay quien lo sepa todo. Se saben varias cosas, pero hay mucha irresolución.

El Long COVID es una enfermedad multisistémica que se desarrolla independientemente de la gravedad de la enfermedad inicial. Hay personas

que prácticamente pasan la COVID-19 de forma asintomática y al cabo de unos meses empiezan a presentar síntomas graves. El espectro clínico del COVID persistente comprende una amplia gama de síntomas.

Es probable que el daño orgánico de la fase aguda de la infección explique algunos síntomas, pero también se han propuesto mecanismos inflamatorios de duración específica, que pueden durar meses o incluso años.

Los estudios existentes que involucran a pacientes con COVID persistente son muy heterogéneos.

Patologías asociadas

Cuando aparece una patología como el Long COVID, lo primero que hay que hacer es aproximarnos a sus patologías próximas. Estas enfermedades aparecen generalmente tras una infección viral, aunque alguna puede surgir a partir de alguna enfermedad bacteriana, pero la causa no se conoce con exactitud.

Estas son la encefalomiелitis miálgica o el síndrome de fatiga crónica (EM/SFC), que es un síndrome de cansancio súbito. Otra es la fibromialgia, una condición en la que hay afectación muscular.

El síndrome de fatiga crónica se describe con unos criterios necesarios desde la Academia Nacional de Medicina de Estados Unidos, a partir del año 2015. Los mencionamos a continuación:

- Deterioro de la capacidad para mantener la actividad previa a la enfermedad durante más de seis meses.
- Fatiga profunda que no se alivia con el descanso.
- Malestar o empeoramiento tras el esfuerzo físico.
- Sueño no reparador y trastornos del sueño.
- Presencia de estos síntomas durante más de seis meses y que su gravedad sea moderada o grave durante al menos el 50% del tiempo.

El síndrome de fatiga crónica además debe presentar uno de los dos siguientes criterios adicionales:

- Afectación cognitiva (alteración de las funciones ejecutivas o del pensamiento que empeora con el ejercicio, el esfuerzo, el estrés o la presión).
- Intolerancia ortostática (los síntomas empeoran en bipedestación y mejoran al tumbarse o al elevar las extremidades inferiores).

Diagnóstico por descarte

Actualmente no hay una prueba diagnóstica disponible para el Long COVID, por lo que se aplica el diagnóstico por descarte.

Los médicos hacemos un diagnóstico en base a los antecedentes médicos completos, un examen físico, los resultados de pruebas de laboratorio y la evaluación de otras enfermedades que manifiestan fatiga.

Asimismo, a menudo hay afecciones comórbidas presentes. Estas podrían incluir trastornos depresivos o ansiosodepresivos y fibromialgia, que está muy relacionada con el Long COVID. Varios estudios señalan que entre el 35% y 40% de los pacientes con Long COVID pueden tener antecedentes de fibromialgia.

Según un algoritmo de decisión que he creado, podríamos observar, por ejemplo, que a partir de un caso de COVID-19, si aparecen secuelas o complicaciones graves, se podría optar por ingresar o derivar al paciente al lugar de atención más adecuado según la zona en la que esté. Por otro lado, si el paciente no presentara secuelas, o si estas aparecieran persistentemente después de la semana 12, podríamos intentar diagnosticar el Long COVID. Entonces, para estos pacientes sería necesario descartar otras patologías. Así llegamos a un diagnóstico por descarte.

Hay que tener en cuenta que debemos tener un manejo y un plan asistencial y pruebas complementarias.

Existen algunos criterios de inclusión como la confirmación de la infección por SARS-CoV-2, así como la presencia de síntomas que han persistido en el tiempo más allá de 12 semanas desde el inicio del primer síntoma o síntomas atribuibles a la infección aguda por el virus. También la presencia de un síntoma o síntomas persistentes que forman parte de la presentación clínica de la infección aguda por SARS-CoV-2, de los cuales se han descrito más de 200.

También hay algunos criterios de exclusión. Esto es importante porque a veces creemos que se trata de un caso de Long COVID y luego descubrimos que hay otra patología de base, incluso alguna patología oncológica. Por ello es necesario ser cuidadosos.

Estos criterios incluyen las patologías previas que han empeorado por COVID-19, la secuela de COVID-19 por lesión de órgano específica por parte del SARS-CoV-2 o un COVID-19 postviral o postinfección.

Múltiples síntomas

Tomaré el caso real de mi paciente Sara. Ella llegó a mi consultorio explicándome que por más de que habían pasado cuatro meses desde que enfermó de COVID, todavía no lograba subir los cuatro escalones de la puerta de su casa. Ella presentaba un enorme cansancio y esa molesta sensación de que el corazón se le “saldría del pecho” por las palpitaciones. Se despertaba todas las noches con una sensación de presión en el pecho y seguía con algo de fiebre muchos días de la semana. Lo que más le asustaba era ver cómo su hija de cuatro años le tocaba el cabello y se quedaba con un mechón en la mano.

Muchos médicos sabrán que esto es algo frecuente en el Long COVID porque, como hemos dicho, hay descritos más de 200 síntomas de la dolencia.

Los síntomas generales más frecuentes son cansancio o fatiga que interfiere con la vida diaria, síntomas que empeoran después de un esfuerzo mental o físico y fiebre.

También hay síntomas respiratorios y cardíacos que eran más frecuentes en las primeras olas de la pandemia, que incluían dificultad para respirar, sensación de falta de aire, tos, dolor de pecho y taquicardias o palpitaciones.

Aparecen además síntomas neurológicos como la dificultad para pensar o la llamada “niebla mental”, dolor de cabeza, insomnio, mareos en ortostatismo, sensación de parestesia (hormigueo y entumecimiento), anosmia (pérdida de olfato), ageusia (pérdida del sentido del gusto), depresión y ansiedad.

En cuanto a los síntomas digestivos, se puede presentar diarrea, epigastralgia, náuseas y vómitos; mientras que síntomas dermatológicos incluyen exantemas o sarpullido, caída de cabello y lesiones acrocianóticas. Otros síntomas son el dolor muscular o articular, la hipoacusia (pérdida de audición) y los cambios en los ciclos menstruales.

Entre los diez síntomas que generan mayor discapacidad, según la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia, figuran cansancio, malestar general, dolor de cabeza, dolores musculares, dolores articulares, falta de aire (disnea), presión en el pecho, falta de concentración, dolor torácico y pérdida del olfato.

El proceso diagnóstico

Para realizar el proceso diagnóstico en síntomas de Long COVID es necesario hacer una anamnesis adecuada con el estudio de antecedentes personales de interés, antecedentes de interés durante la infección (si hubo hospitalización, ingreso en UCI, etc.), así como registrar todos los síntomas con la cronología e intensidad adecuada.

En cuanto a la exploración física del paciente, tenemos que tomarle la temperatura, la frecuencia cardiaca (realizando un electrocardiograma) y la presión arterial. Asimismo, se debe realizar una auscultación cardiopulmonar y usar la pulxiosimetría. Si hay una sospecha de desaturación podemos aplicar, por ejemplo, el sit-to-stand test por 30 segundos. También se puede hacer una exploración de la situación funcional del paciente con Long COVID.

De otro lado, se debe realizar un estudio analítico básico y una radiografía de tórax de control. Si hay síntomas respiratorios, se debe realizar una espirometría (si persiste la disnea o la tos más allá de 12 semanas).

Según la evolución del caso, también hay que descartar y diferenciar las secuelas de otras condiciones. Entonces, debemos descartar problemas cardiológicos (infarto agudo al miocardio, pericarditis, miocarditis) que pueden ser, a la vez, secuelas del COVID o Long COVID; también patologías respiratorias como tromboembolismos pulmonares y neumonías; así como secuelas neurológicas e, incluso, accidentes cerebrovasculares.

Se deben evaluar también las comorbilidades y los determinantes sociales del paciente. Siempre hay que individualizar.

Según el síntoma, solicitaremos la analítica. Por ejemplo, si hay un predominio de fatiga, se pedirán exámenes como hemograma, proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular, perfil hepático y renal, función tiroidea, perfil nutricional, presión arterial, saturación de oxígeno y una radiografía de tórax.

Si hay cefaleas, se solicitará en la analítica un hemograma, un análisis de la velocidad de sedimentación globular, el perfil renal y tomas de presión arterial.

Si están presentes trastornos digestivos, se solicitará el perfil hepático y el perfil pancreático, además de los estudios antes mencionados.

Se debe siempre individualizar a los pacientes porque no todos los casos son iguales. Hay que estudiar las secuelas y las complicaciones, y descartar que no haya otra organicidad.

Además, se pueden utilizar unas escalas de valoración sencillas, válidas y fiables y hacer una comparación con el estado de salud previo a enfermar.

Estas escalas de valoración pueden ser escalas de calidad de vida, como los cuestionarios SF-36, Euro QoL-5D y QLQ-C30.

También hay escalas de medición de dolor, como el cuestionario de Dolor McGrill y el brief Pain Inventory; escalas de disnea como la escala Modified Medical Research Council (mMRC), la escala de la New York Heart Association NYHA y la escala de Borg. En cuanto a las escalas de fatiga, tenemos la Escala Modificada del Impacto de Fatiga (MFIS), mientras que las escalas de ejercicio físico incluyen el Cuestionario Internacional de Actividad Física (Escala IPAQ) y la Escala Global de la Actividad Física (GPAQ).

También hay escalas de sueño, como el Cuestionario de Oviedo Calidad de Sueño (COS), el Índice de Calidad del sueño de Pittsburg (PSQI) y el índice de Gravedad del Insomnio (ISI).

Tenemos, además, escalas de valor en torno a trastornos emocionales como la Escala de Valoración del Estado de Ánimo (EVEA), la Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HAD), y la escala de Ansiedad y Depresión de Goldberg (EADG).

Finalmente están las escalas de valoración de las alteraciones cognitivas, tres de las más utilizadas son la Escala de Evaluación Cognitiva de Montreal (MoCA), la Escala Trail Making Test (TMT) y la modificación del cuestionario de fallos de memoria en la vida cotidiana (MEF-30).

Hasta aquí hemos visto lo que aparece en una consulta habitual o de atención primaria. Sin embargo, son dos las posibilidades diagnósticas. Una es la que hemos visto hasta ahora y la otra es la que vendrá en el futuro.

Muchas de estas formas nuevas de diagnóstico ya se aplican en el presente, pero sus costos son muy altos. Por ejemplo, tenemos a las microfotografías, en donde, por ejemplo, se puede apreciar claramente al coronavirus emergiendo de una célula apoptótica (que está “muriéndose”). Esta tecnología también permite apreciar, por ejemplo, el material genético viral incrustado en diferentes tejidos humanos muchos meses después de la infección inicial por

COVID-19, como en tejidos de la tiroides, el esófago, el bazo, el apéndice, las glándulas suprarrenales, los ovarios, el revestimiento uterino, los testículos, entre otros. Hay incluso imágenes que muestran restos de coronavirus varios meses después del inicio del COVID. Y aún con todo ello hay quienes dudan de la existencia del Long COVID.

Microbioma intestinal

El microbioma intestinal es cada vez más estudiado porque está relacionado con la gravedad de la enfermedad en pacientes con Long COVID. En un estudio, varios comensales intestinales con potencial inmunomodulador como *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* y bifidobacteria, estuvieron subrepresentados en un grupo de pacientes y permanecieron bajos en las muestras recolectadas hasta 30 días después de la resolución de la enfermedad.

Estas alteraciones en la microbiota condicionan cambios en la gravedad del Long COVID y llevan a una serie de alteraciones proinflamatorias a diferentes niveles orgánicos, con concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias y marcadores sanguíneos como proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa, aspartato aminotransferasa y gamma-glutamil transferasa.

Las asociaciones entre la composición de la microbiota intestinal, los niveles de citoquinas y los marcadores inflamatorios en pacientes con COVID-19 sugieren que el microbioma intestinal está involucrado en la magnitud de la gravedad de la enfermedad, posiblemente a través de la modulación de las respuestas inmunitarias del huésped.

En el Long COVID parece haber una disminución de bacterias productoras de butirato (un ácido graso que interviene en la regulación del metabolismo y el sistema inmunitario). Esto también ocurre en el Síndrome de Fatiga Crónica.

Además, la disbiosis de la microbiota intestinal después de la resolución de la enfermedad podría contribuir a los síntomas persistentes, lo que destaca la necesidad de comprender cómo los microorganismos intestinales están involucrados en la inflamación y en la COVID-19.

El Long COVID produce problemas circulatorios con inflamación endotelial y neuropatía de fibras (vasos) pequeñas. Científicos sudafricanos descubrieron hipercoagulación microvascular que condiciona un aporte disminuido de oxígeno capilar. Estos coágulos y microcoágulos que aparecen a diferentes

niveles además producen un daño mitocondrial, y de ahí el poco aporte de oxígeno, lo que puede ser la causa de los casos de fatiga o adinamia (debilidad muscular).

El riesgo de tromboembolismo venoso y arterial es del 1% en pacientes con COVID-19, y del 4% en aquellos que son hospitalizados.

Asimismo, estudios recientes informan sobre el incremento de la mortalidad cardiovascular en personas entre 25 y 54 años, que se inició justamente con la pandemia en marzo de 2020.

Curiosamente, en todo el periodo pandémico ha fallecido mucha más gente por patologías cardiovasculares.

Otros informes señalan que, tras la aparición del COVID, el riesgo de infarto al miocardio se multiplicó por 1,7 y el de accidente cerebrovascular por 1,6. Es decir que la afectación vascular es evidente.

Detección de una respuesta inflamatoria prolongada tras una infección por SARS-CoV-2

Después de la infección viral se observa una respuesta inflamatoria remanente que persiste en los pacientes, y es la que ocasiona todas las secuelas mencionadas anteriormente.

Existen exámenes como la exploración HiP-CT (tomografía de contraste de fase jerárquica que da imágenes a nivel celular), una tecnología de imagen revolucionaria y muy costosa que puede, por ejemplo, revelar claramente los vasos distorsionados al interior de un pulmón. Diferentes colores permiten identificar los vasos sanguíneos afectados con trombos y aquellos que no tienen daños.

También hay otras técnicas de imágenes como la resonancia magnética polarizada con xenón (^{129}Xe), que revela daños a largo plazo en los pulmones después de la infección por SARS-CoV-2.

La resonancia magnética ^{129}Xe está logrando identificar las partes del pulmón donde la fisiología del consumo de oxígeno se ve afectada debido a los efectos prolongados de COVID-19 en los pulmones. Si se hiciera una radiografía no sería posible observar estas lesiones con tal nivel de claridad. Estos avances de seguro también aportarán al estudio de la disfunción mitocondrial.

Algunas lesiones histológicas claras que aparecen en los casos de Long COVID son los cambios mitocondriales, la inflamación endotelial, la bacteriosis, la afectación de los capilares, entre otros.

El uso de tecnología como una herramienta más en la consulta es el futuro. Con ella mejora la relación entre el médico y el paciente y existe la posibilidad de brindar un *feedback* continuo. Estamos ya en el futuro y esperamos que muy pronto aparezcan nuevas pruebas diagnósticas.

Cada vez vamos más hacia la tecnología, se aplicarán nuevas fuentes tecnológicas con inteligencia artificial y el Big Data. Sin embargo, no hay que perder de vista lo difícil que es en medicina lograr un diagnóstico certero.

Suelo hablarles a los médicos residentes acerca de la importancia de hacer un diagnóstico correcto. La medicina es una ciencia y un arte, pero tenemos que ir hacia una medicina personalizada y de precisión.

Asimismo, se requieren más estudios de investigación con aplicación de genómica, metabolómica, proteómica y microbioma para conocer los nuevos biomarcadores para personas con COVID persistente, los cuales de seguro saldrán a la luz en los próximos meses y años.

Aún falta diagnosticar la persistencia viral, la neuroinflamación, la hipercoagulabilidad y la autoinmunidad. Todavía hay mucho por descubrir.

Y nunca olvidemos que lo más importante es que el paciente sigue sufriendo y que nuestra obligación como médicos es mitigar su dolor y sufrimiento con el método científico.

Preguntas:

¿Cómo se debe manejar a aquellos pacientes que tienen antecedentes inmunológicos que se reagudizan durante el COVID?

En mi experiencia, debemos usar antivirales. Los pacientes también deben estar correctamente vacunados. Las vacunas, desde luego, pueden no ser inocuas, pero los efectos adversos ocurren en muy pocas ocasiones. Por ejemplo, mencionamos que en el Long COVID hay desarreglos menstruales en las mujeres en edad fértil. Sin embargo, si ponemos la situación en una balanza riesgo-beneficio, las vacunas han salvado muchas vidas.

Además de las vacunas es recomendable utilizar antivirales como la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (cuyo nombre comercial es Paxlovid). Estos salvan vidas y disminuyen los ingresos hospitalarios.

Entonces, en una persona con una inmunodeficiencia yo no lo dudaría. Optaría por el uso de las vacunas y los antivirales.

Si buscamos tener un concepto más actualizado, ¿cuánto tiempo dura la infección por COVID?

Para quienes dicen que hay que viralizar el COVID, hay que decir que este no se puede “gripalizar”. El COVID no es gripe, es una patología que es mucho peor, un virus que puede producir alta mortalidad. Aún muere mucha gente por esta enfermedad.

Como norma general, la infección aguda puede durar entre 10 a 12 días. El asunto es que hay dos picos. Primero aparece una infección viral aguda y luego una reacción inflamatoria. Esta última depende de muchas causas, entre ellas del sistema inmunológico y de la genética del paciente.

Por ejemplo, sabemos que hasta nuestros antecedentes de ADN Neandertal pueden influir en el desarrollo de la enfermedad. Para simplificar, digamos que las personas que tienen mayor herencia de la inmunodeficiencia Neandertal, pasarían de peor forma el COVID.

En resumen, hay una primera fase aguda pero luego hay una fase crónica e inflamatoria en muchos pacientes, la cual puede persistir mucho tiempo dependiendo de varios factores.

Siendo positivos, en pruebas diagnósticas, tanto de antígenos como de PCR, puedo decir que he tenido pacientes que han permanecido 40 días dando positivo para la infección.

Hemos visto que el virus puede causar daños a nivel del sistema nervioso central, es decir en el cerebro, ¿pero a nivel de columna vertebral y del sistema nervioso periférico, hay evidencias de daño?

Se presentan daños a nivel de todo nuestro cuerpo, así que es algo que puede suceder. En casos de Long COVID hay que individualizar siempre porque los antecedentes de nuestro sistema de defensa son distintos.

Debemos tener claro que este es un nuevo virus, uno al que nuestro organismo no está adaptado. Algunas personas responden muy bien, prácticamente de forma asintomática, mientras que otras lo pasan bastante peor.

Entre las pruebas para obtener un diagnóstico exacto de Long COVID hemos visto que se usan muchas formas de encuestas. Estas son instrumentos, pero tal vez no brindan los alcances de una prueba de laboratorio, por ejemplo, tienen mayor variabilidad. ¿Todas las encuestas tienen el mismo valor, especificidad y sensibilidad?

Por supuesto que no. Las escalas que presenté son muy diversas. Son escalas que tienen suficiente validez y fiabilidad.

Generalmente tienen suficiente sensibilidad y valor predictivo, pero no equivalen a una prueba diagnóstica de laboratorio. Algunas de ellas presentan una variabilidad enorme.

Las que he mencionado suelen ser sencillas y breves. La mayoría requiere que las realice el mismo paciente y tienen 4, 8, 36, y hasta más de 50 ítems.

La idea es apoyarnos en las escalas de valoración de pacientes, pero no tomarlas como pruebas diagnósticas. Con ellas podemos tratar de descartar que esté presente otra patología u organicidad. Esperamos contar pronto con una prueba de laboratorio para diagnosticar el COVID persistente.

¿Se puede diferenciar el cuadro de Long COVID del cuadro de efecto adverso por vacunas?

Sí. Los efectos adversos por vacuna se producen, generalmente, por una reacción de autoanticuerpos, es decir, una reacción inmunitaria. Y en el Long COVID, además de darse esta circunstancia de creación de autoanticuerpos, hay una mayor reacción inflamatoria.

Es cierto que a alguna vacuna se le ha atribuido que haya producido lesiones pseudo-Long COVID en algún paciente, pero no hay descripción de ello.

Tomando en cuenta las vacunas disponibles en occidente aprobadas por la OMS, tanto en América como en Europa, porque no puedo poner las manos al fuego por las vacunas asiáticas por desconocimiento, si las ponemos en una balanza riesgo-beneficio, encontraremos que el beneficio que producen es mucho mayor que los riesgos.

¿Un diagnóstico preciso podría generar un tratamiento inoportuno que dañe al paciente con Long COVID?

En mi equipo actualmente estamos brindando tratamiento sintomático. A veces aplicamos un tratamiento más específico si está presente una reacción inflamatoria. Siempre favorecemos al paciente, nunca vamos a dañarlo más de lo que ya está.

Jamás usamos a nuestros pacientes como conejillos de Indias. Siempre procedemos bajo estudios de supervisión, todo está reglado y de acuerdo con la normativa que exige la sanidad aquí en Europa, que cada vez es más estricta, algo que de seguro también sucede en América.

3. Escalas de valoración de COVID persistente

Dra. Verónica Tíscar González (España)

Presidenta de la Academia Ciencias de Enfermería de Bizkaia

Se define como COVID persistente a un complejo sintomático multiorgánico que afecta a pacientes que han padecido la infección por SARS-CoV-2 en forma aguda y que permanecen con sintomatología tras la fase aguda de la enfermedad. Estos pacientes presentan algunos síntomas fluctuantes que originan una importante repercusión física a nivel de la salud, pero también a nivel laboral, social y emocional.

Según datos publicados en diferentes estudios de cohortes, se estima que aproximadamente un 10% de los pacientes e infectados por SARS-CoV-2 desarrollarán COVID persistente.

Según el Ministerio de Sanidad de España, al 10 de febrero de este año (2023), había un total de 13 millones 748 mil 918 casos de COVID agudo, lo cual suponía más de un millón 300 mil casos de pacientes susceptibles de padecer COVID persistente en ese país.

Estos datos y la dificultad que aún existe para lograr un diagnóstico certero, así como la controversia en cuanto a la definición de la enfermedad y la ausencia de registros clínicos compartidos, nos hacen ver que estamos ante un problema de salud pública muy importante, pero también ante una situación con gran impacto social y económico que quizá aún no se ha medido en su real dimensión.

El COVID persistente presenta un escenario incierto al cual los profesionales de la salud se enfrentan a diario, teniendo que dar respuesta a las necesidades de salud de sus pacientes. Están ante un nuevo problema de salud sobre el que no existe suficiente evidencia científica, y de ahí la importancia del desarrollo de nuevas investigaciones, no solo para el diagnóstico sino para el tratamiento, seguimiento y valoración de sus pacientes.

En la mayoría de los casos el diagnóstico depende de la información que brinda el paciente sobre la sintomatología que presenta y del impacto de la enfermedad sobre su funcionalidad y calidad de vida.

En el año 2021 realizamos un estudio en el País Vasco titulado “Vivencias e impacto en la calidad de vida de personas con COVID persistente”, publicado en la revista científica Gaceta Sanitaria. El objetivo fue explorar las vivencias y experiencias de las personas con COVID persistente en dicho territorio y comprender el impacto en la salud, pero también en el ámbito social, que tuvo la enfermedad. Al mismo tiempo pretendimos detectar áreas de mejora en la asistencia sanitaria en el sistema de salud público dentro del cual trabajamos.

Abordamos esta problemática porque estábamos ante un fenómeno totalmente desconocido. Se estaba comenzando a escuchar acerca del COVID persistente en pacientes que permanecían con sintomatología. Así consideramos que la mejor forma de abordar nuestro estudio era usando la metodología cualitativa. Aplicamos entrevistas a profundidad como técnica para la recolección de datos, que nos permitía profundizar en las experiencias individuales de los pacientes y comprender e interpretar las experiencias vividas por los pacientes.

Incluimos en el estudio a pacientes mayores de edad que presentaban síntomas persistentes de COVID-19 de más de 12 semanas de duración, con diversos tipos de afectación: respiratoria, digestiva, dermatológica, cardiaca, osteoarticular, psicológica y neurológica, así como síntomas como febrícula, escalofríos o anorexia.

La selección de los participantes se realizó con un muestreo intencional en el que participaron pacientes del Colectivo COVID Persistente de Euskadi. Al momento de realizar nuestro estudio aún no se disponía de código de diagnóstico CIE-10 (estándar internacional para la generación de estadísticas, tanto de morbilidad como de mortalidad, publicado por la OMS), de allí que la única forma de reclutar y contactar a los pacientes fue a través del colectivo. Cabe recordar que el código de diagnóstico CIE-10 no estuvo disponible hasta el año 2022.

Finalizada la investigación, los resultados arrojaron que los síntomas referidos por los participantes fueron variados. El más prevalente fue la fatiga, aunque también describieron disfunción cognitiva, deterioro de la memoria, afectación del habla, trastornos del sueño, cefaleas, anosmia, dolores musculares, síntomas cardiovasculares y taquicardias. Todo ello estaba alineado a lo reportado por estudios similares realizados por otros autores.

El COVID persistente tiene un impacto demoledor sobre todos los ámbitos de la vida de los pacientes, dado que puede afectar a su funcionamiento en la vida diaria, laboral y social.

Un dato relevante que obtuvimos fue que el 75% de los pacientes realizaban deporte previamente a enfermar de COVID-19. De este grupo, tan solo el 26% volvió a la actividad física tras la infección. Asimismo, el 65% se encontraba en situación de baja laboral al momento de realizarse la investigación.

Como consecuencia de la limitación funcional los pacientes disminuyeron su actividad social. La enfermedad también afectó su productividad laboral debido necesidad de descansos o de flexibilidad de condiciones, algo que dependió directamente de las condiciones laborales y económicas.

Entre los resultados de nuestro estudio, una de las categorías que emergió se refirió específicamente a la aceptación y el impacto en la calidad de vida. Así, habiendo una importante afectación en la calidad de vida, los pacientes subrayaron la importancia de la aceptación del impacto que la enfermedad había tenido en su entorno social y laboral.

Algunos manifestaron que por la enfermedad habían disminuido o limitado sus interacciones sociales y familiares. También señalaron que la imposibilidad de llevar a cabo ciertas actividades que realizaban previamente a la infección, como el deporte, era algo que realmente afectaba su calidad de vida

Los pacientes evidenciaron la presencia de alguna afectación sistémica con una gran variedad de síntomas. Los síntomas más limitantes descritos fueron la astenia (cansancio) y la niebla mental”, que les dificultaban realizar actividades cotidianas.

Se destacó además la imposibilidad de recuperar la actividad laboral previa, teniendo en cuenta que los pacientes eran personas de edad mediana, es decir, relativamente jóvenes. Eso era algo que realmente les preocupaba. En muchos casos, la carrera profesional se había visto truncada, surgiendo el miedo ante la incertidumbre, la preocupación de poder recuperar la vida anterior y el temor sobre cuál sería la progresión de la enfermedad.

La valoración del complejo proceso sintomático del COVID persistente, entonces, va más allá de la afectación a nivel de salud. Para la valoración de la calidad de vida y el grado de afectación de esta se hace necesario disponer de

instrumentos de medida rigurosos, como escalas y cuestionarios validados, que permitan cuantificar los síntomas que afectan a los pacientes.

En un estudio titulado “Las escalas en la COVID-19 persistente”, publicado en la revista Medicina General y de Familia, de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG), se revisaron las principales áreas sintomáticas en las que se podía aplicar el uso de escalas. Se analizaron las escalas disponibles en cada área seleccionando las que pudieran ser de mayor utilidad para el abordaje y seguimiento de los síntomas más frecuentes que presentan las personas afectadas por COVID persistente en la práctica clínica diaria.

Las escalas de medición en salud son herramientas que permiten evaluar características físicas, psicológicas o sociales que en ocasiones no pueden medirse de forma objetiva. Hay que tener en cuenta que estas sirven de apoyo en la práctica clínica de los profesionales sanitarios, pero que en ningún caso van a sustituir la valoración y el juicio clínico de los profesionales.

Es necesario tener en cuenta una serie de criterios a la hora de seleccionar una escala concreta. Esta debe haber demostrado suficiente validez, fiabilidad, especificidad, sensibilidad y valor predictivo para el uso que se ha establecido.

Debe ser sencilla y breve, para que sea fácilmente utilizable por el profesional a cargo quien puede estar familiarizado con ella o ser instruido en su uso. En caso se trate de una escala de autoadministración, esta debe adaptarse al nivel sociocultural del paciente, porque es importante que pueda comprenderla.

Como hemos mencionado, existen diferentes escalas para la realización de la valoración de cada uno de los síntomas, lo cual podría dificultar la elección de la escala más adecuada por parte del profesional sanitario. Por ello, en muchos casos, es necesario utilizar múltiples escalas para lograr una valoración más completa.

La escala elegida deberá cumplir los siguientes objetivos:

- Identificar los síntomas más discapacitantes a fin de realizar un análisis de la situación basal del paciente y un seguimiento de su evolución en el tiempo.
- Evaluar la enfermedad de una manera integral.

Quienes realizaron el estudio de la SEMG decidieron agrupar la sintomatología del COVID persistente, susceptible de uso de escalas, en un total de 8 grupos:

calidad de vida, fatiga, dolor, trastornos emocionales, ejercicio físico, disnea, trastornos del sueño y alteraciones cognitivas.

Posteriormente, se revisaron y recogieron las múltiples escalas disponibles dentro de cada una de las áreas sintomatológicas elegidas. De las escalas se seleccionaron las que estuvieran validadas al español y tuvieran carácter clínico.

Además, se priorizó que las escalas se ajustaran a las características de los pacientes con COVID persistente con una visión más global de los síntomas y que fueran sencillas y breves.

Entre las escalas de valoración de calidad de vida, el cuestionario SF-36 es uno de los instrumentos más utilizados. Está compuesto por 36 ítems que evalúan los estados positivos y negativos de la salud. Cubre las siguientes escalas: función física, papel físico, dolor corporal salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental.

Adicionalmente, el cuestionario incluye un ítem de transición que pregunta sobre el cambio en el estado de salud general respecto al año anterior. Para cada dimensión, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala que tiene un recorrido que va desde el cero, que significa el peor estado de salud posible, hasta 100, que sería el mejor estado de salud posible.

Las escalas están ordenadas de forma tal que a mayor puntuación, mayor o mejor será el estado de salud que tiene el paciente.

De otro lado, el cuestionario Euro QoL-5D9 está diseñado para que los pacientes evalúen ellos mismos su estado de salud. Consta de dos apartados: el sistema descriptivo y la Escala Visual Analógica (EVA). El sistema descriptivo contiene cinco preguntas en las que se evalúan cinco dimensiones: movilidad, cuidado personal, actividades cotidianas, dolor/malestar y ansiedad/depresión. Cada pregunta tiene tres opciones de respuesta que van de 1 que sería “no tengo problemas” a 3 “tengo muchos problemas”. En esta parte del cuestionario la persona debe marcar el nivel de gravedad correspondiente a su estado de salud en cada una de las dimensiones en referencia al mismo día en el que se esté realizando el cuestionario.

En la EVA el paciente debe puntuar su estado de salud en una escala que va de 0, como el peor estado de salud imaginable, a 100, que sería el mejor estado de salud imaginable.

Como comentamos al mencionar la investigación realizada en el País Vasco, el COVID persistente tiene un importante impacto a nivel social, laboral y socioeconómico. Y aunque no se consideraron en dicho estudio, es importante incorporar escalas que valoren la productividad laboral y las actividades en esos ámbitos. Considero que es un cuestionario validado que presenta una robustez y una fiabilidad muy importante, por lo que puede constituir una herramienta útil.

Además de las escalas generales que hemos mencionado, las cuales se utilizan para otras patologías y, por supuesto, para el COVID persistente, en el último tiempo se han ido creando y validando nuevas escalas específicas para la enfermedad.

Una de ellas es la escala SBQ-LC, publicada en un artículo en marzo del año pasado por la revista *British Medical Journal*. Esta escala considera los aspectos cognitivo, emocional y funcional. Presenta un gradiente de opciones de respuesta homogéneo y más específico en cuanto a cada sintomatología. Lo que hace es abordar un perfil por áreas, algo que resulta interesante para realizar el seguimiento y ofrecer *feedback* a los pacientes respecto a su evolución a lo largo del tiempo.

La escala SBQ-LC es un instrumento modular que mide los resultados informados por pacientes. Está compuestas por 17 escalas independientes con propiedades psicométricas aceptables. Cada escala cubre un dominio de síntomas diferentes y devuelve una puntuación bruta que sumada puede transformarse en una puntuación lineal que va de 0 a 100. Las puntuaciones más altas representan una mayor carga de síntomas.

En la última versión del artículo se publica todo el desarrollo y validación de la escala, desde las primeras versiones hasta la versión final, que consta de 14 pares de ítems que presentaban indicios de dependencia local, con 17 escalas y una confiabilidad de la consistencia interna medida a través del coeficiente alfa de Cronbach de 0,56 a 0,91. Recordemos que la consistencia interna a través del alfa de Cronbach se considera aceptable cuando es superior a un 0,70, por lo tanto vemos que la escala tiene unas características psicométricas bastante aceptables y prometedoras.

De otro lado, tenemos la escala C19-YRS (COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale), que es la primera escala que fue descrita en la literatura para el seguimiento de pacientes post-COVID. Esta también demostró validez de contenido en un estudio previo de seguimiento. Tiene unas

características psicométricas aceptables, por lo que es una buena herramienta para tener en cuenta.

El objetivo de mi ponencia ha sido destacar la necesidad de brindar escalas de valoración para pacientes con Long COVID y otras patologías. Recordemos que estamos ante una enfermedad nueva y desconocida que genera una afectación multisistémica, que además afecta todas las esferas biopsicosociales de los pacientes. En los casos más limitantes, el Long COVID genera una afectación a nivel social importantísima. Se han reportado las primeras incapacidades permanentes en pacientes que han padecido la enfermedad y eso sin duda es un punto de inflexión. En este sentido, disponer de herramientas validadas que nos permitan realizar una valoración más integral y conocer la afectación real de los pacientes es útil y fundamental.

En conclusión, nos encontramos ante una entidad clínica nueva y desconocida para los profesionales. El uso de una escala integral que aborde el estado físico, emocional, funcional y social para valorar a los pacientes puede ser de una gran utilidad clínica, tanto para el diagnóstico como para la selección del tratamiento, la comunicación entre profesionales y para la valoración y seguimiento de los pacientes, permitiendo brindarles ese *feedback* sobre la progresión de su enfermedad y observar los aspectos social y económico.

Desde el grupo de expertos de la Red Española de Investigación en COVID Persistente (REICOP) trabajaremos en la creación y validación de una escala de seguimiento, pues consideramos aún existe la necesidad de que esta sea más completa y ofrezca un abordaje más integral y holístico de los pacientes.

Es necesario también que, una vez creadas y validadas las escalas de seguimiento en población adulta, estas se adapten a la población pediátrica, que también es afectada por la enfermedad y puede beneficiarse con este tipo de herramientas.

4. La alimentación antiinflamatoria en el Long COVID

Dra. Verónica Azcoitia Martín (España)
Médico en Bluc Healthcare

Durante un cuadro de Long COVID hay un estado de inflamación sistémica persistente. Para tratarlo existen diferentes herramientas terapéuticas, principalmente la alimentación y el estilo de vida.

Sabemos que la salud mental influye sobre la salud física. Las personas más satisfechas suelen tener mejores hábitos de vida, por ejemplo, fuman y beben menos, hacen ejercicio y comen mejor. Las personas más felices se enferman menos, entonces, salud es sinónimo de felicidad.

En un interesante estudio, se inoculó el virus a nivel nasal en dos grupos de personas. Uno estaba integrado por personas que tenían un alto grado de satisfacción en sus vidas, mientras que el otro lo conformaban personas que mantenían algún trastorno de ansiedad o depresión. Como resultado, se observó que el primer grupo presentaba un riesgo de infección mucho menor que el segundo.

De otro lado, todos conocemos los beneficios de la actividad física para nuestro bienestar, tales como su efecto generador de endorfinas que mejoran nuestro estado de ánimo y su efecto antiinflamatorio que ayuda a eliminar radicales libres.

En cuanto a la alimentación, es importante saber qué debemos comer para nutrir nuestro cuerpo y nuestra mente.

Alimentos inflamatorios y antiinflamatorios

Revisemos cuáles son los alimentos que producen inflamación y qué otros la reducen. Empecemos por la carne y el ácido araquidónico, un compuesto proinflamatorio que está presente en los alimentos de origen animal. Cuando estos se consumen de manera intensa se pone en marcha una cascada neuroinflamatoria, por ello, sería recomendable que pacientes con COVID persistente los eviten. Desafortunadamente, estos alimentos son de alto consumo en la dieta occidental actual. Entre las principales fuentes de ácido

araquidónico están la carne de pollo, cerdo y ternera, así como los embutidos, los huevos y, en menor medida, el pescado.

Varios estudios han demostrado el efecto positivo que tiene sobre la salud de los pacientes suprimir el ácido araquidónico de la dieta. En una investigación se reunió a un grupo de hombres y mujeres. Inicialmente estos pacientes consumían carne en su dieta al menos una vez al día. Al eliminar su consumo, en tan solo dos semanas ya habían mejorado sus parámetros relacionados a su salud física y mental.

En el otro lado del espectro están los alimentos que tienen efectos antiinflamatorios. Entre ellos se encuentran especias como la cayena, el chile, la cúrcuma, el jengibre, la pimienta, la canela, el clavo y el cardamomo; cuyo consumo es muy recomendado en pacientes con COVID persistente.

En los casos de Long COVID es frecuente también la presencia de síntomas relacionados con el estado de ánimo.

En este punto podemos resaltar el caso de la cúrcuma. En un ensayo clínico con humanos se comparó el efecto de la curcumina, un fitoquímico presente en la cúrcuma, con la floxetina, un clásico fármaco antidepresivo. Se demostró que ambas tenían un efecto similar.

Para mejorar la absorción de la cúrcuma es recomendable que, al momento de cocinar, esta se acompañe con pimienta y con alguna grasa saludable como el aceite de oliva virgen extra.

Por otro lado, la actividad de los ácidos grasos omega-3 relacionada a diversas enfermedades en donde hay una inflamación sistémica, entre ellas el Long COVID, es un tema muy estudiado.

Existen dos clases principales de ácidos grasos poliinsaturados, los omega-6 y los omega-3.

La serie omega-6 incluye al ácido araquidónico, mientras que entre los omega-3 destacan del ácido alfa-linoleico, el ácido eicosapentanoico (EPA) y el ácido docosahexanoico DHA.

Los omega-6 y los omega-3 son ácidos grasos esenciales, es decir que el cuerpo humano no puede sintetizarlos, por lo que debemos obtenerlos de la dieta.

Los omega-6 se encuentran en alimentos de origen animal como la carne y la leche, también están en los aceites vegetales refinados y en la bollería. Los omega-3, por su parte, proceden principalmente del pescado azul, las semillas de chía y de lino, las nueces y las algas.

En cuanto a sus efectos, los omega-6 producen inflamación e inmunodepresión, mientras que los omega-3 son antiinflamatorios y estimulan el sistema inmune. Podríamos pensar que solo necesitamos los omega-3, pero no es así, ambos son importantes. Por ejemplo, si tenemos una herida y sangramos necesitamos poner en marcha el mecanismo de la inflamación para que esta sane. Sin embargo, un exceso de omega-6 conduciría a un estado de inflamación crónica, como sucede en el Long COVID.

De allí que sea importante hablar sobre la proporción ideal versus la proporción real en la ingesta de este tipo de grasas. Lo ideal sería consumirlos en una proporción de 1:1, pero en la dieta occidental actual el ratio real suele ser de 16:1.

Como lo que se busca en el COVID persistente es combatir la inflamación sistémica ya existente, el enfoque debe estar en el consumo de alimentos con omega-3. Por ello se recomienda consumir pescados azules pequeños (para disminuir la presencia de tóxicos) tres o cuatro veces por semana, algas, semillas y frutos secos.

Neurotransmisores relacionados con la nutrición

Además de los alimentos que son pilares antiinflamatorios, es importante mencionar la relevancia de los neurotransmisores para la salud mental.

Empecemos con la serotonina, conocida como la molécula de la felicidad. Esta interviene en la creación de los sentimientos de satisfacción y mejora la capacidad para soportar la tensión y el estrés diario. Además, regula el estado de ánimo, el apetito, el sueño, la memoria, el metabolismo, la digestión en el tracto gastrointestinal, el crecimiento celular y la percepción del dolor.

La serotonina es importante porque junto a otros neurotransmisores, como la dopamina y noradrenalina, establece un equilibrio. También es necesaria para la formación de la melatonina.

Su producción tiene lugar en el cerebro, pero un 80% a 90% se genera en el intestino.

La serotonina se sintetiza a partir del triptófano, un aminoácido esencial. Por ello, los alimentos con alto contenido de triptófano funcionan como antidepresivos naturales. Algunos de ellos son las semillas (girasol y calabaza), los frutos secos (nueces) el plátano y la leche materna.

En los casos de COVID persistente debe favorecerse la secreción de serotonina, la cual aumenta con una alimentación basada en vegetales, la actividad física, la exposición al sol por veinte minutos al día y con ejercicios de relajación y mindfulness (atención plena).

Otro neurotransmisor es la melatonina, que es conocida como la molécula del sueño o de la oscuridad. Su ritmo de producción es cíclico y depende de la luz solar y artificial.

Algunos factores, como la edad, regulan la generación de melatonina. Así, a partir de los 35 años descienden sus niveles en el organismo. La contaminación lumínica también disminuye su producción.

En cuanto al sueño también hay que tener en cuenta el biorritmo. Este es definido por el pico máximo de producción de melatonina, que es diferente en cada individuo.

No todos tenemos el pico máximo a la misma hora. En función a la hora en que este se produce podemos diferenciar distintos biorritmos: intermedio, matutino o vespertino.

Con ello hablamos de diferentes tipos de personas. Hay gente que es más activa por la tarde y la noche, algo muy típico de los estudiantes universitarios que trasnochan y estudian hasta la madrugada porque es ahí cuando sienten más energía. Y también existen personas que no se sienten muy activos por la tarde, pero, en cambio, no tienen problemas para despertarse a las 5 de la mañana.

Entre sus funciones, la melatonina es un potente antioxidante, por tanto, combate la acción de los radicales libres. También modula el sistema inmune, ayudando a afrontar infecciones y a eliminar células mutadas. Además, apoya a regular el apetito y el sueño, e incluso regula la producción de gonadotropinas. Por todo ello es importante en pacientes con COVID persistente.

La síntesis de la melatonina ocurre al anochecer en nuestro cerebro, específicamente en la glándula pineal. Allí el triptófano se transforma en serotonina y en melatonina.

En pacientes con Long COVID la melatonina ayuda a tratar la inflamación al eliminar los radicales libres, y también ayuda a revertir las alteraciones del sueño, como el insomnio, que es común en muchos casos.

Por ello sería útil que estos pacientes consuman más alimentos ricos en 6-sulfatoximelatonina, que es el metabolito de la melatonina. Este se encuentra presente en los frutos secos (nueces y pistachos), frutos rojos (arándanos y frambuesas) y en otras frutas como el plátano, la piña y la naranja. También en el tomate, los cereales integrales (avena), el arroz y las legumbres, sobre todo en las germinadas. Sería apropiado, incluso, consumir un suplemento de melatonina. La dosis usual es de 1 a 2 miligramos diarios.

Otro neurotransmisor importante es la dopamina, que es el responsable de la motivación. Ayuda a las neuronas a comunicarse entre sí y se libera cuando algo placentero e inesperado nos ocurre. Sus funciones están relacionadas con la motivación, la memoria, la atención, el aprendizaje y el sueño.

Un déficit de dopamina puede producirse cuando se padece estrés crónico, obesidad o si se abusa del consumo de alimentos ultraprocesados. Cuando ello sucede puede aumentar el riesgo de patologías neuropsiquiátricas y del estado de ánimo, generándose apatía y desmotivación.

La producción de dopamina se da a partir de los aminoácidos tirosina y fenilalanina. Para su absorción, es importante la presencia de vitamina B6, ácido fólico y cobre.

Entre los alimentos ricos en tirosina se encuentran frutas como el plátano, la manzana, la sandía y la palta. También los vegetales de hoja verde, el pepino, la remolacha, los frutos secos, las legumbres, la cúrcuma, el chocolate negro, la avena, las semillas (sésamo, cáñamo y calabaza), así como la carne de aves de corral y el pescado.

En cuanto a la fenilalanina, esta se encuentra en productos de origen animal (carne, pescado y huevo), frutos secos, espárragos, acelgas, camote y levadura de cerveza.

Finalmente, otro neurotransmisor es la noradrenalina, que regula el estrés. Esta se genera en estados de estrés, a partir del aminoácido tirosina, para adaptar al cuerpo ante una amenaza, por lo tanto, es necesaria. Sin embargo, en una

situación de estrés crónico, como sucede en el COVID persistente, se produce de manera constante tanto adrenalina como noradrenalina. Ello sobrecarga el trabajo de las glándulas suprarrenales, lo que las agota y genera una depresión secundaria.

Un nivel bajo de noradrenalina hace que nos sintamos fatigados, malhumorados, desmotivados e, incluso, deprimidos. Estos estados son frecuentes en enfermos con COVID persistente, por ello, es recomendable consumir más alimentos ricos en tirosina para combatirlos.

Vitaminas fundamentales para pacientes con COVID persistente

La vitamina D ha sido la protagonista de los primeros estudios hechos en cuanto a suplementación para pacientes con COVID persistente.

Como sabemos, la luz solar favorece la producción de serotonina (la “molécula de la felicidad”), por ello en invierno muchas personas padecen el trastorno afectivo estacional, llamado también depresión del invierno. Este genera aumento de apetito, ganancia de peso, aislamiento social, apatía, somnolencia, desesperanza y tristeza.

La vitamina D es la clave de la relación entre el sol y el estado de ánimo. Cuando nos exponemos a la luz solar, sobre todo a los rayos ultravioleta, sintetizamos vitamina D. Esta es crucial para producir serotonina y dopamina, los neurotransmisores que nos ayudan a ser felices.

También reduce la inflamación y es fundamental para la regulación del sistema inmune. Es clave, entonces, que pacientes con Long COVID tengan niveles elevados de esta vitamina.

Varios estudios coinciden en señalar que la evolución clínica de un paciente con infección activa por COVID es muy diferente dependiendo si los niveles de vitamina D son altos o bajos, siendo mucho más leve el cuadro clínico en pacientes que la tienen elevada.

También sabemos que la vitamina D es necesaria para la formación del hueso y para la contracción muscular.

Si revisamos las causas más comunes de déficit de vitamina D podríamos pensar en quienes viven en lugares poco soleados, como los países nórdicos, pero es llamativo saber que, por ejemplo, el 84% de jóvenes españoles presenta una hipovitaminosis por no recibir suficientes rayos solares ultravioleta. Y

ello se debe a su estilo de vida. Se puede vivir en un país soleado, pero si no se permanece al aire libre, no se recibirá la suficiente luz solar, aunque esté disponible. Este déficit también se presenta por el bajo consumo de alimentos ricos en vitamina D, como el pescado azul, el aceite de pescado, los huevos, el queso, las setas y la palta.

El sobrepeso y la obesidad también son causas de déficit porque la grasa bloquea la absorción de la vitamina D. Asimismo, con la edad el cuerpo pierde gradualmente la capacidad de sintetizar esta vitamina, pero, paradójicamente, a más edad también aumenta la necesidad de obtener mayor cantidad de este micronutriente.

La piel oscura también puede ser causa de un bajo nivel de esta vitamina en el organismo porque la melanina, el pigmento de la piel, bloquea su absorción. Finalmente, el consumo de alcohol y de algunos fármacos —antidepresivos, anticoagulantes, antiepilépticos y corticoides— también interfieren en los niveles del micronutriente.

Los síntomas de déficit de vitamina D son fatiga, debilidad, pesimismo, desánimo, nerviosismo e insomnio. Para verificar los niveles es necesario realizar un análisis de sangre.

Al respecto, existe mucha controversia. Antes de la llegada del COVID, ya se debatía sobre cuáles deberían ser los límites de vitamina D considerados normales en los análisis médicos. En España, por ejemplo, los parámetros de normalidad se ubican en torno a 30 ng/mL, pero cada vez se dice más que deberían estar entre 40 ng/mL y 60 ng/mL. Incluso, algunos estudios indican que son recomendables niveles mayores.

Para obtener vitamina D lo más recomendable es tomar sol a diario, 10 minutos en verano y 20 minutos en invierno. También se recomienda consumir pescado azul dos a tres veces por semana, huevos y semillas (lino y chía).

Consumir suplementos de vitamina D también es otra opción. Y aquí también está presente el debate, sin embargo, se habla de una dosis recomendable de suplementación profiláctica de entre 800 y 1000 unidades diarias en adultos y 400 unidades en niños durante los meses de invierno.

En el COVID persistente también es relevante tomar en cuenta la función de las vitaminas del complejo B. Estas tienen un rol central en la regulación

del estado psicológico, sobre todo las vitaminas B6, B12 y el ácido fólico, que regulan la producción de distintos neurotransmisores, especialmente de dopamina y serotonina. El déficit de complejo B puede producirse por una ingesta insuficiente de alimentos ricos en estas vitaminas o por un problema de absorción, como puede suceder cuando hay enfermedad celíaca o enfermedad de Crohn.

Entre los alimentos ricos en ácido fólico se encuentran las legumbres, las hortalizas, las hierbas aromáticas (albahaca y perejil), las semillas de girasol, el pescado azul, las naranjas y las mandarinas.

Por otra parte, la vitamina B6 está presente en el ajo, los cereales integrales, el pescado azul, los plátanos, la palta, el mango, las coles, los espárragos, las hierbas aromáticas (albahaca, menta, eneldo y pimentón), los frutos secos y las semillas. En cuanto a la vitamina B12, que comúnmente deben suplementar quienes mantienen una dieta vegetariana, se encuentra en el pescado, la carne y los huevos.

Antioxidantes, radicales libres y microbiota

Los radicales libres se producen en la mayor parte de las células del cuerpo como subproducto del metabolismo celular. Su producción se acelera por el estrés crónico, una dieta rica en grasas saturadas y aditivos, el consumo de determinados fármacos y el exceso de luz solar o de radiación ionizante.

Para neutralizar sus efectos, el cuerpo humano cuenta con el sistema de antioxidantes endógenos (se sintetizan en la célula) y también con los antioxidantes exógenos, que provienen de la alimentación. Las mayores fuentes de antioxidantes son las frutas y las verduras, especialmente los carotenos o carotenoides, que son los responsables del color rojo, naranja o amarillo de ciertos alimentos. Dentro de ellos destaca especialmente el licopeno, presente en el tomate y la sandía.

De otro lado, cada vez se sabe más acerca de la importancia de la microbiota en el estado de salud de las personas y su relación con distintas enfermedades, especialmente con el COVID persistente.

La microbiota intestinal es el ecosistema microbiano, es decir, las bacterias que se albergan en el intestino. Normalmente, estas bacterias se encuentran en estado de eubiosis, es decir, en equilibrio. Ello implica que un 85% de las bacterias sean “buenas” y un 15% “malas”. Las bacterias buenas favorecen la

digestión y la absorción de nutrientes, y se relacionan con el sistema inmune y el sistema nervioso central, sintetizando algunos neurotransmisores, especialmente la serotonina y el GABA (ácido gamma-aminobutírico). Por ello se dice que el intestino es el segundo cerebro.

El 15% de bacterias malas, aunque sean llamadas así, son necesarias. Sin embargo, si su número aumenta se vuelven perjudiciales. Cuando son demasiadas generan problemas como la inmunodepresión, la inflamación crónica y la mala absorción intestinal.

La microbiota intestinal está determinada desde nuestro nacimiento por distintos factores como el embarazo de la madre, el tipo de parto, si la alimentación temprana fue con leche materna o no y por el consumo de fármacos, especialmente antibióticos, en la primera infancia debido a distintas patologías infecciosas.

Además de estos factores, la microbiota se puede alterar a lo largo de la vida por factores como la alimentación, la gestión del estrés, el estilo de vida y los fármacos que se consuman.

En pacientes con COVID persistente se presenta una alteración de la eubiosis del ecosistema microbiano y se produce un estado de disbiosis. Este provoca en los pacientes determinados síntomas digestivos como distensión abdominal, meteorismo y alteración del tránsito gastrointestinal. Si la disbiosis se mantiene puede conllevar a una permeabilidad intestinal, es decir, que el intestino deje de tener una permeabilidad selectiva y se tenga un “intestino colador”. Esto hace que determinados antígenos pasen del intestino al torrente sanguíneo, afectando la producción de neurotransmisores y el sistema inmune, lo que hace que se perpetúen determinados síntomas en los pacientes.

Esta situación se puede tratar realizando un estudio de la microbiota, prescribiendo los fármacos que sean necesarios y suplementos, además de ajustar la alimentación.

La alimentación puede apoyar el tratamiento que se le da a los pacientes de COVID persistente, por ejemplo, se pueden incluir en la dieta alimentos probióticos y prebióticos.

Los probióticos contienen bacterias buenas. Se encuentran en los lácteos, el yogur y el kéfir (mejor si es de leche de cabra u oveja), el té kombucha, los

encurtidos (chucrut), las aceitunas, el vinagre ecológico de manzana, el tamari, el tempe y el miso.

En cuanto a los prebióticos, son alimentos que contienen inulina, fructooligosacáridos y oligosacáridos. Entre ellos se encuentran verduras como los espárragos y las alcachofas, y frutas como el plátano, los cítricos y las uvas. También contienen prebióticos algunos superalimentos como la raíz de achicoria y las semillas de chía.

Para terminar, teniendo en cuenta todo lo expresado, el decálogo de la antiinflamación incluiría reducir el consumo de carne y aumentar el consumo de especias, pescado azul, alimentos antioxidantes, probióticos y prebióticos. Asimismo, regular el sueño, la exposición solar, controlar los hábitos tóxicos, realizar actividad física y tener un buen control de estrés.

Preguntas:

¿Cuánto tiempo deben durar las restricciones alimentarias para poder afirmar que nuestro cuerpo ha sido “reseteado” a un nuevo estado de equilibrio?

Al respecto hay mucha controversia. Cada vez es más evidente que las dietas deben ser lo menos restrictivas posible y durar el menor tiempo posible. Pero esto hay que individualizarlo porque todo depende del paciente que se está tratando, sus síntomas, la evolución del cuadro clínico, entre otros factores. Pero lo ideal es que tan pronto como el paciente mejore se eliminen las restricciones alimentarias.

5. Patología y tratamiento del Long COVID

Bruce Patterson (Estados Unidos)
CEO y fundador de IncellDx Inc.

Gracias por la invitación en esta importante conferencia.

Hablaremos sobre la patogénesis (comienzo del proceso infeccioso y los mecanismos que provocan la aparición de los síntomas de una enfermedad) y el tratamiento de condiciones inflamatorias crónicas como el Long COVID.

¿Cuál es el problema?

En los Estados Unidos y en el mundo la inflamación crónica por Long COVID es una emergencia de salud y económica. Entre 20 y 30 millones de personas en ese país padecen la enfermedad. El costo de ello para el sistema de salud norteamericano se estima entre 250 billones y un trillón de dólares, debido a las discapacidades adicionales asociadas a la nueva condición.

Enfrentamos algunos retos desde hace tres años, cuando se habló por primera vez del Long COVID y de ciertas anormalidades inmunológicas relacionadas al mismo. Esto se refiere a que los síntomas del Long COVID coinciden significativamente con los síntomas de otras dolencias como el síndrome de fatiga crónica (ME-CFS, por sus siglas en inglés), el síndrome post-Lyme, la fibromialgia y con los síntomas de post vacunación persistentes.

Esto representa un dilema para el diagnóstico que debe ser resuelto, especialmente hoy que hemos empezado a buscar pruebas clínicas para establecer potenciales terapias que traten el Long COVID. Estamos entonces ante una enorme necesidad clínica aún insatisfecha.

En el Centro de Tratamiento para COVID Crónico IncellDx contamos con 36 mil inscritos. Tenemos también pacientes con síndrome de fatiga crónica, síndrome post-Lyme, fibromialgia, síntomas de post vacunación persistentes y otras enfermedades inflamatorias crónicas.

Una de las primeras cosas que noté a partir de nuestras investigaciones sobre Long COVID fue que había un crecimiento paralelo del número de casos de síndrome de fatiga crónica ME-CFS (encefalomielitis miálgica) y de Long COVID.

En una investigación que hicimos acerca del COVID agudo, en enero de 2020, encontramos como antecedentes algunos factores muy interesantes.

Sabíamos ya que en esta condición se presentaban índices muy elevados de interleuquina-6, pero lo que no sabíamos en aquel entonces es que el nivel de células CDAT era análogamente tan bajo como el de células CD40 en pacientes con HIV. En otras palabras, el número de células CDAT presentaba dígitos de 4%, 5% u 11%, en lugar de 30%. Y esto no solo representaba un nivel numéricamente disminuido de células CDAT, sino que los pacientes se sentían exhaustos, como manifestaban marcadores como PD-L1, CTLA-4 y LAG-3.

Finalmente, lo que concluimos en esta investigación es que las células CDAT estaban produciendo menos cantidad de xxx A, los “proyectiles” con los que las células CDAT combaten las infecciones virales y el cáncer. Entonces, teníamos esta configuración durante el COVID agudo, donde los pacientes estaban inmunodeprimidos.

En febrero de 2020, uno de nuestros pacientes en New York murió de una infección por citomegalovirus. Hasta entonces habíamos visto muertes por virus persistentes en pacientes bajo tratamiento oncológico o con sida, que son los que presentan la mayor inmunodepresión.

El hecho es que hoy se manifiesta una persistencia patogénica en todo el mundo. No solo hay virus latentes de la familia del herpes (HSV, EBV, CMV, HHV6, varicela), sino que también hay infecciones virales crónicas por hepatitis C, hepatitis B y VIH, que es único en su latencia proviral.

También pensemos en los pacientes que presentan condiciones como la enfermedad de Lyme (*Borrelia*) o *Bartonella*, las cuales pueden ser tratadas pero que, de alguna forma, remergen o se reactivan.

Síntomas comunes, enfermedades diferentes

Hay diferencias entre los patógenos que generan síntomas similares al Long COVID. Los virus del herpes son diferentes entre ellos y el Lyme es distinto al SARSCoV-2. Lo importante es que todas estas condiciones conducen a los mismos síntomas: fatiga, malestar post-ejercicio, niebla mental, dolor articular y muscular, entre otros.

Recuerdo una entrevista que tuvimos cuando aparecimos con el hallazgo de todos estos síntomas comunes. Alguien le dijo al periodista que no se necesitaba un diagnóstico para el COVID persistente porque “ya se sabía”

cuáles eran los síntomas. Hoy sabemos que sus síntomas son comunes a muchas enfermedades crónicas inflamatorias, y que es absolutamente clave obtener un tratamiento específico para tratar esta condición y distinguirla de las otras dolencias señaladas.

Muchos ponen en el mismo saco la reactivación del virus de Epstein-Barr y al COVID persistente, pero son completamente distintos en su patogénesis, y aún más diferentes en cuanto al tratamiento aplicable a los pacientes.

Así generamos la primera prueba para COVID persistente. Realizamos pruebas en más de 15 mil pacientes y aprobamos el protocolo. Nos complace anunciar que hemos enviado nuestra información a la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos para su posterior aprobación.

Estamos haciendo todo lo necesario desde el punto de vista regulatorio y de validación, para utilizar este diagnóstico en forma universal.

Este análisis de diagnóstico que fue creado en nuestro laboratorio tiene su origen en nuestro trabajo sobre COVID agudo. En nuestras investigaciones observamos diferentes biomarcadores y obtuvimos gran cantidad de información que enfocamos hacia el Long COVID. Se trataba de una enfermedad tan complicada que tuvimos que estudiarla y mirarla como lo hacemos con el cáncer.

Para formular un diagnóstico para el cáncer recibimos todas las terapias aplicadas en esta enfermedad hasta que llegamos a un diagnóstico apropiado y preciso. Entonces, sabemos que el paciente va a responder al tratamiento antes de que este sea prescrito. No se dispara a ciegas esperando acertar.

Siguiendo con nuestro estudio sobre Long COVID, encontramos un número significativo de biomarcadores y observamos que, después de las pruebas de evaluación que duraban 30, 60 y 90 días, los pacientes sobrevivían y mostraban mejoría.

Desafiando nuestra imaginación, el sistema inmune se mostraba anormal pero muy diferente con respecto a lo que habíamos visto en el COVID agudo.

Entonces desarrollamos algunos algoritmos. En uno de ellos, el eje X mostraba el índice de Long Hauler (COVID persistente) y el eje Y el índice de severidad del Long COVID, ello para determinar en una forma no subjetiva el estado de un paciente cuando llega al hospital.

En el espacio comprendido entre ambos ejes se representaron con diversos colores a pacientes en estado normal, pacientes con COVID agudo, casos de síndrome de fatiga crónica, así como quienes tenían síntomas post-vacunación y de COVID prolongado. Lo interesante es que encontramos similitudes y, a la vez, diferencias.

Y aquí hay dos elementos. Primero, debemos distinguir el ME-CFS, el post-Lyme, el COVID persistente, etc. Y segundo, encontramos algunas características comunes en cuanto a la patogénesis de la enfermedad. Este punto común que hallamos fue la endotelitis o inflamación vascular.

Nuestra hipótesis, que apareció en las primeras tres investigaciones que publicamos, fue que la proteína S1 del SARS-CoV-2 persiste en subpoblaciones de monocitos de vida prolongada. Similarmente, el peptidoglucano, un componente mayor de la cubierta de la *Borrelia burgdorferi*, no solo persiste, sino que puede diseminarse por subpoblaciones de monocitos. Este es un mecanismo similar al que hemos descubierto en el Long COVID.

Este concepto es muy importante porque demuestra que estos elementos pueden estar en cualquier parte de la periferia flotando, pero son los monocitos los que los llevan a lugares específicos, como la barrera hematoencefálica, a través de los vasos sanguíneos. Esta es la base de la patogénesis del COVID persistente.

Como hemos dicho anteriormente, nosotros estamos interesados en tratar la causa del Long COVID y no centrarnos solo en tratar los diversos síntomas que surgen, debido a que hemos comprobado que muchos de estos aparecen, en parte, debido a la inflamación crónica y a la inflamación vascular que experimentan los pacientes.

En un segundo artículo acerca de la persistencia de la proteína S1 del SARS-CoV-2 en los monocitos positivos para el receptor CD16 en pacientes con COVID persistente, 15 meses después de la infección aguda, hablamos sobre remanentes y fragmentos de ARN mensajero, algo que es muy importante.

Pudimos apreciar a los monocitos que continuaban con la proteína S1, así como a los monocitos intermedios y monocitos clásicos que aún contenían esta proteína.

Esto es interesante porque los monocitos clásicos expresan en el receptor C2 más no en el CCR5.

Entonces, en nuestro estudio, estas subpoblaciones expresan al CCR5 y se movilizan a lo largo del organismo. Cabe señalar que el único rol de los monocitos no clásicos es controlar los vasos sanguíneos.

En el estudio previo también vimos estas células, las dividimos en grupos e hicimos espectrometría de masa y secuenciamiento de proteínas para demostrar cómo era su comportamiento. También hicimos la secuenciación de todo el genoma del SARS-CoV-2; había una caída en el PCR y una serie de mecanismos adicionales y cambios bioquímicos. Solo se veían pequeños fragmentos del genoma y, al dar positivo, entonces pensamos que debía haber replicación viral a ese nivel.

Señalamos en el artículo de investigación que solamente había fragmentos de ARN mensajero en estas células y que, por lejos, esto no era suficiente para determinar un genoma viral completo. También demostramos lo mismo en los tejidos de los pacientes con COVID persistente, en donde un 6% representa todo el genoma del SARS-CoV-2 y esto está representado en las muestras monocitos de ciertos tejidos.

En otras palabras, solamente hay un 5% de los genes virales. Podemos posiblemente hacer una partícula viral con este 5% de los genes.

Entonces, hemos visto diferentes componentes. Puede haber una hebra parcialmente negativa con los fragmentos. El secuenciamiento del genoma completo significa que tenemos un virus completo. Así empieza a surgir la interrogante sobre si la persistencia indica competencia para replicarse.

Hay persistencia, fuimos los primeros en encontrarla. Pero, la persistencia no significa que haya competencia para replicarse. Entonces, el hecho de utilizar antivirales en el COVID por quince meses después de la infección no tiene sentido. Hay información de secuenciación que sustenta ello y nuestros datos sugieren que ese no es el camino a seguir.

Tratamiento ajustado a las necesidades

¿Cómo atacar al Long COVID? Hemos propuesto un mecanismo que creemos está en la base de la enfermedad: la endotelitis. Lo más importante es que esta endotelitis es sistémica, no está solamente en la periferia, sino en el cerebro y en todas partes.

Vimos que es muy importante distinguir entre el ME-CFS, el COVID agudo leve a moderado, el COVID persistente, los pacientes con síntomas

post-vacuna y síntomas de COVID persistente, la enfermedad de Lyme y el COVID severo agudo. Hay varios factores que se deben tener en cuenta para hacer esta distinción. Por ejemplo, patrones para el ME-CFS son el CCL5 bajo, el TNF-a (factor de necrosis tumoral alfa) alto e interferón gamma.

Elaboramos un segundo algoritmo en donde la medida precisa de los biomarcadores inmunológicos permite clasificar cada estadio de la enfermedad y relacionar un mecanismo o comportamiento con un síntoma.

Así hemos logrado demostrar que la interleuquina 2 y el interferón gamma están involucrados en el Long COVID.

Literatura del año 2004 acerca de la aterosclerosis señala que es la inflamación de los vasos sanguíneos lo que lleva a esta condición. Esto está muy relacionado con las citoquinas de tipo 1 y 2 y el interferón gamma. También encontramos que la interleuquina 3 y la interleuquina 8 están relacionadas con la enfermedad de Lyme.

Así hemos identificado en los últimos 6 a 12 meses a por lo menos 100 pacientes que tienen la enfermedad de Lyme y no lo sabían.

Hemos formado una coalición global con el laboratorio IGeneX, uno de los cuatro laboratorios más importantes en el mundo que estudia la enfermedad de Lyme. Así, tenemos una nueva plataforma de pruebas donde se puede evaluar la infección activa por esta dolencia.

Como muchos saben, el diagnóstico de Lyme ha sido criticado debido a que hay pruebas inmunológicas que pueden reflejar si el paciente ha estado expuesto a la enfermedad Lyme en el pasado. Pero ahora contamos con una prueba que nos puede decir si estos microorganismos —*Borrelia*, *Bartonella*, etc.—, están activos al momento de la prueba. Y esto ha sido crítico en términos de cómo distinguimos y tratamos los casos que llegan y se presentan como COVID prolongado.

Podemos decir que en la actualidad hay reactivación de la enfermedad de Lyme. Esto es crítico. Muchos intentan agrupar a todas estas condiciones y tratarlas de manera similar. Sin embargo, considero que sería imposible tener un tratamiento racional y efectivo si hacemos eso.

¿Cómo determinar si un caso corresponde a COVID prolongado? Ciertamente, esto no se puede definir sobre la base de los síntomas debido a la fuerte superposición de todas las condiciones mencionadas anteriormente.

Esta idea nos orienta conforme tratamos a los pacientes a diario. Como dijimos, estamos viendo una resurgencia del Lyme y hemos podido detectarlo y manejarlo apropiadamente. Nos ha sorprendido descubrir, por ejemplo, que el 40% de la población del Reino Unido ha sido expuesta la enfermedad de Lyme. Entonces, no podemos basarnos solamente en los síntomas cuando atacamos el problema del COVID persistente.

Hemos hecho un análisis estadístico en el cual combinamos en un estudio diversas condiciones inflamatorias crónicas y obtuvimos una exactitud de 95% en detectar el COVID persistente en una población de pacientes con Lyme, ME- SFS, condición post vacuna, COVID agudo, moderado, severo, etc. Sin embargo, hay confusión en la matriz respecto a los que tienen síndrome post-vacunación y la enfermedad de Lyme. Podría descartarse uno u otro sobre la base de la historia clínica y algunas pruebas. En este caso uno de los marcadores para la detección sería el aumento regulado de la interleuquina 8, la cual raramente se ve aumentada de forma regular en el COVID prolongado.

Otro de nuestros algoritmos permite interpretar paneles de citoquinas y los patrones que se relacionan con ellas. El algoritmo puede predecir la probabilidad de tener COVID prolongado o las otras condiciones cuyos síntomas se suelen superponer.

Con ello podemos, por lo menos, empezar a agrupar apropiadamente a los pacientes según las distintas condiciones inflamatorias crónicas y aplicar terapias específicamente dirigidas.

En nuestros estudios hemos visto que los monocitos no clásicos se unen a la capa endotelial a través de una proteína llamada fractalquina. La inflamación es causada por una inmigración de las células a través de la capa endotelial, produciéndose citoquinas de tipo 1. Este comportamiento lo descubrimos en el año 2004, y es un índice que corresponde al COVID prolongado en el 2020, y esto es tranquilizador porque lo conocemos.

Varios artículos muestran este aumento de la interleuquina 2 en el Long COVID. Estudios de la Universidad de Yale han mostrado el aumento regulado de los monocitos no clásicos en esta enfermedad.

Estudios que datan del año 2005 han demostrado que los monocitos vasculares se unen a la fractalquina a través de la angiogénesis. Hay elevaciones del factor de crecimiento endotelial vascular y esto se ve en todos los pacientes de COVID prolongado.

Este proceso lleva a la vasodilatación, y hemos hablado de esto todo el tiempo.

Una de las preguntas que suelo hacer a los pacientes es si tienen sensibilidad al calor o al frío. Muchos dicen que sí y que nadie les había hecho antes esa pregunta al momento de hacer el diagnóstico. Este síntoma evidencia la vasodilatación. El paciente no puede controlar la temperatura corporal y presenta una inestabilidad entre frío y calor, es decir, evidencia una vasodilatación que no está regulada. Con ello llegan las migrañas, el tinnitus y la niebla mental. Todo ello se relaciona con la vasodilatación.

Cuando se dilatan los vasos sanguíneos se produce un descenso de la presión arterial y con ello se producen las demás alteraciones. Al final todo es causado por la inflamación de los vasos sanguíneos. Y esto no es un tema cardiaco sino un tema de la vasculatura.

Un tratamiento a la medida del Long COVID

Para comenzar a pensar en un tratamiento eficaz para el COVID prolongado, en primer lugar, debemos centrarnos en los mecanismos inmunológicos de la inflamación. Esto es clave para cambiar el esquema de tratamiento y tener mejores resultados en los pacientes.

Como otra de nuestras iniciativas elaboramos un diagrama para diferentes infecciones post virales. Esto podría aplicarse para infecciones estreptocócicas, por ejemplo.

Una vez presente la inflamación lo siguiente es preguntamos si esta es causada por un grupo específico de síntomas. Así podemos formular un tratamiento de forma dirigida con la esperanza de que dichos síntomas se alivien.

Lo más importante en cuanto a nuestras investigaciones es que hemos cerrado el círculo endotelitis-inflamación-estadía.

Cuando vemos otros estudios sobre COVID persistente, lo primero que me pregunto es si se está seguro de que se trata de esta enfermedad. ¿Se han tomado en cuenta los criterios de inclusión y exclusión? ¿Se ha encontrado algún anticuerpo o proteína inflamatoria en particular? ¿Qué síntomas causa

la condición? Si conocemos los anticuerpos y si reducimos la expresión de la proteína inflamatoria presente, los síntomas se alejarán.

Estas son las preguntas que deben hacerse. Si vemos tal o cual proteína y tal anticuerpo, entonces es COVID persistente. Pero, ¿qué causa todo ello y cómo ayudamos a los pacientes a recuperarse? Esa es la pregunta clave.

Hace algunas semanas publicamos un estudio hecho sobre 20 pacientes, para el cual usamos uno de nuestros algoritmos para Long COVID. Se les trató entre 6 y 12 semanas con Maraviroc y estatinas para buscar reducir la interleuquina 2 y la proteína CD40, las cuales estaban elevadas en la vía trombótica (vasos sanguíneos). También para ver si había una reducción significativa de CCL5, del factor de necrosis tumoral alfa, así como del VEGF,

El CCL5 es extremadamente importante debido a que este causa en los pacientes una reprogramación de los monocitos y macrófagos, alejándolos del fenotipo proinflamatorio. Entonces, ya no producen interleuquina 6 o factor de necrosis tumoral alfa.

El factor de necrosis tumoral alfa y la interleuquina 2 son los principales impulsores de la fatiga.

Asignando puntajes a los síntomas, el algoritmo permite hacer uso de un panel de pruebas no subjetivas. Así, en nuestro estudio el puntaje cardiaco de la Asociación de Nueva York mejoró en un periodo de semanas con significancia estadística. Asimismo, hubo reducción de la inflamación y de la fatiga, y mejoró el puntaje de bienestar de los pacientes, disminuyendo además la disautonomía.

De otro lado, cuando utilizamos el M3 como criterio de exclusión en un estudio clínico que está bajo revisión, nuestros primeros resultados fueron los puntajes para la fatiga y la disautonomía, las cuales se relacionan con las citoquinas.

Cada citoquina tiene un papel en síntomas específicos. El patrón que sugiere la información vascular presenta los biomarcadores CCL4 y CCL5 elevados, ambos elaborados por plaquetas activadas. También está la producción de VEGF, interleuquina 2 y el interferón gamma, todos ellos asociados con una ligazón de los monocitos no clásicos a las células endoteliales o epiteliales que ya están sufriendo inflamación.

En una tabla que tenemos siempre a la mano se representa la correlación entre los síntomas y las diferentes citoquinas. Hay puntajes relacionados con el VEGF, la disautonomía, CD41, el factor de necrosis tumoral, la interleuquina

8, disnea, GM-CSF, y la fatiga. Esta última es la más importante porque en todas estas inflamaciones crónicas los pacientes llegan con fatiga.

Cuando los pacientes llegan con fatiga y ya han tenido COVID, se suele afirmar que se trata de COVID prolongado. Pero esta ecuación no funciona.

Los pacientes llegan con fatiga, sí, y lo siguiente debe ser preguntar si han tenido COVID, entonces, podría ser que sea un caso de Long COVID. Pero también hay que saber si el paciente ha sido picado por una garrapata, o si ha tenido Epstein-Barr, herpes o alguna otra infección viral por herpes crónica y latente.

Esas son las preguntas que hacemos y realizamos las pruebas para determinar si es que caen en este espectro de enfermedades. Con la fatiga hay que ver el valor de p en el TNF- α y la interleuquina 2, que son sus principales impulsores. Y sabemos que cuando los reducimos logramos la meta de eliminar la causa de la fatiga en los pacientes, y esto es universal para todas estas condiciones crónicas inflamatorias.

Muchos dicen que nuestro estudio se ha hecho solo en 20 pacientes, sí, pero, lo importante es que ha sido el primer estudio donde evaluamos los criterios de inclusión y exclusión que vamos a utilizar en nuestro estudio randomizado y controlado que debe comenzar antes del próximo verano.

También ha sido el primer análisis en donde hemos comenzado a relacionar los puntajes de síntomas no subjetivos con biomarcadores específicos.

Entonces, si alguien dice que tiene dolor articular, ello podría deberse a la interleuquina 6 o a la interleuquina 8. O si presenta disautonomía, ello podría relacionarse con otro grupo de factores, especialmente con la fatiga. Si es así, debemos revisar los niveles de VEGF, interleuquina 2 y trataremos de disminuirlos lo más pronto posible. Esto es medicina y terapia de precisión, terapia dirigida, y es la forma como debemos enfocar esta condición tan complicada.

Hemos tratado a 14 pacientes con Maraviroc por un lapso de 6 a 12 semanas usando el mismo diseño de un estudio que publicamos hace un par de semanas y revisamos la estadística respecto al factor de necrosis tumoral alfa, impulsor de la fatiga.

Una combinación de Maraviroc y pravastatina bajó el nivel de este biomarcador y disminuyó el índice Long Hauler de COVID prolongado, el sCD40L, la

inflamación de los vasos sanguíneos y la proteína CCL5, los cuales tienen que ver con esta inflamación crónica. Estos resultados nos dan tranquilidad porque nos permiten brindar un mayor aporte en la lucha contra el Long COVID. Esperamos pronto ofrecer un mejor poder estadístico.

Algo muy importante es que la información descrita ha sido capturada en un portal de datos (myhealthbio.com) en el cual aparecen los criterios subjetivos y objetivos para el diagnóstico. Allí están las pruebas de laboratorio y las diversas variables disponibles. Existe también una serie de páginas web que son parte del estudio clínico, a las cuales se puede acceder libremente. La idea es observar y calcular los puntajes de los síntomas a diario para formular su presentación clínica.

Nuestra información se puede encontrar en la web COVIDlonghauers.com. Queremos tener información directa de los pacientes. Hoy nos es posible comprender, a diferencia de hace dos años, lo que está sucediendo en cuanto al COVID persistente y podemos tratarlo apropiadamente. En COVIDloghauers.com hemos tratado a 14 mil pacientes. Nos hemos contactado con funcionarios del Gobierno para buscar beneficios y reembolsos para estos pacientes a fin de aliviar su carga económica. Como compañía estamos buscando oportunidades para ellos activamente.

Actualmente hemos elaborado una prueba para Long COVID en conjunto con XXX uno de los tres laboratorios en EE. UU. También cooperamos con SimLab, que cubre a la Comunidad Europea, al Reino Unido y Brasil, y acabamos de lanzar un laboratorio en Costa Rica que va a ofrecer nuestras últimas pruebas para Long COVID a los países hispanohablantes de Sudamérica.

Preguntas:

Teniendo en cuenta al COVID prolongado como una forma de inflamación crónica, ¿los pacientes con VIH con menor adherencia al tratamiento podrían presentar síntomas que se asemejen a los de la enfermedad?

En los pacientes infectados por VIH los monocitos intermedios son un reservorio prolongado del virus, por lo que es difícil eliminar a esta población con las drogas. Estos pacientes tenían recuentos de CD4 extremadamente bajos (y esto ya no se ve con la terapia), entonces había diferentes tipos de reactivación.

Recuerdo que cuando estaba en entrenamiento, muchos pacientes presentaban retinitis por citomegalovirus, y resulta que en todos los casos se trataba de la reactivación del virus. También ocurre la reactivación del virus Epstein-Barr, asociado con ciertos tumores.

Siendo esta nuestra quinta pandemia, hemos desplegado mucha investigación. Estamos muy activos en cuanto estudios sobre VIH y vemos que hay similitudes no solo en la estrategia que utiliza el virus para replicarse sino en los síntomas y su presentación debido a la inmunosupresión que traen los pacientes.

6. Imagen molecular PET y COVID-19

Antonio Maldonado Suarez (España)

Jefe del departamento de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del Hospital Universitario Quirónsalud

Abordaré mi ponencia iniciándola con una breve introducción sobre lo que es la imagen molecular PET-CT, que es importante para entender el posterior desarrollo del estudio. Luego, dentro de lo que ha sido la travesía de la pandemia y según lo que hemos observado con la imagen metabólica, hablaremos de varios aspectos peculiares e importantes. Por último, abordaremos aspectos fisiopatológicos y concretos de esta vasculitis sistémica que es la COVID-19.

Imagen molecular PET-CT

Dentro de las pruebas de imagen, la tomografía por emisión de positrones (PET-CT, por sus siglas en inglés) es uno de los componentes fundamentales de la medicina nuclear, la cual se basa en inyectar isótopos radioactivos marcados por radiofármacos en el paciente, tras lo cual se obtienen imágenes. Así, inyectamos a un paciente un isótopo, al que ya hemos marcado con un fármaco, por ejemplo, un derivado de la glucosa, la FDG, es decir, le inyectamos un radiofármaco (cualquier producto con una finalidad diagnóstica o terapéutica que contiene un isótopo radioactivo). Por tanto, lo que vamos a observar será la imagen molecular, porque vamos a poder ver acciones de fármacos gracias a los isótopos radioactivos.

Y aquí nace el PET-CT (Positron Emission Tomography), una tecnología que nació en los años 90 en los Estados Unidos.

En una imagen molecular se puede ver, por ejemplo, lo que está ocurriendo en el cuerpo a nivel intravascular y extravascular, a nivel de la membrana y a nivel intracelular. De todos los metabolismos que podemos analizar, el que más usamos en la clínica diaria es el de la glucosa, la FDG, y es el que hemos visto precisamente en la pandemia. La imagen molecular es dinámica, frente a la imagen estructural y estática que brindan el TAC/TC (tomografía computarizada) o la resonancia magnética.

En las imágenes de PET, como hemos dicho, se utiliza fundamentalmente un derivado de la glucosa, que es la fluorodesoxiglucosa.

Una vez que inyectamos la glucosa en el paciente, veremos que esta entra dentro de las células. Cuanto más activa sea una célula y más consumo de glucosa necesite, más veremos la captación en la imagen de PET y, por lo tanto, los hallazgos serán más sencillos.

Todos los equipos de PET van incorporados con un CT, que sería un CT diagnóstico como cualquier otro. A partir de allí se hace un estudio convencional, después se adquiere la imagen que resulta de la inyección del radiofármaco y, luego, gracias a un software, se obtienen una imagen de coregistro del PET-CT. Estamos hablando de una imagen híbrida, anatómica y metabólica. Estamos viendo metabolismo en un sustrato anatómico.

En una imagen normal de PET-FDG (Tomografía por Emisión de Positrones con Fluorodesoxiglucosa) se puede seguir la ruta de la glucosa en el cuerpo. Podemos registrar su actividad a nivel cerebral (actividad sináptica), la actividad a nivel del miocardio, los riñones, el colon y en la vejiga. Dado que no es exactamente glucosa, la fluorodesoxiglucosa se eliminará a través del sistema urinario.

El examen permite captar mucha actividad fisiológica y se usa, principalmente, en el diagnóstico y tratamiento oncológico. Las células malignas consumen mucha glucosa porque se mueven muy rápidamente. Cuanta más actividad tenga una célula maligna, más fácil será detectar el cáncer. Esta es la principal indicación para un examen PET.

Es importante indicar que hay un porcentaje de casos en los cuales se dan falsos positivos para pacientes oncológicos. Estos son casos en los que detectamos actividad celular inflamatoria o infecciosa, por ejemplo, cuando hay un ganglio con una inflamación laterocervical o una zona de neumonitis. Este aspecto de la imagen molecular es el que nos ha permitido observar durante la pandemia elementos muy importantes, como la actividad celular en patología inflamatoria infecciosa.

El tipo de imágenes que se han utilizado en medicina durante la pandemia han sido, fundamentalmente, las placas simples, el CT y en algunos casos la resonancia.

El uso de la imagen PET para diagnosticar u observar el COVID se ha dado de manera impensada, se ha tratado de hallazgos casuales y específicos. Este tipo de tecnología no se eligió para el diagnóstico y seguimiento del nuevo virus.

Por lo tanto, todo lo que hemos visto en este tiempo de pandemia ha tenido que ver con casos puntuales que, al cabo de unos años, nos han permitido recabar una serie de estudios prospectivos y retrospectivos para sacar una serie de conclusiones.

SARS-CoV-2

Lo primero que hay que entender acerca del SARS-CoV-2 es que se trata de una vasculitis sistémica que se transmite por vía respiratoria. Inicialmente, en las primeras variantes del virus, la afectación respiratoria se daba a nivel pulmonar. Más adelante, en las últimas variantes como Ómicron, la afectación se producía en las vías respiratoria altas.

Curiosamente, esta vasculitis sistémica comenzó a dar hallazgos, a nivel molecular, similares a los que habíamos visto antes de la pandemia en pacientes que recibían inmunoterapia.

Como dijimos, los primeros hallazgos para COVID con imagen molecular que se dieron en los primeros meses de la pandemia fueron aislados. Sin embargo, hoy ya existe evidencia sobre la utilidad de la imagen molecular PCT en el COVID-19, tanto en las fases iniciales de la enfermedad como durante toda la fase de la vacunación, tal como señala un informe publicado por la revista científica *Seminars in Nuclear Medicine*. Y hoy que estamos en la fase de Long COVID también estamos observando hallazgos relevantes respecto a esta dolencia que aún estamos intentando descifrar.

Hemos visto muchas cosas en esta suerte de viaje que han emprendido juntos el COVID y la imagen molecular. Hemos hallado patología inflamatoria, afectación sistémica en vasos y en otros órganos en una primera fase. Luego hemos visto la repercusión de la vacunación y, en última instancia, hoy estamos observando el efecto de la variante Ómicron en las vías respiratorias altas.

Para quienes hacemos exámenes PET, las imágenes del COVID han despertado nuestra curiosidad. En lo personal, estas han significado un desafío científico porque cada vez veía cosas distintas.

Mi primera sorpresa sucedió cuando vinieron pacientes que tenían estudios de CT y necesitaban que se les realice un estudio oncológico de PET y, de forma casual, empecé a encontrar aspectos del COVID. Vimos imágenes muy curiosas de las primeras variantes en los primeros meses de la pandemia. Imágenes a nivel pulmonar poco creíbles, a partir de las cuales fuimos recabando información para luego proponer una serie de hallazgos a la que llamamos NeumoCOVID metabólico.

Incidentalomas metabólicos PET pulmonares COVID-19

Son patrones de alternaciones metabólicas pulmonares. Intentamos establecer un criterio de diagnóstico similar al que se utiliza en el CT, con un RADS, y propusimos una clasificación a la que llamamos PETCOV-RADS. Esta fue presentada en el Congreso Internacional de Radiología el año pasado, un evento realizado en conjunto con las sociedades latinoamericanas.

La enfermedad por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19) es una vasculitis multisistémica de transmisión predominante, área que afecta de forma importante al sistema respiratorio.

Nosotros veíamos cosas que nadie las podía creer. En principio, en las primeras fases del virus (variante Delta incluida), encontramos que esta vasculitis empezaba a afectar, preferentemente, a nivel pulmonar (neumonías intersticiales). Esto tenía una repercusión en la imagen metabólica en las vías del trayecto traqueobronquial. En la variante Ómicron actual predomina el compromiso de las vías aéreas altas.

En este periodo inicial de la pandemia, muchos de los pacientes que se hacían CT o PET tenían imágenes patológicas, pero eran asintomáticos (entre 30%-70% según la literatura), siendo por tanto una importante fuente de contagio. Y la técnica más sensible para detectar las alteraciones pulmonares en estos pacientes era el CT, habiéndose descrito alteraciones en CT en más del 50% de asintomáticos infectados, especialmente opacidades en vidrio deslustrado.

Nosotros, como de forma casual hacíamos pacientes oncológicos, veíamos, por un lado, el CT, pero también veíamos la imagen PET.

Así nos empezamos a fijar en los patrones de alteraciones a nivel paraneumático de diferentes tipos que ahora, en una fase posterior de la enfermedad y en los últimos periodos de las variantes, se están convirtiendo en alteraciones

fibróticas. Estas, en sus principios, eran importantes de detectar en pacientes asintomáticos pues eran posibles portadores del virus

La imagen molecular PET con FDG empezó a dar esa información de actividad celular, muchas veces de forma paralela, siendo capaz de detectar no solo patología tumoral (indicación principal), sino también inflamatoria/infecciosa.

Por ese motivo, y aun no siendo una prueba incluida en el protocolo COVID-19, es lógico pensar que sea capaz de descubrir procesos neumónicos de forma precoz aun en caso de pacientes asintomáticos.

Del hallazgo casual a la investigación formal

Como comentamos, los primeros indicios casuales que encontramos en imágenes PET referidas al COVID al inicio de la pandemia se dieron de forma aislada. Eran grupos italianos, coreanos y españoles que empezaron a describir patrones raros en los resultados de sus exámenes de imagen. Pacientes asintomáticos con resultados de pruebas PCR negativas que venían para su chequeo oncológico, en quienes encontramos estas imágenes llamativas.

Lo que vimos nos animó a proponer una clasificación de los hallazgos metabólicos de la imagen molecular PET-CT sugestivos de enfermedad por el coronavirus SARS-CoV-2 a nivel pulmonar, al que llamamos NeumoCovid metabólico. Estos habían sido detectados de forma incidental en pacientes oncológicos asintomáticos durante el periodo de pandemia 2020-2021.

En cuanto a la metodología aplicada en nuestro estudio, recogimos información de cerca de tres mil pacientes asintomáticos y de pacientes oncológicos que venían para sus chequeos. Eran pacientes que no tenían clínica de COVID, que tenían negatividad en los test de PCR. Les hicimos un seguimiento desde marzo de 2020 hasta a junio de 2021. El CT que se utilizó era un CT con criterio diagnóstico y utilizamos diferentes tipos de radiofármacos, fundamentalmente la glucosa, y otros (Colina, DOTATOC, PSMA).

Clasificación de incidentalomas metabólicos PET pulmonares COVID-19 (NeumoCovid metabólico)

Copiamos un poco el sistema de RADS (Reporting and Data Systems), que se utiliza en radiología, para crear una serie de patrones metabólicos de afectación —unilateral, lateral, de un lóbulo o más de un lóbulo—, dependiendo de si el hallazgo podía ser considerado como muy poco sospechoso, medianamente sospechoso o altamente sospechoso de tener COVID.

En marzo 2020 vimos que un 4.2% de los pacientes tenía alternaciones a nivel metabólico. Por ejemplo, se podía presentar una zona de aumento de actividad celular, es decir, un aumento de inflamación. En una segunda fase del estudio, de enero a junio de 2021, este porcentaje bajó al 0.53%. Esto estaba relacionado con lo que estaba pasando. Recordemos que la variante Delta tuvo un primer impacto en los meses iniciales de la pandemia, el cual luego fue disminuyendo.

La gran mayoría de patrones de alteración metabólica a nivel pulmonar por el COVID que observamos eran el PETCOV RADS 3 y el 4. Estos eran hallazgos sugestivos de posible afectación por el virus. Aquí ya el grado de fiabilidad o de probabilidad de que el paciente tuviese COVID era mayor.

Esto ocurría en el mayor porcentaje de pacientes (65%). De este porcentaje, solo el 33,5% de los pacientes mostraron luego resultado de PCR positivo. Es decir, la inmensa mayoría de los hallazgos que encontrábamos no se correlacionaban con los hallazgos de las pruebas serológicas. Y eso tuvo su repercusión a nivel oncológico, puesto que los clínicos lo tomaban como un dato anecdótico, pero para nosotros era algo importante.

PET-CT COVID-19

Llevo haciendo estudios PET desde el año 94 y, hasta febrero de 2020, jamás había visto imágenes como las que vi una vez iniciada la pandemia. Las había visto en inmunoterapia. Eran, por ejemplo, conglomerados de afectación inflamatoria en un lóbulo pulmonar (como un hemitórax derecho). En otros casos, se podía ver que la afectación era bilateral, algo muy raro. Otras veces encontrábamos que había correlación anatómica, y otras veces no. En algunos casos la correlación anatómica era tan evidente que había zonas de fibrosis, y esto se correlacionaba con una zona de mayor actividad, en realidad, eran zonas inflamatorias infecciosas. Estábamos viendo de que ahí era donde el virus estaba afectando y, por lo tanto, eran imágenes con resultados que obligatoriamente debíamos compartir en los informes oncológicos.

PET-CT y COVID-19, evolución

Y empezamos a ver cosas muy curiosas. Al cabo de unos meses los pacientes iban mejorando. Por ejemplo, en un paciente que presentaba una afectación en el hemitórax derecho, se podía ver una resolución metabólica al cabo de tres meses, con persistencia de las alteraciones estructurales en el CT, puesto que la imagen estructural del CT es una imagen estática que todavía persiste y puede mostrar imágenes fibróticas, pero sin actividad. Por lo tanto, la imagen metabólica nos está hablando de un aspecto evolutivo y rápido de la eficacia de los tratamientos a los que los pacientes estaban siendo sometidos.

Esto lo vimos fundamentalmente con la glucosa, pero también con otros trazadores de PET.

Las conclusiones que expusimos el año pasado en el Congreso Internacional de Radiología fueron:

- La imagen metabólica PET puede ser de gran utilidad en la detección precoz de la afectación pulmonar COVID-19, en especial en pacientes asintomáticos oncológicos.
- Se propone el uso clínico de la clasificación PETCOV-RADS.
- La no inclusión del PET en el protocolo COVID-19 dificulta la realización de estudios de grandes series para su estandarización.
- Queda pendiente de analizar su utilidad en pacientes Long COVID.

Respecto al último punto, en aquella época este era un asunto que ya estábamos visualizando y avisando que se tendría que estudiar. Porque podíamos ver alteraciones estructurales, pero no cómo se movían las cosas. El PET, a nivel pulmonar, nos iba diciendo cosas.

Vacunación e imagen molecular

Seguimos nuestro viaje y, tras las primeras fases de la variante Delta, comenzamos a observar el impacto de la vacunación con la imagen molecular. Esta fue otra etapa que, personalmente, considero fue espectacular en cuanto a los que estábamos viendo.

La vacunación masiva de la población en España se inició en diciembre 2020. El 28 de enero de 2021 ya se publicaba el primer caso de captación deltoidea en estudio 18F-FDG PET-TC, en relación con el punto de administración, y adenopatías axilares ipsilaterales reactivas. Los radiólogos describían estas

reacciones en los ganglios, en la zona de inyección de la vacuna a nivel deltoideo, y avisaban que no había que pinchar ni confirmar histológicamente todas las adenopatías que se diesen, puesto que podrían ser debido a la vacunación. Es decir, alertaban sobre el potencial artefacto que la inmunización masiva podría tener en la interpretación de los estudios de imagen.

Posteriormente, un análisis realizado sobre 728 pacientes reveló la presencia de adenopatías hipermetabólicas en un 36,4% de los pacientes que habían recibido una sola dosis de la vacuna Pfizer-BioNTech (BNT162b2), y en un 53.9% de los que habían completado la pauta.

Además de seguir la pauta recomendada por los expertos en radiología, nosotros nos dedicamos a observar con imagen molecular esas captaciones, adenopatías y reacciones de las vacunas, que eran muy frecuentes sobre todo en la etapa de aplicación de las primeras y segundas dosis.

Luego observamos cosas curiosas, aunque lógicas. En la mayoría de los casos, los ganglios no mostraban tamaño patológico (86%). Asimismo, el 99% y se localizaba en el nivel axilar I ipsilateral al punto de inyección. Por cierto, aún hoy les preguntamos a los pacientes en qué lado les pusieron la inyección, el tipo de vacuna que recibieron y el intervalo de tiempo transcurrido desde la aplicación de la vacuna hasta la prueba.

También se detectaron ganglios en niveles axilares II y III e interpectoriales y, con menor frecuencia, supraclaviculares. Es decir, había ganglios en bastantes sitios.

A pesar de la experiencia de la lectura de estudios PET-CT, hasta en un 14.8% de los casos la interpretación de la presencia de estos ganglios podía no ser concluyente, y podía conllevar una confirmación histológica.

COVID-19 vacunación y FDG PET-CT

En un congreso americano de medicina nuclear, que también se realizó el año pasado, expusimos nuestra experiencia sobre lo que observamos en el uso de la vacunación en pacientes oncológicos en el periodo entre marzo y mayo de 2021.

En nuestro entorno, el 19% de pacientes oncológicos habían sido vacunados. A la mayoría habían sido vacunados con la vacuna con Pfizer, algunos menos con la Moderna y muy pocos con la AstraZeneca.

De aquel 19% de vacunados, más de la mitad presentaba alternaciones a nivel local o ganglionar. La otra mitad no tenía ningún tipo de reacción. El hallazgo más frecuente a nivel metabólico era la aparición de ganglios con aumento de la actividad celular metabólica. Un 26% tenía afectación local a nivel de la zona de inyección (músculatura), y en algunos casos veíamos un aumento de la actividad a nivel del bazo, una reacción inmune y sin alteración morfológica posterior. Estos hallazgos también los hemos visto en pacientes con inmunoterapia.

Entre los casos vimos a un paciente con una adenopatía que mostraba una avidéz bastante importante por parte de la glucosa. Era una adenopatía secundaria a una vacunación por una vacuna Moderna.

El mensaje que había que lanzar al oncólogo es que no había que confirmar histológicamente esta adenopatía. No se debía estar pinchando todo el tiempo a este tipo de pacientes. Había que ser contundentes y comunicar que esto era un efecto secundario de la vacunación y que no era de origen oncológico.

Esta distinción cobraba mayor importancia en algunas patologías oncológicas, como los linfomas, los mielomas o en el cáncer de mama. En este último caso era fundamental explicar o preguntar al paciente en dónde le habían puesto la vacuna. Así podíamos evitar sospechas de recidivas. Por ejemplo, una reacción a la vacuna podía generar múltiples adenopatías a nivel retropectoral o a nivel axilar de tipo I y no significar la reaparición de un cáncer de mama.

En un caso curioso, un paciente con un cáncer de mama derecho presentaba una recidiva a nivel de la axila. Además, le habían aplicado vacuna en el lado contralateral (opuesto) al de la recidiva. Notamos aumento de la actividad a nivel de la zona de la inyección de la vacuna y afectación ganglionar como efecto secundario de esta. Las adenopatías estaban a nivel supraclavicular y en todos los niveles axilares, incluso al nivel de la mama interna.

Por lo tanto, estos eran descubrimientos con los que debíamos ayudar a los oncólogos y a los pacientes en un momento muy duro de la pandemia. Debíamos evitar hacer pruebas innecesarias. Era nuestra obligación confirmar el tipo de alteraciones que se presentaban.

Hallazgos en variante Ómicron

Seguimos en el viaje y apareció la Ómicron el año pasado. Rápidamente, ante los diferentes hallazgos metabólicos aparecidos con tanta variante y tanta

vacunación, la Sociedad Americana de Medicina Nuclear comunicó acerca de un patrón que solo era visible en las imágenes metabólicas y que no tenía traducción morfológica.

El grupo de trabajo de COVID-19 de la Sociedad Americana de Medicina Nuclear describió que era un efecto fisiológico, normal y secundario a la variante Ómicron el aumento de la actividad a nivel oro y nasofaringe, y que había que evitar exploraciones secundarias como biopsias. Ninguna de estas alternaciones en sus captaciones tiene traducción morfológica. Era muy importante colocar esto en los informes.

Empezamos observar esta curiosa captación que veíamos en la nariz y no había sido descrita por la Sociedad Americana de Medicina Nuclear. Notábamos la captación a nivel subcutáneo de partes blandas de la región nasal. No sabíamos lo que era. Lo que sí veíamos es que, al cabo de meses, desaparecía la captación vista a nivel de nasofaringe y orofaringe. Esto era muy útil porque mostraba la resolución de un proceso de afectación de la variante Ómicron, que es muy asintomática. Y esto era algo que solo podía observarse en las imágenes moleculares.

Podíamos ver también el caso de pacientes con la variante Delta, que no mostraban afectación de oro y nasofaringe, evidenciándola al año siguiente que se infectaron con la variante Ómicron, que mostraba esta afectación como rasgo característico.

La imagen molecular es, por lo tanto, una ventana que nos muestra los tipos de variantes y el lugar donde estas producen la afectación. No hay ninguna otra prueba de imagen que nos permita descifrar lo que sucede con este nivel de claridad.

Una captación curiosa que también en podemos mencionar ocurre también a nivel de la nariz, pero creemos que esta vez se debe al uso de mascarillas. La captación se observa en la zona de anclaje de las mascarillas, por ejemplo las del tipo FFP2. En esa zona, al acomodarnos la mascarilla, ejercemos presión constantemente esto, tocando la nariz a la altura del tabique. Esto es un aumento de la presión al nivel de las partes blandas de la nariz que se muestra en las imágenes moleculares. Este hallazgo no tiene ninguna significación, pero muestra lo que está ocurriendo.

Lamentablemente, algo que se está observando cada vez más es la repercusión de la vasculitis sistémica de forma crónica que produce el Long COVID en diferentes órganos.

Ya se conoce en todo el mundo la afectación que puede haber a nivel cardiaco, pulmonar, cerebral, cutáneo y de diferentes partes del cuerpo. Estamos entrando en un escenario donde cualquier prueba de imagen de nos dé algo de información es muy valiosa.

Desde mi punto de vista, el PET es la única imagen médica que puede realmente ofrecer una traducción fisiopatológica a la alteración de la vasculitis. Considero que en el presente y futuro la imagen metabólica será clave para ayudar a identificar las alteraciones que genera el Long COVID, y también para ofrecer a los pacientes un tratamiento eficaz.

Afectación cardiovascular

Afortunadamente ya hay suficiente casuística para hacer estudios prospectivos. Podemos ver, por ejemplo, la afectación cardiovascular que produce el COVID utilizando la imagen metabólica con glucosa.

Aunque la glucosa no es la fuente principal de energía del miocardio (porque la principal son los ácidos grasos), de forma fisiológica vemos actividad normal a nivel miocárdico de esta.

Si bien el PET no se suele utilizar mucho en cardiología, sí que podemos ver con este examen las alteraciones a nivel cardiaco (miocárdico/muscular) que se dan como efecto de la vasculitis del Long COVID.

Podemos, por ejemplo, observar infecciones como una endocarditis por una prótesis aórtica. O, por ejemplo, en un caso de cardiopatía isquémica, podemos observar las zonas de mayor actividad corresponderían en una resonancia con la zona de infarto. Es decir, la imagen molecular también puede aportar información de eventos adversos a nivel isquémico.

Hemos visto que los pacientes con COVID son más propensos a padecer procesos tromboembólicos y el examen PET es muy sensible para detectar estas trombosis. Si bien se trata de una tecnología que no se suele elegir en estos casos, esto es una muestra de los alcances que esta tiene y su capacidad de ayuda en el diagnóstico y estudio.

Los casos más espectaculares que hemos podido visualizar con PET han sido las vasculitis. Por ejemplo, en una vasculitis por COVID en grandes vasos pudimos ver el aumento de la actividad de las paredes de las arterias subclavias y de la aorta. Y pudimos observar también el efecto de los tratamientos, por ejemplo el uso de corticoides, en pacientes con una vasculitis sistémica. Tres meses después se podía visualizar la respuesta metabólica, no morfológica, de la alteración inflamatoria a nivel de los vasos. Estamos, entonces, ante una prueba de enorme utilidad para valorar la eficacia de los tratamientos en patología vascular a distintos niveles.

Afectación del SNC

Una de las repercusiones más importantes del Long COVID es la afectación a nivel cerebral. Una de las principales secuelas que se está presentando en pacientes jóvenes es la alteración de la función cognitiva. También hay pacientes con cuadros depresivos, casos que simulan el Alzheimer y gente en edad laboral que está solicitando algún tipo de prueba para obtener la baja porque no se encuentra bien.

El neurólogo no sabe lo que está ocurriendo. Manda estudios de resonancia que resultan negativos, y es allí donde la imagen metabólica está aportando datos muy importantes.

Lo que notamos es que el metabolismo de glucosa, que es la principal fuente de energía a nivel cerebral y nos informa sobre la actividad neuronal, puede ser una ventana que muestre lo que está ocurriendo en el paciente Long COVID.

Hoy, grandes estudios están confirmando que el patrón más frecuente que se está hallando en pacientes con Long COVID a nivel cerebral es la afectación temporal y la afectación frontal.

De forma paralela, junto con el uso de la imagen de actividad metabólica, se intentó ver depósitos de amiloide que pueden aparecer en pacientes con Long COVID debido a la alteración fibrótica que se produce a nivel cerebral. Esto también se puede ver con imágenes PET, no con glucosa sino con otros trazadores, como son los depósitos de placas de beta-amiloide. Este es un descubrimiento que podría servir en el futuro para lograr la eficacia del tratamiento.

Así, de una resonancia normal pasamos a una imagen de biomarcador PET, donde podemos aportar información de la actividad neuronal e información de depósitos de placas de beta-amiloide.

Conclusiones

- La imagen molecular PET-FDG permite detectar precozmente las alteraciones relacionadas con el COVID-19, frente a la imagen estática del CT o de la resonancia.
- La información metabólica ofrece información de gran interés según la clínica predominante en cada variante del coronavirus.
- Es clave saber analizar hallazgos metabólicos, no patológicos, como los observados durante la vacunación.
- En pacientes Long COVID, la imagen molecular nos abre la puerta para detectar, analizar y controlar la afectación multisistémica de esta vasculitis.

Preguntas:

¿Cuál sería la relación entre la inflamación sistémica con el bloqueo de los túbulos colectores renales?

En ese caso la imagen anatómica sería la clave. Nosotros podríamos ver repercusión a nivel de la posible afectación vascular de la función renal, pero habría que utilizar un tipo de pruebas de medicina nuclear más funcionales como el renograma.

Lo que nos permite la medicina nuclear es observar cómo se alteran diferentes funciones. Así, si hay un problema de una vasculitis durante una alternación de la función renal se puede usar el renograma isotópico, pero el PET, en concreto, no es de utilidad en estos casos renales.

¿Cuál sería el tratamiento más adecuado para la vasculitis sistémica que afecta los epitelios blandos y el sistema digestivo?

Nosotros no prescribimos los tratamientos. Lo que hacemos es estudiar las imágenes. Lo cierto es que los diferentes tipos de tratamientos y terapias necesitan de las imágenes para proyectar su eficacia.

La imagen del CT y la imagen anamorfológica del radiodiagnóstico de cardiología no permiten apreciar los cambios rápidos, sino que ofrecen una imagen estática que no aporta más allá de ello. La imagen del PET, por el

contrario, nos permite ver en muy pocas semanas si el paciente responde o no al tratamiento; así lo usamos en nuestros pacientes oncológicos. Esto lo estamos viendo en pacientes con tratamiento de inmunoterapia. Personalmente, considero que los hallazgos que hemos hecho en inmunoterapia y en COVID con esta tecnología son iguales. Uno de ellos descubrimientos que más nos llamó la atención fue la afectación del bazo en los casos de COVID, algo solíamos ver en inmunoterapia.

Considero que el hallazgo más importante es el que se ha dado a nivel cerebral. En el ámbito cardiaco no lo es tanto porque allí la técnica elegida es la resonancia, gracias a la cual se han reportado muchas alteraciones en pacientes con Long COVID.

7. COVID & manifestaciones gastrointestinales

Dra. Hellen Agurto Lescano (Perú)

Médico especialista en Gastroenterología en la Clínica San Borja

Durante la pandemia, un grupo de gastroenterólogos peruanos realizamos un estudio en diversos hospitales nacionales al cual llamamos *Prevalencia y mortalidad de los pacientes COVID-19 con manifestaciones gastrointestinales en Perú: Una cohorte multicéntrica*.

Esta investigación se llevó a cabo durante la primera ola de la pandemia y es, a la fecha, la más grande que se ha realizado en Latinoamérica. Fue presentada en el VIII Congreso de la Sociedad Española de Patología Digestiva.

Como sabemos, la enfermedad por COVID fue considerada desde su inicio una crisis de salud pública a nivel mundial. Lamentablemente, el Perú fue uno de los países más afectados en Latinoamérica y el mundo, con tasas sumamente altas de prevalencia y mortalidad.

Si bien la mayoría síntomas en estos casos se presentaron con afecciones respiratorias, aproximadamente una quinta parte de los pacientes evidenciaban manifestaciones digestivas.

Realizamos el estudio porque era muy importante advertir al personal de salud que había pacientes que mostraban únicamente síntomas digestivos y que estaban infectados con el virus.

Era sumamente importante saber cuál era la tasa de presentación de estos casos porque ello luego se relacionó con el deterioro de la salud mental.

Cuando aquellos pacientes que tuvieron síntomas digestivos ya estaban, aparentemente, libres de infección, desarrollaron ese síntoma de post COVID en una tasa que duplicó la tasa inicial de presentación inicial del virus.

La investigación fue un estudio prospectivo, descriptivo y transversal que se realizó en cuatro hospitales. El objetivo fue determinar la prevalencia, gravedad y mortalidad de 1313 pacientes, quienes eran adultos mayores de 18 años con diagnóstico certero de COVID y cumplían con todos los criterios de nuestro estudio.

La manifestación gastrointestinal más frecuente en casos de COVID fue la diarrea (13%), seguida del dolor abdominal, las náuseas y los vómitos. También hubo pacientes con síntomas de reflujo y signos de hemorragia digestiva alta.

Dentro de la sintomatología general, se dividió el estudio en dos grandes áreas: pacientes que tenían síntomas gastrointestinales y aquellos que no los presentaban.

Luego contrastamos ambos grupos con otras sintomatologías generales del COVID como la fatiga, el malestar y el decaimiento, así como con síntomas respiratorios (tos, dolor torácico, dificultad para respirar) y síntomas como la disgeusia (sabor desagradable en la boca) y la anosmia. Ello arrojó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que tenían síntomas digestivos y los que no los presentaban. Usualmente, los pacientes que no tenían síntomas digestivos presentaban más síntomas generales y respiratorios.

En relación con los antecedentes patológicos de nuestros pacientes, muchos presentaban diabetes, hipertensión, dislipidemia, obesidad, tuberculosis y cirrosis. Esto corroboró lo que vimos en la primera ola, en la que lamentablemente la gran mayoría de los pacientes graves mostraban dos grandes características: o eran pacientes adultos mayores inmunosuprimidos, o eran pacientes adultos jóvenes o jóvenes que tenían algún trastorno metabólico (obesidad, dislipidemia, hígado graso, entre otros).

Observamos la evolución de estos pacientes. Claramente, no existía una diferenciación en la evolución de la enfermedad entre las dos áreas, es decir, entre los que manifestaban síntomas digestivos y los que no los tenían.

Sin embargo, uno de los objetivos de nuestro estudio era descubrir si los pacientes que tenían síntomas gastrointestinales tenían un peor pronóstico. Concluimos, por el contrario, que mostrar síntomas gastrointestinales podía ser un factor de buen pronóstico, porque se vio un curso favorable de la enfermedad en esos pacientes quienes, por lo menos, no iban a fallecer.

En conclusión, el estudio determinó que aproximadamente 1 de cada 3 pacientes manifestaba por lo menos un síntoma digestivo; de todos ellos, el más frecuente era la diarrea con aproximadamente (12% - 13%), algo que también evidenciaron varios estudios realizados y publicados a nivel mundial.

Asimismo, encontramos que no existe ninguna variación en relación con el pronóstico, es decir, si este fue leve, moderado o severo, cuando dividimos

a los pacientes que tuvieron síntomas gastrointestinales con los que no los manifestaron. Todos presentaron las mismas características, pero sí hubo una diferenciación en relación con la tasa de fallecimiento.

Otras investigaciones

En muchos estudios de China y otros países de Asia que se realizaron con grupos menores de pacientes, se evidenció también la presencia de diarrea con un 13%. La infección se comportó exactamente igual en diferentes partes del mundo.

La Clínica Mayo realizó una investigación en donde también se hizo una revisión sistemática con relación a la prevalencia y mortalidad de los pacientes con COVID y síntomas gastrointestinales. Este fue un metaanálisis, básicamente, de estudios asiáticos. En otros estudios había pacientes asiáticos, europeos, norteamericanos y latinoamericanos, pero en este solo se incluyó a pacientes de Asia.

Y aquí si hay un contraste, porque la prevalencia de síntomas gastrointestinales en la población asiática fue muy pequeña (3% - 4%). No podemos explicar por qué se da esto, pero probablemente sea por los niveles de higiene que se tiene en Asia, con mayor acceso a los servicios de agua potable y luz, que influyen en que las tasas de síntomas gastrointestinales sean diferentes.

La revista British Medical Journal también realizó una revisión sistemática y un metaanálisis de las manifestaciones digestivas, y en ella el síntoma más importante que presentaban los pacientes con infección por COVID-19 también fue la diarrea, seguida del dolor abdominal, las náuseas y los vómitos.

En lo que respecta a mortalidad, nuevamente, la revista British medical Journal presentó un estudio muy completo que incluyó los resultados de estudios asiáticos, de Norteamérica, Italia y Brasil. La tasa de mortalidad de los pacientes con COVID y de quienes presentaban síntomas gastrointestinales en este estudio fue muy baja.

Es decir, los casos con este tipo de síntomas tuvieron una tasa muy baja de prevalencia, ergo, su mortalidad también resultó muy baja. Sin embargo, la mortalidad que resultó en el estudio peruano fue de 12% al 13%, que es cercana a las estadísticas de Brasil y Norteamérica (alrededor del 9% y 14%).

Si bien se trata de estudios grandes hechos en diferentes países, las poblaciones estudiadas fueron pequeñas. Otro metaanálisis sobre mortalidad, pero

exclusivamente en países asiáticos, mostró una tasa de mortalidad de 1% a y 2% entre los pacientes que evidenciaban síntomas gastrointestinales.

En conclusión, luego de analizar estudios peruanos y extranjeros, podemos decir que nuestras estadísticas sí correlacionan con las vistas en los países de Latinoamérica y Norteamérica, pero, definitivamente, no con las de países asiáticos.

Concluimos también que por lo menos un tercio de los pacientes con infección por COVID-19 presentó síntomas digestivos, una cantidad nada despreciable, por lo que los médicos clínicos debemos estar al tanto de presentaciones extrarrespiratorias en los casos de infección por este virus.

Otro aspecto importante es que si un paciente presenta síntomas digestivos, esto posiblemente sea considerado como un factor de protección o de buen pronóstico, dado que quienes presentan estos síntomas, generalmente, tienen una muy baja tasa de fallecimiento. Todavía todos estamos aprendiendo. De allí que se generen espacios como este encuentro, donde compartimos nuestros conocimientos sobre esta nueva enfermedad y sus síntomas posteriores a la infección, por lo que reconocemos la importancia de continuar el seguimiento de los pacientes.

En un estudio realizado por investigadores de la Universidad de Stanford el año pasado se evaluó longitudinalmente la dinámica de la infección por el virus SARS-CoV 2 en pacientes que tuvieron una infección leve. Esto es importante porque, actualmente, si tenemos algún paciente con infección por COVID, ya no se presentarán las formas graves de la enfermedad que vimos al inicio de la pandemia, donde se requería ventilación mecánica. Más bien, vemos una sintomatología similar la de un resfrío común.

Los investigadores de Stanford siguieron a estos pacientes con infección leve por diez meses y descubrieron que, si bien todavía tenían excreción del ARN orofaríngeo algunos meses después, específicamente hasta el cuarto mes, aún expulsaban ARN fecal del virus hasta aproximadamente el séptimo mes.

Los hallazgos de los investigadores de Stanford constituyeron el primer paso para explicar la fisiopatología del COVID persistente. ¿Por qué algunos pacientes, una vez concluida la infección clínica, mostraban síntomas 4, 5, 6 o 7 meses después, los cuales señalamos ahora como síntomas del Long COVID?

En resumen, el estudio mostró que aproximadamente el 50% de los pacientes que tuvieron una infección respiratoria por COVID (no digestiva) todavía mostraba expulsión fecal del virus, a pesar de ya no mostrar síntomas. En teoría, a la semana o 10 días después de la infección ya no había ningún síntoma respiratorio, sin embargo, estos pacientes (4%) seguían expulsando ARN fecal, incluso hasta 7 meses después de haber contraído la infección.

En otras investigaciones se había concluido que, si bien había en los pacientes excreción del virus de forma fecal u orofaríngea, estos ya no mostraban ningún tipo de sintomatología. El estudio de Stanford probó claramente que esto no era así. Muchas veces había síntomas que el médico, de alguna manera, no podía medir o testear. Sin embargo, cuando se formulaba la pregunta específica, los pacientes manifestaban tener síntomas como fatiga, cansancio, decaimiento o depresión, los cuales hoy sabemos son signos de la presencia del COVID persistente.

He aquí la importancia de que los profesionales de la salud continúen las investigaciones. Todavía no se sabe por qué exactamente se presentan síntomas posteriores a la infección, incluso meses o años después.

Manifestaciones gastrointestinales de Long COVID

Las manifestaciones gastrointestinales más comunes en el COVID persistente son la pérdida de peso, la dispepsia, el dolor abdominal, la pérdida del gusto y la diarrea.

Si en la etapa aguda de la infección por COVID estos síntomas se presentaban en un 12% a 13%, ¿cuál será el porcentaje de estos cuando un paciente tiene COVID persistente? La respuesta es, aproximadamente, el doble (22% al 25%).

Si bien es cierto que al inicio de pandemia no se dio tanta importancia a la sintomatología digestiva, hoy vemos que en las presentaciones del COVID persistente los síntomas gastrointestinales siguen presentándose, y en una tasa que es el doble de la vista en el COVID agudo.

Y esto es importante porque sabemos que los síntomas digestivos crónicos usualmente están relacionados algún trastorno de la salud mental. Un ejemplo clásico al respecto es el caso del síndrome de intestino irritable.

Si ponemos en contexto que más de 200 millones de personas en el mundo fueron infectadas por el virus del COVID, es lógico esperar que en gran parte

de ellas persistan síntomas digestivos. Se puede comenzar con un simple malestar general, ansiedad, depresión, entre otros.

En un estudio presentado en diciembre del año 2022 se quiso correlacionar la presencia de síntomas gastrointestinales con alteraciones de la salud mental y la presencia de una infección pasada por SARS-CoV-2. Según la investigación, sí hay una relación y una fuerte asociación entre los síntomas de salud mental, los síntomas digestivos y una infección pasada por COVID.

No se sabe con exactitud cuáles son los mecanismos fisiopatológicos, sin embargo, es un área en donde es importante continuar investigando. Aún hay un largo camino por descubrir.

Preguntas:

¿Cree que la menor mortalidad de los pacientes con síntomas gastrointestinales se deba al rol modulador de la microbiota en el cuerpo?

Sí, definitivamente. La microbiota intestinal tiene un rol preponderante en todas las enfermedades, ya sean agudas o crónicas, y en el Long COVID en particular, que presenta una alteración del componente inmunomodulador.

Como investigadores lo que tenemos que hacer es medir y corroborar. En nuestra práctica diaria, a los pacientes que han mostrado síntomas digestivos, específicamente diarrea, se les ha prescrito reconstituyentes de flora intestinal y la evolución ha sido muy buena. De hecho, sabemos que cuando hay algún proceso infeccioso y/o inflamatorio en un paciente la microbiota este se altera.

¿Cuál es la razón por la que en el Perú la tasa de mortalidad de pacientes con manifestaciones gastrointestinales sea menor que en otros países?

En realidad, nuestras tasas de mortalidad no fueron bajas sino muy altas. Recordemos que uno de los estudios que compartí mostró que China tenía una tasa de mortalidad de 1% a 2% entre sus pacientes que presentaban síntomas digestivos, mientras que nosotros obtuvimos un 13%. Lógicamente, esta tasa se correlaciona con la altísima tasa a nivel general de pacientes que desarrollaban infecciones respiratorias,

Yo mencionaría adicionalmente, como factor influyente para obtener esta cifra, al deficiente sistema de salubridad con el cual cuenta el Perú. Lamentablemente, somos un país tercermundista cuyo sistema de saneamiento de agua potable es muy deficiente. Señalaría una correlación con este aspecto más ahora que

sabemos que el virus se excreta muchos meses después a nivel fecal. Si tenemos esto en consideración, es posible que el patógeno siga cerca a las familias de las poblaciones más vulnerables debido a la deficiente sanidad.

Dado que el virus se mantiene en el tracto intestinal, ¿cuál sería la estrategia terapéutica para tratar la diarrea crónica por Long COVID?

El manejo sería el mismo que se da para cualquier diarrea persistente. Si tenemos la sospecha de que se trata de una diarrea post-COVID, lo más importante será establecer las medidas de saneamiento ambiental: el lavado de manos, el uso de agua hervida, el recambio de sábanas o ropa que haya sido usada por un paciente infectado, entre otras. Además, es importante hidratar al paciente con agua y electrolitos. De ninguna manera prescribiría el consumo de antibióticos, antivirales, o algo similar. Simplemente recomendaría el soporte que se le brinda a todo paciente que presenta una diarrea persistente.

8. Long COVID y neuroinflamación

Dr. Luis Aguilar Mendoza (Perú)

Doctor en neurociencias y biología del comportamiento

Hablaremos puntualmente del proceso de neuroinflamación para darnos cuenta de que esta no siempre informa sobre un aspecto negativo de la salud, sino que también puede significar una reacción positiva.

Recordemos que el Long COVID es una entidad patológica que implica secuelas físicas, médicas y cognitivas persistentes tras la COVID-19. Constituye una preocupación para la salud y la calidad de vida de las personas, no solo porque se contagiaron en un primer momento, sino porque las infecciones persisten en la actualidad.

Los pacientes con Long COVID combinan una serie de patologías y síntomas crónicos como disnea, mialgia, intolerancia al ejercicio, trastornos del sueño, dificultad de concentración, ansiedad, fiebre, dolor de cabeza, malestar general y vértigo. Estos síntomas son similares a los observados en la encefalomiелitis miálgica (síndrome de fatiga crónica).

Los mecanismos etiopatogénicos del COVID persistente son muchos, sin embargo, poseen características comunes, como el aumento de las células T, las citoquinas y los ROS, todos alrededor de una hiperinflamación crónica. Esto lleva a que el sistema nervioso presente grandes problemas, como cefaleas persistentes, problemas de ansiedad, parestesia, disgeusias y la llamada “niebla mental”, esos breves momentos en los que las personas suelen no recordar algunos aspectos.

Datos históricos

Respecto al sistema nervioso, los médicos necesitábamos saber si el virus atravesaba la barrera hematoencefálica (BHE). Estudios post mortem demostraron que el virus atacaba ampliamente al sistema nervioso central y muy poco al líquido cefalorraquídeo. Luego, las técnicas mejoraron y la biología molecular nos dio una serie de respuestas.

La vía de entrada para el SARS-CoV-2 es la proteína enzimática transmembrana ACE2, a la que se une con alta afinidad a través de la proteína del pico S o S1. El receptor ACE2 se expresa extensamente en las células endoteliales del

cerebro, y esta proteína S puede dañar directamente la integridad de la BHE, así como inducir una fuerte respuesta inmunitaria generada por la liberación de citocinas. Es probable que el virus afecte al sistema nervioso periférico por la interacción con los receptores ACE2.

Características celulares y moleculares

Los resultados de los estudios de los últimos dos últimos años nos han dicho que el virus puede entrar directamente a través del bulbo olfatorio. Recordemos que este es uno de los centros donde hay mucha neurogénesis, y por ahí podríamos tener ciertas respuestas acerca de los mecanismos de ingreso directo, aunque también este se puede dar a través del nervio olfatorio. Los virus suelen entrar en el interior de los axones y, de manera retrógrada, pueden ir tranquilamente hacia los somas, que son mucho más internos.

A nivel de los pulmones vimos que en el ingreso del virus también podría estar inmerso el nervio vago. Desde el tracto gastrointestinal podíamos también tener la otra porción del vago. Entonces, había varias formas de entrada posibles, ya sea directa o indirecta, por movimiento retrospectivo.

A través de la sangre vimos que la BHE se veía comprometida, y esto implicaba dos formas de respuesta. Al entrar el virus a las neuronas directamente, se activa la fosforilación de las proteínas tau o directamente la formación de Caspasa 3, que es una proteína conocida como proteína de la muerte, porque se forma de manera rápida y directa. Entonces, cuando encontramos en una neurona Caspasa 3, lamentablemente ya sabemos que habrá una apoptosis.

Las citoquinas, principalmente las proinflamatorias, también serían las que activan la formación de Caspasa 3. Por eso veremos que el tema proinflamatorio a través de las citoquinas es una vía directa hacia la formación de estas proteínas de la muerte.

Síntomas neurocognitivos

Durante la infección en curso, alrededor del 36% de los casos desarrolla síntomas neurológicos, de los cuales la cefalea es el más frecuente, tanto en la fase aguda como en el COVID prolongado. Son cefaleas similares a la migraña, a menudo refractarias a los analgésicos habituales, que se atribuyen a los altos niveles de citocinas circulantes.

Existe un buen porcentaje de personas con Long COVID y mucha preocupación por cómo vamos a responder en los siguientes años. A pesar de que hay un

tratamiento directo, se ha observado también un deterioro cognitivo, a veces de carácter fluctuante, con síntomas como la niebla cerebral, que se presenta en la mayor cantidad de pacientes y puede manifestarse con dificultades en la concentración, pérdida de memoria, lenguaje receptivo, o deterioro de las funciones ejecutivas. La anosmia y la ageusia también son muy frecuentes, las cuales pueden ser prolongadas o no (todavía no están bien estudiadas porque va a depender del tiempo de respuesta), así como los trastornos del sueño.

Las personas que se enfermaron de COVID-19 pueden experimentar también una serie de síntomas psiquiátricos que persisten o se presentan meses después de la infección inicial. Los síntomas descritos con más frecuencia son la ansiedad y la depresión (30%-40%), seguidos de trastorno de estrés postraumático, insomnio y sintomatología obsesivo-compulsiva.

Primeras investigaciones

Las investigaciones básicas realizadas en animales reflejan que el coronavirus puede invadir el cerebro y atacar sus células, provocando la neuroinflamación.

Una de las primeras investigaciones se realizó ya no con los virus en sí, sino que se extrajeron las proteínas S, que son las responsables de captar y reconocer a los receptores ACE2.

Los investigadores inyectaron la proteína S1 del virus en ratones, y lo interesante es que se descubrió que atravesaban la BHE, y esto nos replantea algunas cosas. No es necesario que el virus entre al sistema nervioso como virus completo, sino bastaría con que estas proteínas S atreviesen y entren al sistema nervioso para poder disparar todo el sistema de las citoquinas. En el estudio mencionado, se encontró que la BHE dejaba pasar a esas proteínas y que no solo captaba las regiones del cerebro, sino que también otros órganos como los pulmones, el bazo, el hígado y los riñones estaban siendo afectados. Es decir, el tema mutisistémico estaba presente.

Además, se descubrió que la proteína S1, que es la que el COVID-19 usa para agarrarse a las células, cruza la BHE. Y ello constituye un buen ejemplo de lo que hace el virus cuando ingresa al cerebro.

Entonces, podríamos decir que las proteínas S1, cuando están en la punta del ápice de la corona y se desprenden del virus, pueden ingresar al cerebro y causar una tormenta de citoquinas, que a su vez causan inflamación y neurotoxicidad posterior.

El COVID-19 se asocia con una variedad de síntomas del sistema nervioso central, que incluyen pérdida del gusto y el olfato, dolores de cabeza, confusión, accidente cerebrovascular y hemorragia cerebral.

Ahora podemos entender que luego de una infección de COVID-19 están implicados una serie de síntomas neurológicos, que se pueden haber producido no solo por el ingreso del virus completo, sino por la entrada de la proteína S.

El SARS-CoV-2 puede ingresar al cerebro cruzando las BHE y actuar directamente sobre los centros cerebrales responsables de otras funciones. Por lo tanto, los síntomas respiratorios de COVID-19 pueden resultar en parte de la invasión de las áreas de cerebro responsables de las funciones respiratorias y no solo de la acción del virus en los pulmones.

Si bien ha habido pacientes que no tuvieron muchos problemas neurológicos, después los empezaron a tener, a pesar de que la acción del virus haya tenido mucho más auge en la infección pulmonar. Tiempo después, aparecen estos problemas neurológicos, donde no necesariamente han entrado los virus en su totalidad.

Los investigadores se propusieron evaluar si una proteína viral, en particular la S1, que es una subunidad del pico viral, podría cruzar la BHE o ingresar a otros órganos cuando se inyecta en ratones. Y descubrieron que cuando la S1 (inyectada por vía intravenosa) se eliminaba de la sangre, los tejidos de múltiples órganos, incluidos el pulmón, el bazo, el riñón y el hígado, la absorbían. En particular, la captación de S1 fue mayor en el hígado, lo que sugiere que esta proteína se elimina por la sangre, predominantemente por el hígado.

Además, a los treinta minutos, más de la mitad de las proteínas S1 habían cruzado la pared capilar y habían entrado completamente en el parénquima cerebral y los espacios de líquido intersticial, así como en otras regiones.

Este modelo nos termina de explicar, primero, que la infección se da rápidamente. Sobre los treinta minutos la encontramos ya en muchos tejidos, y la forma de sacarla del cuerpo es a través del hígado, que es un aspecto importante. Si hablamos de treinta minutos de infección después de una aplicación endovenosa de estas proteínas, hablamos de que hay una cinética muy rápida.

¿Qué es la neuroinflamación?

Es una participación metabólica y una actividad mayor de citoquinas, quimiocinas y de especies reactivas de oxígeno (ROS). También existen especies reactivas de nitrógeno, que son las NOS, y una serie de segundos mensajeros. Esto es lo que vamos a encontrar en los procesos de inflamación.

Vigilancia inmunológica

En el sistema nervioso no solamente está la neurona como eje principal, también hay una serie de células a las que llamamos el gran grupo glial o células acompañantes, que son responsables de los procesos inflamatorios. Esto es interesante porque dentro del grupo glial tenemos al grupo de los astrocitos y a la microglía, principalmente, que participan en los procesos de inflamación.

Desde la tercera semana de gestación se comienzan a formar las neuronas y también las células gliales, y en ese proceso, muy temprano, los órganos hematopoyéticos van a hacer que la microglía tenga una característica inmunológica, al igual que el comportamiento del macrófago.

Por eso, encontraremos en el sistema nervioso a los astrocitos y a la microglía. Sin embargo, el resto de la vigilancia inmunológica de las células estará alrededor del sistema nervioso, y veremos que en los procesos inflamatorios esta tendrá una participación.

Funciones de la glía en homeostasis

La glía tiene una función homeostática. Participa en la fagocitosis, la vigilancia inmunitaria, la neurogénesis, la conectividad, la poda sináptica, la mielinización, la permeabilidad de la BHE y la inflamación. También los astrocitos tienen una característica importante dentro de este proceso de homeostasis. Por ejemplo, los astrocitos suelen capturar neurotransmisores, como potasio o agua, pero lo que liberan es el lactato. Recordemos que cuando hay la BHE y el astrocito capta la glucosa, la va a convertir en lactato, y es como lactato que va a dar “de comer” a la neurona. Entonces, no solamente va a participar en estos procesos de captura, sino de liberación de sustancias que van a apoyar a la neurona.

Por otro lado, el astrocito se va a encargar de liberar una serie de vasos dilatadores, vasos constrictores, y va a tener comunicación con otros tipos de glía.

Los astrocitos quiescentes son los que usualmente están inactivos, es decir, son pasivos, y ante una enfermedad hay una reacción. Los astrocitos pueden tener dos tipos de reacción, una con efectos perjudiciales y otra con efectos benéficos. Por ejemplo, en cuanto a los efectos perjudiciales, los astrocitos interfieren en el crecimiento axonal y en la mielinización; además, participan en los efectos proinflamatorios y neurotóxicos. Por otro lado, los efectos benéficos en los cuales participa un astrocito reactivo incluyen la reparación neuronal, la mejora de la mielinización, el incremento de factores de crecimiento y la recaptura de los neurotransmisores.

Cuando existe la neuroinflamación, los astrocitos quiescentes suelen convertirse en astrocitos reactivos A1, los cuales van a tener la característica de ser neurotóxicos, por lo que debilitan la sinapsis y aumentan una serie de citoquinas.

Si el astrocito, por ejemplo, responde ante una isquemia, que es otro proceso, se convierte en astrocito reactivo A2. Este es el astrocito “bueno”, el cual participa en la neuroprotección, reparando la sinapsis y aumentando una serie de proteínas que benefician los procesos de desinfección.

Entonces, en la inflamación hay un proceso de astrogliosis (inflamación de los astrocitos) importante. La BHE va a invitar al astrocito que forma parte de ella y también a la microglía, que es la otra familia de glías, cuando hay un problema en el pasaje/tránsito de esta BHE. Cuando hay inflamación hay cambios.

En la inflamación podemos caracterizar dos tipos de cambios: disruptivos y no disruptivos. Son disruptivos en tanto la BHE comienza a dejar pasar algunas moléculas y células. En la fase no disruptiva, por otra parte, el pasaje que antes se hacía de manera controlada y molecular presentará cambios, es decir, habrá una serie de disfunciones en el transporte molecular.

El proceso de inflamación va a tener que romper esas dos “semibarreras” que pudieran estar presentes en la BHE. La primera sería el pasaje de las células que forman parte de la pared de los vasos sanguíneos, y la segunda, estaría formándose por los astrocitos.

De otro lado, debemos tener en cuenta a la microglía. Sabemos que ciertas zonas presentan las variantes de microglías que existen. La microglía, también dentro de la población leucocitaria en la homeostasis, es tomada en cuenta para el caso del sistema nervioso central.

La microgliosis es la forma como la microglía, en este caso quiescente, extiende una serie de procesos convirtiéndose en una especie de microglía ameboide, que es la que va a fagocitar. Esta es la forma como la microglía suele, luego de comunicarse con los con los astrocitos y junto a ellos, transformarse para poder defender de los xenobióticos.

Entonces, la microglía quiescente tiene dos formas de respuesta. Una respuesta proinflamatoria, donde va a formar los famosos ROS, los TNF, y una respuesta inmunoreguladora donde aparecen la activina A, los IGF y los TNF α , que son marcadores con los que se puede cuál de las dos líneas se desarrollará.

Ruptura de la homeostasis

Cuando se rompe la homeostasis la microglía también se vuelve reactiva. Esto ocurre, por ejemplo, cuando aparece una beta amiloide y la microglía trata de fagocitar. Con beta amiloide me estoy refiriendo a Alzheimer, básicamente. Entonces, cuando hay sustancias que están fuera, la microglía se vuelve reactiva. Además, la microglía tiene dos características: puede fagocitar y a la vez producir citocinas.

Pero no solamente la microglía responde a esas sustancias extrañas en el sistema nervioso, sino también los astrocitos, que suelen responder formando astrocitos A1.

Tenemos entonces dos respuestas de dos células diferentes frente a la inflamación, pero, finalmente, también se activa el astrocito A2.

Hay una secuencia. La primera reacción sería la de la microglía reactiva, la segunda la del astrocito A1, y luego aparece el astrocito A2 para poner un poco de paz, llegando con este la neuroprotección y la reparación neuronal. Vemos que, de todas maneras, se ha tenido que pasar por una fase tóxica de neurodegeneración y neurodegradación.

Finalmente, la microglía puede llevar a muerte neuronal, de manera directa e indirecta, por los astrocitos o sin ellos. La clave de esta inflamación estaría en la regulación del sistema nervioso, a través, primero, de una comunicación entre la neurona y la microglía, y esta se da a través de una serie de moléculas, como la CD200, la CDX3L1, etc. Son factores que van a ayudar a que la neurona le diga a la microglía: "Mira, estamos en problemas", pero ella va a tener una respuesta hacia las neuronas, a través de las podas sinápticas y los factores reguladores negativos. Por otro lado, la neurona también va a entrar

en comunicación con los astrocitos, a través de NCAM y GDNF, y habrá también una respuesta por parte del astrocito a través de los depósitos de calcio, de GABA, y de glutamato, que son neurotransmisores, pero también son neuromodulares.

La estricta regulación no termina con la comunicación de la microglía y el astrocito con la neurona, sino que también se establece comunicación entre la microglía y el astrocito a través de ORM2, PTX2, TGF α , y entre la microglía y el astrocito mismos. Es decir, hay una regulación estricta entre las neuronas, los dos tipos de células gliales, y a la vez, estas están en comunicación constante.

Por todo ello podemos decir que la inflamación usualmente sí tendrá aspectos negativos como una mala adaptación, y si es crónica, presentará incrementos de citosinas y ROS, reclutamiento de la periferia, disrupción de la BHE y neurodegeneración.

Pero la inflamación también tiene respuestas positivas. Primero, que estas son cortas, ayudan a la memoria en el proceso de aprendizaje, presentan una direccionalidad y un fenotipo neuroprotector. De hecho, los investigadores le están dando a este tipo de respuestas positivas el nombre de euinflamación, es decir, una inflamación “buena”.

Balance de la neuroinflamación

En un cerebro sano los factores proinflamatorios y neurotóxicos están en equilibrio con los factores neuroprotectores y antiinflamatorios. Pero puede haber un desbalance entre ellos. Por ejemplo, habrá una mayor neuroprotección cuando tengamos un mayor aumento de las citocinas, antitrombinas, BDNF y todos estos factores reguladores. Por otro lado, tendremos una neuroinflamación cuando haya el otro grupo de citocinas, como glutamato, prostaglandina y una serie de moléculas más. Esta lista va creciendo día a día, porque las investigaciones hacen que se vayan descubriendo nuevos vectores o factores.

La neuroinflamación nos brinda una serie de posibilidades en la investigación. Estamos buscando tratamientos, desde luego, ya contamos con algunos de ellos, como a través de la inmunomodulación, que es lo usual en clínica. Pero también estamos buscando tratamientos con productos naturales para poder manejar la BHE. La idea sería trabajar con tecnología farmacéutica, con moléculas de tecnología futura que puedan venir como moléculas conjugadas, como exosomas, vectores, etc.

En la USIL hemos desarrollado una línea de investigación llamada Alimentos funcionales. Hemos realizado estudios a nivel básico con modelos de Alzheimer y de Parkinson en ratas inducidas, y hemos trabajado con un par de frutos amazónicos: el camu camu y el aguaje.

Hemos descubierto que el camu camu tiene una buena respuesta neuroprotectora. Entonces, estamos trabajando en las siguientes fases para este alimento funcional, además de brindar energía, pueda ayudar a prevenir problemas como el Alzheimer y el Parkinson.

Afectación cerebral y COVID persistente

Los efectos del coronavirus en el cerebro pueden producir COVID-19 persistente. Así lo ha apuntado una investigación que ha analizado síntomas como la confusión, el delirio, la somnolencia, la mala función cognitiva, los dolores de cabeza intensos y las molestas sensaciones en la piel.

El Long COVID puede ser el resultado de una neuroinflamación persistente desencadenada durante la infección aguda, o de otro tipo de cambio relacionado con la autoinmunidad.

Las investigaciones apuntan a una lesión mediada por el sistema inmunitario, en lugar de que el virus entre realmente en el cerebro y mate las células allí. Por ello, los investigadores de Europa y América Latina están comenzando a trabajar y a preocuparse por las lesiones mediadas por el sistema inmunitario.

Creemos que en algunas personas que contraen COVID-19 y sufren síntomas neurológicos, el sistema inmunitario está provocando cambios en el sistema nervioso que acaban haciéndolos sintomáticos. Los científicos creen que algunos síntomas pueden estar causados por la autoinmunidad.

El año pasado, la doctora Serena Spudich fue bastante directa al afirmar que el sistema inmunitario se equivoca y que a veces ataca a sus propias células cerebrales o nerviosas periféricas, provocando consecuencias neurológicas o psiquiátricas.

Esta es una preocupación de la neurología actual en los temas inmunitarios.

Conclusiones

- Los principales participantes en la neuroinflamación son los astrocitos y la microglía, que en estado basal están muy regulados.

- Las células de inmunidad periférica participan en la neuroinflamación, pero son reguladas por la BHE.
- La inflamación puede ser aguda, y resolver y generar protección (neuroinflamación).
- La inflamación puede ser crónica, mal adaptarse y generar neurodegeneración (Long COVID, obesidad, síndrome metabólico, Alzheimer, Parkinson).
- Por la dualidad en la inflamación, esta se ha convertido en una interesante opción como diana terapéutica.

Intervenciones

¿Cómo lograr que el proceso inflamatorio, que es una respuesta normal y fisiológica del cuerpo, no genere daño? De otro lado, el modelo en el que han estado trabajando, que ya tiene algún grado de validación en animales, ¿podría ser trasladado al ámbito humano?

Para las investigaciones a nivel de sistema nervioso, nosotros manejamos estudios a nivel inmunohistoquímico. Esto implica extraer una porción de cerebro y realizar una serie de pasos para teñir los anticuerpos de algunas proteínas que necesitamos observar.

La evaluación es de dos tipos: primero se hace un estudio histoquímico y luego realiza la cuantificación de las células gliales. Luego, según la cantidad y el tipo de tinción que utilizamos, podemos ver la neuroinflamación.

Entre los productos naturales con los cuales hemos tenido resultados exitosos están, por ejemplo, algunas plantas como la maca roja, que ofrece neuroprotección ante la presencia de plomo. Con esta planta hemos visto que se produce un efecto antiinflamatorio en plumbosis (envenenamiento por plomo). Hemos presentado nuestro estudio inmunohistoquímico en el Congreso Latinoamericano de Farmacología. Y, como hemos dicho, el camu camu también han demostrado aportar efectos antiinflamatorios en nuestras investigaciones. Aún no hemos experimentado con esta fruta a nivel molecular, y ese sería un siguiente paso. Pero sí hemos estudiado los polifenoles, antioxidantes y vitaminas presentes en la fruta través de la extracción acuosa. Hay varios componentes que estudiaremos poco a poco, haciendo fraccionamientos. Lo importante es que, pro lo pronto, tenemos estas primeras respuestas antiinflamatorias, desde el punto de vista neurohistológico.

¿Los síntomas persistentes en el COVID se deben al sistema inmune? ¿Es el sistema inmune el que está agrediendo al cerebro?

La respuesta es inmune, definitivamente. Si bien al inicio se da una respuesta inmediata microglial y astrocitaria, luego, participará todo el sistema inmune. De ahí viene, la postura de la doctora Serena Spudich, quien postula que existen problemas inmunitarios en las experiencias con COVID prolongado, es decir, una falta de identificación de los receptores de nuestras propias células.

¿Cuáles son los efectos que trae la neuroinflamación en recién nacidos? ¿La neuroinflamación por COVID en niños podría ocasionar daños permanentes en el desarrollo cognitivo?

Hemos revisado algunos trabajos de investigación relacionados con los problemas que genera el virus en los niños. Se ha encontrado que seis a doce meses después de la infección algunos niños mayores de seis años comienzan a presentar problemas motores finos. Sin embargo, los *papers* nos dicen que aún debemos esperar y observar por más tiempo el comportamiento del Long COVID para ser concluyentes.

Por otro lado, es curioso el asunto de los niños zurdos, quienes parecen mostrar menos afectación que los niños diestros en cuanto a la inflamación, según los estudios.

¿Tenemos información sobre neuroinflamación en adultos mayores por COVID?

El proceso de envejecimiento conlleva naturalmente una mayor presencia de ciertas proteínas, como las caspasas y las beta tubulinas (proteínas de la muerte). Entonces, hay una respuesta inflamatoria con la edad. Si esta no es exactamente una respuesta inflamatoria, sí puede ser de tipo inflamatorio, lo cual forma parte del neuroenvejecimiento.

9. Lineamientos éticos en el tratamiento de enfermedades de curso indeterminado

Dra. María Saravia Bartra (Perú)

Directora de la Carrera de Medicina Humana de la USIL

La pandemia y post pandemia del COVID-19 nos ha dejado muchas lecciones, tanto a nivel de la práctica médica y la vida en sociedad como en el campo ético. Una de ellas es la humildad. Habiendo tantos grandes avances científicos en la medicina y la tecnología, un pequeño virus emergente paralizó al mundo entero y causó grandes pérdidas.

Esta crisis nos enseñó a prepararnos para emergencias y desastres en cualquier tiempo y a mejorar la comunicación y la información en salud. Aprendimos también a priorizar las actividades y decisiones en salud, a proteger a los individuos y poblaciones vulnerables, a difundir resultados con base a evidencia científica y a dar visibilidad a las personas que sufren alguna dolencia (“los pacientes en silencio”).

Con más de 100 millones de muertos en el mundo, los expertos consideran que la humanidad tiene la obligación moral de aprender de experiencias anteriores y las diferentes situaciones que se han dado por la pandemia.

El no querer aprender o ignorar las lecciones sería “una transgresión a la obligación ética de usar el conocimiento disponible, la evidencia y la experiencia para proteger y promover la salud pública”, ha manifestado el Dr. Maxwee en un artículo publicado en la revista Wellcome Open Research. El trabajo recibió financiamiento del gobierno de Inglaterra, a través de la Red de Ética para la Respuesta y la Preparación para la Emergencia de Salud Pública, y de la Organización Mundial de la Salud.

La ética en situaciones de enfermedades con diagnóstico incierto o de curso indeterminado, enfrenta dilemas para tomar decisiones al momento de brindar el diagnóstico, el tratamiento o los pronósticos de los pacientes. Quienes tenemos experiencia en medicina sabemos que en la toma de decisiones difíciles siempre está presente la incertidumbre.

Por ejemplo, la atención urgente implica realizar algunas diferencias técnicas y, por tanto, también éticas respecto a la atención prestada en otras circunstancias del sistema de salud.

Es de suma necesidad contar a nivel mundial con un marco ético adecuado para la asistencia de la salud durante las emergencias de salud pública, a través del cual se equilibre el deber de la atención centrada en el paciente con los deberes centrados en la sociedad, sobre todo la promoción de la igualdad y la equidad para todos en la distribución de los riesgos y beneficios.

Lo prioritario en salud es respetar la dignidad de cada paciente. El tratamiento médico tiene que ser proporcional al estado clínico del paciente y a los factores relacionados como enfermedades crónicas, factores de riesgo y otros. Asimismo, se debe respetar la autonomía del paciente en las decisiones sobre el tratamiento.

Los médicos nos hemos enfrentado muchas veces con la necesidad de fijar límites al acceso al tratamiento, y ello no debería haber sido una decisión discrecional, pues ha sido muy difícil hacerlo de una forma ética y coherente. Muchas veces esta se ha basado en las decisiones y en el criterio de cada centro, o en la mera intuición de cada médico.

Muchos países, sobre todo el nuestro, aumentaron la capacidad de los hospitales de mayor complejidad y cerraron, o no mejoraron, los centros de atención primaria que generalmente atienden a ancianos y a personas con cánceres o discapacidades. No se protegió a los grupos vulnerables.

En el momento de crisis o desastres es necesario contar con un código ético para abordar los valores de las personas y de la sociedad, así como para enfrentar la incertidumbre de la enfermedad. Es necesario evaluar siempre la ética del cuidado adecuado. Es hora de que nuestra sociedad produzca más Homo sapiens convertidos en personas morales completas.

En la macro gestión, la asignación de recursos es un problema reiterativo en el sistema de salud. La pandemia puso en evidencia las deficiencias y desigualdades de nuestro sistema sanitario, fundamentalmente, con un impacto muy negativo en las poblaciones vulnerables.

Las pandemias y las emergencias nos deben obligar a asumir un comportamiento ético, enfocado más hacia los intereses de la comunidad que a los del individuo autónomo.

Se debe decidir cómo maximizar el beneficio general, protegiendo los derechos fundamentales.

Es difícil equilibrar las tensiones entre los intereses de la comunidad y del individuo, y la evidencia señala que la COVID-19 produce efectos mucho más perjudiciales para la salud de la población, algo que se está comprobando con el Long COVID.

La pandemia generó una gran carga para el sistema de salud y provocó un desequilibrio entre las necesidades de la población y la disponibilidad de atención médica de reanimación cardiopulmonar avanzada y de ventilación pulmonar, pues solo se contaba con 200 camas UCI.

Ello llevó a adoptar criterios y protocolos para la asignación de los recursos. Los protocolos adoptados no se deben aplicar de manera automática, pues todo ser humano tiene derecho a una consideración individualizada o personal.

Principios de la bioética y el Long COVID

No maleficencia. Se debe propiciar de forma rápida y esquemática decisiones que estén lo más sustentadas posible. La buena práctica clínica obliga a tomar decisiones urgentes, a veces con menos sustento de seguridad diagnóstica, para evitar la trasgresión del principio de no maleficencia por el retraso, estableciendo probabilidades diagnósticas con menos datos.

Nunca se debe actuar para causar daño (*primun non nocere*). Se deben utilizar aquellos tratamientos que proporcionen un beneficio, y se deben evitar tratamientos que puedan producir daño o que estén contraindicadas

No es ética la explotación de grupos de sujetos vulnerables, no proporcionar información sobre los riesgos de nuevas drogas en investigación y la coerción para que personas acepten someterse a intervenciones terapéuticas.

Uno de los artículos del Código de Nuremberg señala: “Se debe evitar el sufrimiento físico y mental”. Esto debe guiarnos cuando nos referimos a enfermedades con pronóstico incierto que llevan a la ansiedad y producen agravamiento del estado mental.

Se debe fomentar un marco filosófico basado en un enfoque humanista que priorice la dignidad de la persona y los derechos humanos.

Justicia. Se debe tratar a todos los pacientes con igual respeto y consideración. Es obligatorio prestar la misma atención a todas las personas, sin distinción de su raza, sexo, religión, ideas políticas o situación socioeconómica, garantizando

la igualdad de oportunidades y la distribución equitativa y eficiente de los recursos.

La mayor aplicación del principio de justicia se evidencia en la mejora en el criterio y rapidez de selección o «traje» de los pacientes, priorizando la rapidez de su necesidad de atención. La aplicación del triaje en el servicio de urgencias se enfrenta con la incompreensión de los pacientes cuya atención se retrasa por la prioridad de otros, por ello se requiere brindar una buena información a los enfermos y sus familias.

El principio de la justicia se refiere a la colectividad. Originariamente este es un principio ético de orden social, de la estructura moral básica de la sociedad que condiciona la vida de los individuos. De acuerdo a este principio existe un compromiso de la sociedad de distribuir por igual el bien, o el mal, entre sus miembros.

Es inaceptable la discriminación de pacientes por su género, raza, religión u otra condición, incluidas las enfermedades.

Justicia distributiva. Se debe intentar conseguir los mejores resultados con el menor costo humano, económico y social.

Beneficencia. Es el principio más antiguo de la medicina; existe desde los tiempos hipocráticos. En él se establece que se deben usar todas las competencias médicas para buscar el bien del paciente.

El problema operacional que eventualmente podría surgir será cuando el bien, desde la óptica del paciente, no coincida con la visión de bien del equipo de salud. Por este principio se debe evaluar la relación riesgo (costo)/beneficio (utilidad) en las acciones diagnósticas y terapéuticas, además de evaluar si el efecto médico de dicho procedimiento añade un resultado satisfactorio para el paciente.

Ética de la incertidumbre

Los principios de la bioética deben respetarse en el quehacer diario. El respeto a la persona, la beneficencia y la justicia social conforman una tríada que es la columna vertebral de la humanización de la medicina.

La incertidumbre es inherente a la práctica médica. Pero aunque la certeza absoluta sea muchas veces inalcanzable, no quiere decir que no se puedan tomar decisiones racionales y óptimas. Tal como se afirmó en noviembre de 2021

desde el Patient Education Council: “Se deben distinguir las incertidumbres científicas legítimas de las ilegítimas que se generan al fabricar dudas que tienen como objetivo crear errores y desinformación”.

¿Cómo se evidencia una conducta humanizada resaltando la ética en el manejo de enfermedades crónicas de pronóstico de curso incierto?

Se debe tener apertura moral y apoyo mutuo. Hay que entender al paciente, respetar la presencia de la enfermedad (y de la muerte), cumplir con los principios de la bioética y cultivar el humanismo. De esta forma se da la única línea axiológica capaz de llevar al hombre por el camino de la verdad.

La incertidumbre es una de las características clave de la medicina, y se relaciona con todos los aspectos de la práctica clínica: desde la incertidumbre del diagnóstico, el pronóstico y el tratamiento, hasta la incertidumbre sobre la obtención de los valores y las preferencias de los pacientes y la información del riesgo.

Hay muchas fuentes que generan incertidumbre, pero la más común está relacionada con la falta de evidencia, evidencia contradictoria o «sobrecarga de información» en la atención, es decir, en el momento en que más se necesita la información.

Y es que la incertidumbre es importante y siempre omnipresente en la medicina. Los médicos no estamos bien capacitados para comprender, tolerar y comunicar la incertidumbre.

Ludmerer afirmó que el hecho de no educar a los médicos sobre la incertidumbre fue “la mayor deficiencia de la educación médica a lo largo del siglo XX”. Asimismo, manifestó que, aunque la formación en estadística elemental y medicina basada en la evidencia (MBE) cada vez es más introducida en los planes de estudios de las facultades de medicina de todo el mundo y ha aumentado la atención al papel de la incertidumbre, hasta ahora no ha habido mejoras importantes en la forma en que los médicos lidian con las incertidumbres.

Más que cualquier otro hecho anterior, la pandemia nos llenó de incertidumbre. A pesar de tener acceso a cantidades increíbles de información confiable, nunca antes los ciudadanos habían antes evitado consejos sanos de salud pública.

Por la incertidumbre, muchos ignoraron los consejos de usar máscaras faciales y practicar el distanciamiento físico. Ello debido a la falta de certeza total en

los consejos ofrecidos o a la manipulación de las noticias científicas legítimas, que sembró dudas para la toma de decisiones racionales, algo que pudo haber salvado muchas vidas.

Los dilemas éticos se relacionan a la toma de decisiones en condiciones de incertidumbre. Es decir, las contradicciones entre valores o entre principios éticos se presentan en el proceso de toma de decisiones en la práctica médica asistencial. De modo que, al cumplirse con un principio o valor ético, necesariamente se contraviene otro, en tanto ambos son un deber para el médico.

¿Todo lo que se puede hacer médica o técnicamente, es ético hacerlo? ¿Cuál es el límite entre lo que se puede hacer y lo que está permitido hacer? ¿Quién determina esos límites? ¿Existen todas las condiciones económicas y materiales para la realización exitosa de los tratamientos permisibles?”

Los dilemas son una realidad desde la antigüedad y siempre han exigido del médico una alta calidad moral. Por ello la mayoría de especialistas coinciden en el hecho indiscutible de que en ninguna otra época como en esta se han planteado tantos y tan complejos problemas morales a los médicos. Nunca como ahora se ha requerido de una adecuada formación ética de los profesionales sanitarios.

Ninguno de los principios éticos tiene prioridad sobre los demás. Ellos son instrumentos que facilitan una decisión (la más adecuada y consensuada) cuando surgen dilemas morales en el manejo de los pacientes.

Otros principios éticos

Toda la información que resulta del ejercicio de la profesión en el área de la salud debe ser considerada de extrema privacidad. Es un deber y una responsabilidad institucional preservar las informaciones confidenciales. Es deber de los médicos en las clínicas, los hospitales y las unidades del sistema de salud, velar por la seguridad y confidencialidad de sus archivos (físicos o virtuales) y de las historias clínicas.

Este hecho trasciende a los profesionales de la salud, porque otras profesiones privilegiadas, también tienen acceso a información. Se calcula que en un hospital más de 60 personas entran en contacto directo con la historia clínica durante el ingreso del paciente a un centro de salud.

En la actualidad se dan desafíos muy grandes debido a la incertidumbre que existe. La pandemia y el Long COVID están suscitando problemas que no son los problemas estándar que los gobiernos estaban acostumbrados a enfrentar.

Es sumamente difícil para quienes implementan las políticas públicas tomar decisiones sobre un virus del cual aún se desconocen muchos aspectos.

Estamos ante dos tipos de incertidumbres: la científica y médica. ¿Qué pasaría si los gobiernos no hicieran nada?, ¿cuántas vidas se podrán en riesgo?, ¿qué sucedería si se toman ciertas acciones?, ¿cuán efectiva será la vacuna?

Y está la incertidumbre ética: ¿cómo actuar frente a esta amenaza?

En un mundo impredecible, se necesitan nuevas habilidades. Y estas no son precisamente tecnológicas.

Los gobiernos tomarán decisiones diferentes y no se sabrá, hasta dentro de muchos años, qué país hizo la mejor elección. Por ahora es muy difícil saberlo.

Cuando nos referimos a tomar decisiones con buena intención, hablamos de hacerlo sobre la base de motivaciones e intenciones correctas, y con información adecuada y conocida.

«No nos están permitiendo defendernos bien contra el coronavirus», señalan los expertos que critican a la OMS por su postura frente al contagio por el aire, y sus medidas como el uso de mascarillas o el distanciamiento social.

No se trata entonces de simplemente seguir la ciencia porque esta nos da una respuesta sobre lo que pasará, o cuál podría ser el efecto de una particular acción. Se trata de diferentes posibilidades y, sobre la base de eso, hay que tomar las decisiones correctas.

La ciencia no genera valores éticos, más bien, nos ayuda a entender los hechos. No nos puede decir qué hacer, solo nos puede decir qué pasaría si actuamos de determinadas maneras.

Cada médico tiene que decidir cómo balancear los diferentes valores éticos que podrían estar en riesgo, por ejemplo, debe decidir cuál será el más importante, o a cuál se le debe dar prioridad. Luego, tomará una decisión.

Es muy engañoso sugerir que la ciencia, en sí misma, es la base de la toma de decisiones. Está en el corazón de la toma de decisiones, pero por sí sola, no es suficiente para hacer una elección.

Lecciones aprendidas

Algunos países se habían preparado extremadamente bien para tomar decisiones difíciles en el contexto de una pandemia, habían hablado con su población con anticipación habían informado:

“Si alguna vez nos enfrentamos a una pandemia de gripe realmente grave, ¿qué les gustaría que hiciéramos si tuviéramos que tomar decisiones relacionadas, por ejemplo, con los respiradores? ¿Quién debería utilizarlos?”.

Hace más de cinco años, ciertas poblaciones participaron en discusiones de ese tipo. Ello los fortaleció cuando llegó la pandemia para decir: “Está bien, ya tuvimos una discusión. Tenemos preparadas algunas pautas, ahora podemos implementarlas”.

Por ello considero que una de las lecciones más importantes de esta pandemia es que debemos prepararnos para amenazas como la que hemos sufrido con la COVID-19 y su secuela: el Long COVID.

Como dijo el Dr. Wilkinson, profesor de Ética Médica de la Universidad de Oxford, en Inglaterra: «La ciencia no nos puede decir qué hacer. La ciencia tiene que estar en el centro de la toma de decisiones, pero no te puede decir, por sí sola, qué decisión tomar. Eso se debe hacer sobre la base de la ética”.

10. Endotipos moleculares y Long COVID eje encéfalo hepatopulmonar

Dr. Francisco Mera Cordero (España)

**Presidente de CIR Long COVID y director de la Unidad Long COVID
en Blue Healthcare**

Buenos días. Comenzaré hablando de los fenotipos del Long COVID desde diferentes perspectivas: la inmunológica, la de los biomarcadores y la de la microbiota intestinal. Clínicamente, el Long COVID es una situación en la que el paciente presenta una serie de síntomas más allá de la fase aguda, donde tiene un cuadro leve o moderado y no ha necesitado hospitalización, pero que la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió, en octubre del año 2021, como aquel proceso en el que, tres meses después de aquella fase, continuaban los síntomas de manera persistente.

La tipología más frecuente sería la fatiga física unida a síntomas neurológicos (niebla mental y dolores de cabeza), síntomas de tipo respiratorio (disnea o falta de aire) y problemas de sueño, de índole neurosiquiátrica y de índole digestiva, como dolor abdominal, náuseas, vómitos o trastornos del ritmo digestivo. Estos mismos síntomas los encontramos en el Long COVID de niños y adolescentes, población en la que tienen mayor porcentaje los de índole neurosiquiátrica. Entonces, hay un gran impacto en la vida académica de los niños y en la vida laboral de los jóvenes y adultos. Muchos no pueden reincorporarse a sus trabajos y hoy presentan invalideces permanentes debido a la sintomatología del síndrome, que algunos arrastran desde hace más de tres años.

La infección de SARS-CoV-2 se produce básicamente por la interacción de la proteína Spike (proteína S) con los receptores ACE2 de nuestras células. Esto va a inducir un proceso inflamatorio en esa fase aguda que va a persistir en el tiempo entre los pacientes de Long COVID. Genera una disfunción endotelial con una vasoconstricción, una inflamación y un estado de pro coagulación, originándose una endotelitis.

El Long COVID es la suma de diferentes causas: la posible persistencialidad, como se ha demostrado en algún estudio de inmunohistoquímica en pacientes; la normalidad en los fenotipos linfocitarios, las alteraciones en el metabolismo

y la disfunción mitocondrial, importantísima a la hora de producir un estrés oxidativo, una inmunosenescencia y un envejecimiento celular inmunitario. También, la hiperactivación plaquetaria, la coagulopatía y la inflamación vascular que, unidas a una estación de autoinmunidad, van a causar, entre otras cosas, procesos inmunomediados. Además, la disfunción inmunitaria, la reactivación de otras infecciones virales o bacterianas que hubiera tenido el paciente y, por último, la alteración disbiótica o de la microbiota intestinal.

Muchos meses después de la infección aguda, en un gran número de pacientes que padecen COVID persistente aparece un síndrome mastocitario agudo, con el incremento de una serie de citoquinas y de procesos inflamatorios que permanecerían en el tiempo. Al respecto, en el Consejo Superior de Investigaciones Científicas de España realizamos un estudio –financiado por la Unión Europea– que demostró la autoinmunidad frente a los receptores de ACE2 entre los pacientes con síntomas de Long COVID y postvirales. Es decir, se produciría una disminución del ACE2 soluble en estos pacientes, quedando muchos receptores de ACE2 libres para que de la espícula o la proteína Spike se puedan unir e intercomunicarse dentro de las células de aquellos.

Otro de los procesos importantes en la génesis de la sintomatología del Long COVID es que, debido a la reacción mastocitaria, se produce una hiperactivación a nivel plaquetario y un aumento en la formación de microcoágulos ricos en fibrina y en amiloide, lo cual afecta a la gran mayoría de pacientes. En ese proceso citoquínico hay una serie de sustancias inflamatorias que juegan un papel primordial. Una de ellas es el factor de crecimiento endotelial, que va a ocasionar una autogénesis, una vasodilatación, una neurogénesis, una afectación neuronal del sistema nervioso.

Otra parte fundamental en el diagnóstico y en la génesis de la sintomatología del paciente de COVID persistente es una grave afectación mitocondrial que induce a una disminución de la capacidad de producción energética. Se ha calculado que pasarían de producir 36 moléculas de ATP a solo 9, unido a una serie de acciones de estrés oxidativo y de envejecimiento celular, con tendencia a la muerte celular prematura. A nivel muscular, por ejemplo, esta alteración inmunometabólica se reflejaría en fatiga, mialgia, declinación de la función de la actividad física y malestar postesfuerzo.

En este proceso de inflamación endotelial se produce un grave daño a nivel de las barreras hematoencefálica, alveolocapilar e intestinal. En el daño de la barrera hematoencefálica se daría una llegada –vía hematogena– de toxinas, así

como de citoquinas y restos o fragmentos virales al sistema nervioso central, generándose una inflamación en este. Mientras tanto, en la inflamación de la barrera intestinal es fundamental el papel de nuestras bacterias intestinales en la producción de precursores que luego, también vía hematógica, llegarán al cerebro, entre otras cosas, para la producción de neurotransmisores. Y debido a esta desregulación de la barrera intestinal, se genera una alteración de lo que llamamos el eje intestino-cerebro.

Es importante el estudio de la microbiota intestinal y de la permeabilidad intestinal. Hemos observado que hay un patrón claro de disbiosis con afectación de esta permeabilidad y que la recuperación de la misma conlleva a una mejora inmunometabólica del paciente y de sus síntomas.

En los últimos tiempos estamos viendo, cada vez más, la desregulación del sistema inmune asociada a COVID persistente; existe una desincronización entre el sistema inmunitario humoral y el sistema inmunitario celular. A causa de tal disfunción se produce la reactivación de otros virus, entre ellos Epstein-Barr, citomegalovirus y varicela zóster, que se van a unir en ese proceso de disfunción inmunometabólica, aumentando los riesgos de fatiga y de deterioro neurocognitivo asociado al Long COVID. Por ende, es necesario que los pacientes se sometan a un estudio de serologías víricas para ver su estado inmunitario y vislumbrar si existe o no algún tipo de reactivación viral.

Gracias a una colaboración con el doctor Vidal-Vanaclocha, de la Universidad George Washington, hicimos un estudio para las distintas situaciones del post-COVID. Mediante biomarcadores moleculares, estudiamos los trastornos asociados a alteraciones del sistema inmunoinflamatorio (el riesgo de trastornos tromboinflamatorios, el deterioro del buen estado inmunológico y la inmunodepresión, así como el riesgo cardiovascular que quedaría tras superar la infección activa por COVID aguda) y los trastornos asociados a alteraciones de la barrera hematoencefálica (el riesgo de neuroprotección inefectiva, el riesgo de enfermedad de pequeños vasos cerebrales, el riesgo de deterioro neurocognitivo y envejecimiento cerebral, y el riesgo de trastornos neuropsiquiátricos). Estudiamos, además, la reactividad inmunoinflamatoria hepática, el riesgo de resistencia a la insulina y prediabetes, el impacto que tiene el Long COVID en otras patologías –entre ellas la diabetes mellitus–, el riesgo de disbiosis y de síndrome de intestino permeable, así como el riesgo de hepatopatía no alcohólica asociado a la persistencia viral a nivel enteropático.

Por otro lado, con los biomarcadores somos capaces de valorar la reactividad pulmonar, la inflamación bronquiolar persistente y la alteración de la barrera alveolocapilar. En muchas investigaciones ya ha sido demostrada la alteración en la difusión de los gases. En el Hospital de Bellvitge, en España, estamos realizando un estudio con 284 pacientes; es un ensayo a doble ciego con el uso del medicamento montelukast y en el que hemos observado una alteración en la difusión de gases en más de un 80% de la muestra. Miramos, asimismo, el riesgo de enfermedad pulmonar intersticial idiopática y otros trastornos asociados al Long COVID, como el riesgo de osteoporosis, de posible cáncer oculto y de diversas enfermedades degenerativas por estrés oxidativo, envejecimiento celular e inmunosenescencia.

En cuanto a los diferentes fenotipos sobre los cuales hemos indagado durante estos meses en una serie de pacientes, hemos encontrado un endotipo neurovulnerable sintomático sin disfunción vásculo-inflamatoria sistémica, donde habría una reducción importante del factor neurotrófico derivado del cerebro y una disfunción de la mieloperoxidasa. Tenemos, igualmente, un endotipo neuroinflamatorio enterohepático, en donde se sumaría un aumento de las hepatocinas, entre ellas la Alfa-1-ácido glicoproteína, la Alfa-2-macroglobulina y la fetuína-A. Ello iría unido a una persistencia viral importante a nivel enterohepático.

También existen patrones de endotipos hepatopulmonares inmunoinflamatorios de alta vulnerabilidad encefálica. Dentro de este eje habría una persistencia de inflamación a nivel pulmonar, con un incremento de la molécula de adhesión celular neural. Además, hemos observado el fenotipo post-COVID hepatovascular, en el que habría una afectación de distintos factores a nivel plaquetario, que serían pro trombóticos o pro vasculares, originándose daño endovascular. Hay, en tanto, un patrón de paciente inmunovulnerable, con una hipofunción inmunitaria y un descenso marcado de interleuquinas y de mieloperoxidasa. Tenemos patrones mixtos; por ejemplo, un patrón enterohepático con inmunodeficiencia y patrones en los que existe una disminución de interleuquinas asociada a un aumento de hepatocitos.

En un estudio clínico del síndrome de Long-COVID postvacunal con el nutracéutico Vitamic Biosen (vitamina C, cúrcuma y boswellia), que fue publicado en Biomedical Journal, demostramos el aumento en la inflamación de estos pacientes –previa toma del tratamiento–, en la que se veían hepatocinas, la Alfa-2-macroglobulina, la fetuína-A y la Alfa-1-ácido glicoproteína sumamente elevadas en la totalidad de ellos, y patrones inflamatorios como la

CRP, aumento de la proteína amiloide y algunos factores de índole plaquetaria. Seis semanas después del inicio del tratamiento se observó un fuerte descenso a nivel de los marcadores enterohepáticos y de la CRP, además de una mejora de la proteína amiloide en varios de los pacientes. Eso llevó, al mismo tiempo, a una mejora de síntomas como la disnea, la depresión, los asociados a las alteraciones del sueño, problemas de dolor, neurosiquiátricos o los relativos a trastornos digestivos.

Tenemos otro estudio que se refiere a la persistencia de monocitos infectados (llamados monocitos inmortales) en el sentido de que, muchos meses después de la infección aguda, persistiría la proteína Spike dentro de ellos. La publicación describe la persistencia de las interleuquinas 13 y 4 en los procesos del síndrome de Long COVID o COVID persistente. Este es un caso real con biomarcadores del panel del doctor Bruce Patterson en pacientes nuestros, en Madrid, donde se observa claramente un aumento de la interleuquina 13, del RANTES –que se asociaría con aquella persistencia de monocitos infectados– y del factor de crecimiento endotelial vascular.

Veamos algunos ejemplos de casos reales, como el de un paciente de 48 años con temblores, espasmos musculares y fatiga post-COVID de dos años de evolución. En el estudio se demostró una IgG positiva alta a varicela zóster, IgG e IgM positiva a herpes virus 6, citomegalovirus positivo, parvovirus positivo, VCA IgG positiva, EBNA IgG positiva e IgG herpes virus positivo; es decir, una gran cantidad de reactivaciones virales que va asociada a un proceso de inmunosenescencia. También se realizó un estudio del metabolismo mitocondrial del paciente, a través de ácidos orgánicos, y se demostró una alteración del mismo a nivel de la orina con una serie de tóxicos que inducirían ese daño.

En el caso de otro paciente de 47 años con dolor neurálgico y con serologías virales positivas a citomegalovirus y Epstein-Barr, de más de siete meses de evolución, a quien se le realiza un serotipaje, se demuestra una hipoactividad y cómo los citotóxicos –que serían aquellos linfocitos T8 de mayor calidad a la hora de combatir las infecciones virales– se encuentran por debajo de los supresores, con lo que hay una ineficiencia del sistema inmunológico.

Tenemos el caso de una señora de 57 años con niebla mental leve, con post-COVID y estrés laboral, y sin serologías. Posee un número bajo de células, con NK normales, aunque tiene un déficit de linfocitos T8, de citotóxicos y de T4 y T8 activos. Es, realmente, una situación de

inmunodeficiencia bastante importante. Entonces, habría que pensar en una posible toxicidad quizá por metales pesados o, bien, en problemas a nivel del tubo digestivo o en deficiencias de vitamina D y vitamina A.

En otro caso, tenemos un paciente de 54 años con fibromialgia desde el año 2019 e infectado tres veces con COVID: en 2020, 2021 y 2022. Conocemos a muchas personas que adoptan la condición de COVID persistente en su segunda o tercera infección con este virus. El paciente en mención refería básicamente fatiga, observándose que existe una hipoactividad también con descensos de los T4 activos y los T8 activos. Para esta disfunción inmunitaria, es necesario realizar un tratamiento de inmunomodulación, como lo hacemos hoy en nuestra clínica.

Finalmente, otro ejemplo de hipoactividad es el de un paciente de 50 años con síndrome de Long COVID, fatiga física e infecciones respiratorias y urinarias de repetición. Hallamos unos T4 activos por debajo de la normalidad; en tal sentido, cabe recordar que los T4 serían para las infecciones de tipo bacterial, que era el caso de esta persona debido a las infecciones que la aquejaban.

En lo concerniente a la barrera intestinal, esta resulta fundamental en dicho proceso. Al romperse la homeostasis intestinal, se van a producir una serie de muropéptidos que generarán un daño a nivel sistémico; por ejemplo, del sistema nervioso. Se ha demostrado que ello se vincula con un aumento de la fatiga, con cefalea y con problemas de memoria y cardiovasculares. Y tratando esta disbiosis, hay una clara mejoría de los síntomas asociados a COVID persistente. En consecuencia, los estudios de microbiota son primordiales.

Tenemos el caso de un paciente con descenso de la regulación del moco intestinal, de la producción de butirato –asociado como ácido graso de cadena corta a la salud, también, de los sistemas endotelial y cardiovascular–, de la microbiota rica protectora y de contención, así como de la inmunomoduladora. En la regulación del moco intestinal de los individuos con Long COVID es una constante el déficit y la afectación de la bacteria más importante: la *Akkermansia muciniphila*, que hoy existe como probiótico y se puede dar a nuestros pacientes.

En un caso similar apreciamos una regulación a la baja de la mucosa intestinal, de la protección y de la contención. La *Akkermansia muciniphila* aparece otra vez en niveles muy por debajo de la normalidad, mientras que la *Faecalibacterium*

prausnitzii, que también se asocia con nuestra salud intestinal, se muestra alterada.

Es fundamental, por otro lado, estudiar la microbiota oral. Sabemos que la mucosa oral estaría igualmente relacionada con procesos inflamatorios degenerativos sistémicos y que el crecimiento de la bacteria oral a nivel intestinal es un proceso de mayor inflamación. Entonces, la salud bucodental de los pacientes resulta esencial.

En resumidas cuentas, nos encontramos frente a una situación de oxidación, de inflamación, de situación protrombótica, de angiogénesis y de envejecimiento celular inmunitario. Por lo tanto, debemos hacer que la balanza vaya hacia la antioxidación, la antiinflamación, lo antitrombótico, el antienvjecimiento y la vasodilatación.

En estos años iremos conociendo más del COVID persistente para que contemos con mejores dianas terapéuticas. Hoy en día existen, entre otras alternativas, el reposicionamiento de moléculas y la utilización de antioxidantes, de antiinflamatorios y, en algunos casos, de sustancias que tengan competitividad frente al receptor del ACE2. Porque, tal como decía el doctor Santiago Ramón y Cajal: “Mientras el cerebro sea un misterio, el universo continuará siendo un misterio”.

Preguntas:

Existen cuadros similares al COVID en otras enfermedades (sépticas, no sépticas, tumorales) y, dentro de la evolución de este virus, los estados proinflamatorios por las interleuquinas llegaron a ser muy importantes, de manera que, por ejemplo, en la fase aguda se detectó un nivel alto de interleuquina 6. ¿El Long COVID sería una expresión de persistencia de otros tipos de interleuquinas? ¿Qué clase de moduladores emplea usted para el tratamiento?

La interleuquina 4, por ejemplo, estaría ligada de manera persistente a la interleuquina 13, y lo que utilizamos básicamente es microinmunoterapia o micro-RNA para modular el sistema inmune, pero también tenemos terapias a nivel mitocondrial, de antioxidación, tanto por vía endovenosa como por vía oral o subcutánea, ya que es primordial mejorar el metabolismo mitocondrial, unido a la mejora del sistema inmune. Además, los condicionantes de estilos de vida son fundamentales para la senescencia: la calidad del sueño, la actividad física (que es antiinflamatoria), evitar el estrés psicológico. Entonces, se trata

de una visión multidisciplinar, en la cual es necesario el abordaje a través del sistema nutricional, con una buena suplementación y una valoración del estado inmunológico. Porque, como hemos observado, hay diferencias, situaciones de hipoinmunidad e hiperinmunidad; por lo tanto, es necesario regular primero el sistema inmune y, después, ir más allá: desinflamar, antioxidar, tratar las reactivaciones virales y descartar otras enfermedades y situaciones de toxicidad por metales pesados, por ejemplo. Vivimos en la sociedad del conocimiento; sin embargo, el mundo urbano tiene una serie de circunstancias y consecuencias diferentes a las del mundo rural y que suponen un mayor riesgo para nuestra salud inmunitaria. Por tal razón, hay que enfocar al paciente como un todo, de forma holística, para revertir cada punto de este proceso proinflamatorio y de inmunosenescencia.

¿Cuál es la dosis promedio y el tiempo aproximado de administración de Vitamic Biosen en pacientes adultos con enfermedades autoinmunes, como fibromialgia y vasculitis o daño epitelial?

La dosis con la que se realizó el estudio fue de 10 gotas cada 12 horas de la solución micélica de vitamina C, cúrcuma y boswellia.

11. Diagnóstico diferencial

Dra. Carmen Navarro Muros (España)

Directora del área de Medicina Ambiental de la clínica Blue Healthcare en España y miembro de la Sociedad Internacional de Enfermedad de Lyme e Infecciones Asociadas (ILADS)

Buenos días. Lo primero que debemos considerar es la etiopatogenia del Long COVID. Lo que genera la sintomatología es una hiperinflamación crónica por una alteración del sistema inmune, por un aumento de las citoquinas inflamatorias y, también, por un incremento de los radicales libres, lo cual hace que se rompa la homeostasis redox del organismo. Es una sintomatología multiorgánica, multisistémica y tan generalizada que a los médicos a veces nos confunde porque estamos acostumbrados a la patología de un órgano.

Si nos basamos en la etiopatogenia de la inflamación crónica, podemos establecer un diagnóstico diferencial con otros procesos que lleven también a esta hiperinflamación crónica. En principio tenemos, por ejemplo, el síndrome de fatiga crónica o encefalitis miálgica, que nosotros clasificamos dentro de las enfermedades ambientales: con sintomatología multiorgánica, como la fibromialgia y la sensibilidad química múltiple, que se caracterizan por el aumento del estrés oxidativo en el organismo, generado por factores ambientales –como exposiciones químicas prolongadas–, exposiciones electromagnéticas y reactivaciones bacterianas o virales, entre otros.

El síndrome de fatiga crónica es una enfermedad compleja y debilitante. Con frecuencia, los pacientes refieren que el inicio de la enfermedad estuvo precedido por un síndrome seudoinfeccioso o una enfermedad infecciosa, como una mononucleosis o un trastorno gripal. Los criterios para su diagnóstico se basan en una serie de síntomas que fueron detallados en un documento publicado por el Instituto de Medicina Americano en 2015. Estos síntomas, muy parecidos a los del Long COVID persistente, son el deterioro sustancial de los niveles de actividad, una fatiga severa que no se alivia con el reposo, un malestar postesfuerzo tras la actividad física o mental, un sueño no reparador, la intolerancia ortostática y el deterioro cognitivo.

Sobre la encefalitis miálgica y su asociación con el Long COVID se ha documentado algo. Hay ciertos estudios que nos demuestran cómo el COVID prolongado y la fatiga crónica comparten mecanismos moleculares idénticos.

Un evento estresante inicial –que puede ser una exposición tóxica o una infección viral o por otro microorganismo– origina un proceso inflamatorio, un sistema inmune alterado, un aumento del potencial redox. Esto genera neuroinflamación y, por consiguiente, la sintomatología característica.

Otros procesos en los que deberíamos establecer un diagnóstico diferencial con el Long COVID son las reactivaciones virales. Algunos virus permanecen inactivos en nuestro organismo, sin enfermarnos, y pueden llegar a reactivarse si estamos ante una alteración del sistema inmune, por otra infección o por el estrés, generando un proceso inflamatorio crónico y dando lugar a una variedad de manifestaciones clínicas que incluyen fatiga, siconeurosis/niebla mental, trastornos del sueño, artralgias, dolores de cabeza, fiebre, erupciones cutáneas.

Los virus más frecuentes detectados en casos descritos como Long COVID pertenecen a la familia de los herpes, como los citomegalovirus, el virus de Epstein-Barr, el varicela zóster y, en segundo lugar, otros virus como los herpes 1 y 2 y los herpes 6 y 7.

Hay otro síndrome llamado enfermedad del moho o síndrome de respuesta inflamatoria crónica, una enfermedad multisistémica y multisintomática que se caracteriza por la exposición a biotoxinas (toxinas de mohos, plantas y/o animales). La inflamación puede afectar a cualquier órgano o sistema del cuerpo y, si no es tratada, se vuelve cada vez más debilitante. La sintomatología más frecuente incluye cansancio, fatiga postesfuerzo, desorientación, pérdida de memoria, mareos y desequilibrio al caminar, así como dolor muscular y articular.

Sin embargo, me quiero detener más en la enfermedad de Lyme que, en Europa, es la enfermedad infecciosa más frecuente transmitida por vectores. Su forma de contagio más aceptada es la mordedura de garrapatas portadoras de una bacteria llamada *Borrelia burgdorferi*. Es una enfermedad multisistémica en la que predominan las manifestaciones dermatológicas, reumáticas, neurológicas y cardíacas. La garrapata transmisora puede portar otras bacterias, como *Anaplasma*, *Ehrlichia* o *Rickettsia*. Es lo que denominamos coinfecciones. Además, hay otros mecanismos de contagio, tales como la transmisión transplacentaria –de madre a hijo–, el llamado Lyme congénito.

La enfermedad de Lyme se presenta como una infección localizada temprana, una infección temprana diseminada o una infección tardía o persistente, que puede aparecer recién al año.

Pero hay un evento que se llama enfermedad de Lyme crónica, persistente, refractaria, que no está reconocida a nivel mundial y que vemos en la clínica a diario, aunque no se incluyó en los estudios iniciales. No obstante, a efectos de las directrices de la Sociedad Internacional de Enfermedad de Lyme e Infecciones Asociadas (ILADS), la variante crónica incluye las sintomatologías persistentes, como fatiga, disfunción cognitiva, cefaleas, trastornos del sueño y otras características neurológicas: neuropatías, presentaciones neurosiquiátricas, cardíacas y problemas musculoesqueléticos.

Se le llama enfermedad de Lyme crónica ya que puede aparecer semanas, meses o años después de haber tenido la persona un evento con una garrapata. Y a pesar del tratamiento por 30 días, los síntomas pueden continuar (enfermedad de Lyme persistente). El paciente puede recaer en ausencia de otra picadura de garrapata o erupción del eritema migratorio (enfermedad de Lyme recurrente), o responder mal al tratamiento antibiótico (enfermedad de Lyme refractaria).

Estos procesos tienen en común una hiperinflamación crónica, la alteración del sistema inmune y el aumento de citoquinas y de potenciales redox. ¿Así cómo podríamos establecer un diagnóstico diferencial? Pues, buscando este tipo de marcadores. Pero, como todos los comparten, no hay ninguno que sea cien por cien específico y sensible a cada uno de los procesos. Ni los marcadores inflamatorios ni los marcadores inmunológicos –por más complejos que sean– son marcadores específicos; tampoco aquellos que miden el daño oxidativo celular.

Por lo tanto, ¿qué nos puede quedar para hacer un buen diagnóstico diferencial? Entonces, volvemos casi a los orígenes de la medicina: elaborar una buena historia clínica. Si lo hacemos y dedicamos un poco de tiempo a escuchar y a observar a nuestro paciente, es posible que lleguemos a conclusiones importantes que, luego, nos pueden ayudar a realizar un diagnóstico correcto y a establecer un tratamiento aceptable.

En las personas que sufren estos procesos de inflamación crónica resulta fundamental conocer sus antecedentes familiares, porque la carga genética puede decir mucho de la sintomatología del paciente. Tenemos que investigar con profundidad sobre todo a la madre del paciente, pero también al padre, a los familiares. Podemos hacer una historia viendo a la familia materna, viendo si hay eventos que se repiten en otros miembros de ella. Podemos investigar a qué se dedicaban los padres, si tenían aficiones como la caza o la hípica, pensando un poco en procesos bacterianos. Debemos averiguar, igualmente, si

en el ambiente laboral de los padres había toxicidad, pues no solo la enfermedad de Lyme se transmite por vía transplacentaria, sino también la toxicidad.

Es primordial, asimismo, conocer los antecedentes personales del paciente: situaciones estresantes, problemas emocionales, inconvenientes menores de salud que haya podido sufrir. Tenemos que mirar la gestación, el parto, la lactancia, la infancia, hasta llegar a la actualidad. Entonces, con el paciente debemos establecer una historia en la que él sea capaz de contarnos sus hábitos nutricionales, sus hábitos tóxicos, si se ha expuesto o no a sustancias químicas, tanto en su entorno laboral como en su vivienda; si se ha expuesto a toxinas del moho porque ha vivido en zonas húmedas, cuántas veces se ha vacunado, si ha tenido reacciones a las vacunas, alergias, intolerancia; si ha tenido episodios infecciosos repetidos, si tiene una buena salud bucodental, considerando que puede haber un proceso infeccioso sin diagnosticar durante tiempo, etcétera.

Es importante, además, la exploración física. Tendremos que pedir pruebas de imagen si las necesitamos, pero hacer también una exploración general, que nos puede decir mucho sobre la frecuencia y el ritmo cardiacos; realizar una inspección cutánea, preguntarle al paciente si ha tenido estrías en la piel, si tiene alguna inflamación, una monoartritis, una articulación inflamada; si tiene o ha tenido adenopatías maxilares, axilares, inguinales; si ha tenido candidiasis, para lo cual nos puede mostrar la lengua. En síntesis, hacer una exploración física quizás más en el detalle que una exploración física tan general.

Debemos, finalmente, llegar a la historia clínica actual y preguntarle a la persona cómo se siente, si el cuadro empezó inmediatamente después de un contagio o más tarde, cómo se encontraba antes, si hay circunstancias que mejoran la sintomatología que tiene, si hay circunstancias que la empeoran, si en el mismo periodo del contagio tuvo otras infecciones, si tuvo episodios de estrés emocional, traumatismos intensos, exposiciones químicas fuertes.

Con toda esta información podemos ir hacia cuestionarios de síntomas detallados que nos pueden ayudar a hacer un diagnóstico de la enfermedad de Lyme y de sus coinfecciones. En nuestra clínica utilizamos el cuestionario del doctor Horowitz, quien es uno de los médicos más reconocidos y prestigiosos en Estados Unidos. Ese cuestionario nos ayudará a tener un diagnóstico certero de la enfermedad.

Vemos cómo la sintomatología por la que preguntamos es una sintomatología multisistémica, multiorgánica: fiebre, pérdida de pelo, adenopatías, síntomas

que pueden pasar desapercibidos en alguna otra consulta; irregularidades menstruales, disfunción vesical, cistitis intersticial, vejiga hiperactiva, falta de aire, dolor costal, otros dolores articulares, rigideces, contracturas musculares, de la cara, dolores de cabeza. Debemos considerar también los cambios de humor, las dificultades para hablar, la falta de concentración, la pérdida de memoria y la desorientación del paciente. Todos estos síntomas nos van ayudando –mientras vamos marcando la frecuencia del síntoma: si es leve, moderado o severo– a tener el diagnóstico mediante una puntuación.

El cuestionario incide en una puntuación de una sintomatología más directa, constituida por los síntomas más comunes y a los que se les da un papel especial: 1) la fatiga, 2) los olvidos frecuentes y la pérdida de memoria a corto plazo, 3) el dolor o la inflamación articular, 4) la sensación de hormigueo, el entumecimiento, el ardor o la punzada aguda, y 5) las alteraciones del sueño: excesivo, muy escaso o el despertarse muy temprano.

Muchas personas tienen estas bacterias latentes en el organismo. Debido al evento del COVID, el estrés ha generado que el sistema inmune se deprima; entonces, aparece una sintomatología que podía haber estado enmascarada o que era leve –o el paciente incluso podía vivir con ella– y que, de pronto, luego del COVID, empieza a ser mucho más limitante.

En nuestra clínica hicimos un estudio con 183 pacientes diagnosticados con enfermedad de Lyme crónica, y damos fe de que casi todos tenían fatiga, pérdida de memoria, desórdenes en el sueño, alteraciones intestinales, dolores musculares y todos los síntomas que hemos nombrado desde el inicio de la ponencia.

Con dicho cuestionario podemos establecer un diagnóstico diferencial, pero estas coinfecciones, las bacterias que se hallan presentes cuando a una persona le muerde una garrapata, pero que pasan desapercibidas para los médicos, también nos pueden ayudar a establecerlo. La *ehrlichia*, por ejemplo, y el anaplasma nos pueden generar fuertes dolores de cabeza. Una persona puede tener un proceso latente o con una sintomatología más o menos controlada y, después de pasar el COVID, podría empezar a sentir fuertes dolores de cabeza, con sintomatología gripal y dolores musculares.

Tenemos que buscar estas coinfecciones porque son muy frecuentes en los post-COVID. La *rickttsia* genera endocarditis, mientras que la *bartonella* es una bacteria que está muy unida a la *borrelia*, a las enfermedades infecciosas

transmitidas por garrapatas, y se presenta en casi todos los casos de enfermedad de Lyme crónica, originando bastante sintomatología, como problemas oftalmológicos o pérdidas de visión en personas que en algún momento han tenido eventos con el estrés. Asimismo, el individuo puede tener una *bartonella* cuando siente dolores en las plantas de los pies, fascitis plantar. La *bartonella* causa, igualmente, la denominada enfermedad por arañazo de gato. Y si vemos el mycoplasma y la sintomatología que puede ocasionar en el organismo, es similar a la del COVID persistente. Por otra parte, la *babesia* y la *bartonella* agravan problemas psicológicos anteriores.

También podemos establecer un diagnóstico diferencial con los virus. Debemos tener en cuenta que el Epstein-Barr es capaz de generar mucha disfunción autonómica, que el citomegalovirus ocasiona alteraciones oculares y que los parvovirus pueden estar presentes como reactivaciones virales, lo mismo que los virus del herpes.

Evidentemente, si pensamos en una enfermedad de Lyme crónica o en un proceso bacteriano, intracelular —que puede estar latente—, lo más adecuado es intentar establecer un diagnóstico serológico. El problema de las pruebas serológicas es que tienen muchas posibilidades de arrojar falsos negativos, son poco específicas y poco sensibles, lo cual hace que muchos pacientes se queden sin diagnosticar. Las pruebas que se realizan en nuestros hospitales, en España, son el test Elisa para detectar anticuerpos, el IgM, el Western-Blot y la técnica de ampliación genética, como la PCR. Ninguna de ellas posee una sensibilidad exagerada para detectar estas bacterias cuando se trata de una enfermedad de Lyme crónica.

Hay otras pruebas, como el análisis de inmunidad celular, el test de Phagos, la microscopía de campo oscuro, el test Elisa C6, el recuento de células CD57+/CD3- y el CD14 soluble, aunque todavía no se ha encontrado ninguna que sea cien por cien sensible y/o específica como para que la enfermedad tenga un diagnóstico certero. También deberíamos diagnosticar las coinfecciones con los test que se hallan a nuestro alcance, como el test Elisa y el Elispot LTT.

Después de todo lo manifestado, lo que debemos valorar en el paciente para llegar a un buen diagnóstico es si al margen de este virus hay otros, si hay otras bacterias, si hay infecciones por hongos, si hay infecciones por parásitos, si se ha expuesto a mucha toxicidad a lo largo de su vida, a bastante estrés emocional, a metales pesados. Aparte de ello, debemos considerar el propio estado de

salud del paciente: cómo está su función endocrina y gastrointestinal; si tiene disfunción hepática, más fatiga, trastornos del sueño, etcétera.

Podemos describir un caso clínico que llegó a la consulta a fines del año pasado, luego del verano. Era un hombre cubano de 50 años que, tras haberse contagiado de COVID-19, sentía una fatiga extrema muy limitante, alteraciones neurocognitivas, dolores articulares y musculares. Entonces le hicimos una historia clínica. Él consideraba que tenía muy buena salud, y solo le echaba la culpa a esta infección. En sus antecedentes personales tenía migraña desde la niñez, episodios de sudoración nocturna intensa a lo largo de los años, pero no les daba importancia, y le aparecían herpes de repetición cada vez que tenía un evento estresante. Sus antecedentes familiares no eran de demasiado interés, y había vivido en un entorno rural hasta que vino a España, hace 22 años. Tenía siete empastes de mercurio en la boca, comía mucho pescado y había estado en contacto con hongos o con humedades en su vivienda, tanto en su país como en España. Él convivía con sus episodios de cansancio y le echaba la culpa de ellos al estrés del trabajo; intentaba descansar lo que podía y seguía adelante.

A los 40 años, el paciente empezó a tener algunos problemas digestivos, con diagnóstico de intolerancia a la lactosa, y a partir de ahí se le retiraron los lácteos y parece que mejoró. Durante la pandemia pasó muchísimo estrés porque trabajaba en un laboratorio y debía viajar continuamente, lo cual derivaba en herpes oral recurrente. La primera dosis de la vacuna no le generó ninguna sintomatología, ningún efecto; la segunda tampoco, pero a los seis meses debutó con una miocarditis, con una intolerancia al mínimo esfuerzo; se le diagnosticó una miocarditis eosinofílica, estuvo ingresado y recibió tratamiento corticoideo durante tres meses.

Al salir del hospital, el cansancio se le hizo extremo, no se podía levantar de la cama, le costaba moverse y sentía muchos dolores. La falta de concentración y la pérdida de memoria reciente le generaban estrés y bastante miedo; los miembros superiores e inferiores le hormigueaban; tenía parestesias, dolores de cabeza, sensación de falta de aire, visión borrosa, acúfenos, insomnio y alteraciones digestivas inespecíficas. Se le diagnosticó de Long COVID en el hospital. Entonces vino a la consulta y, por toda esa sintomatología y el hecho de haber convivido en aquel entorno rural durante tanto tiempo, vimos –gracias al cuestionario de síntomas de Horowitz– que había posibilidades de que tuviera una enfermedad de Lyme. Se le practicó un test de inmunidad celular frente a *borrelia* y le salió positivo. Se le hizo el test Tick Plex frente a *borrelia*, además de dar positivo a esta, dio positivo a *rickttesia* y a *mycoplasma*.

Adicionalmente, como el hombre tenía siete empastes de plata y de mercurio, y había comido mucho pescado, le hicimos un test de metales pesados en cabello, que nos indica la exposición que ha podido tener a los mismos. Vimos que en el cabello le aparecía mercurio, arsénico, uranio y otros tipos de metales. El cabello también nos puede dar información sobre el exceso o el déficit de minerales en nuestro organismo; en su caso, él tenía un déficit. Ahora se halla en tratamiento y está bastante mejor de su sintomatología. Todavía se siente algo cansado, pero se viene recuperando satisfactoriamente.

En resumen, investigando en la sintomatología del paciente y en su historia —y utilizando las pruebas pertinentes—, podemos llegar a un diagnóstico que nos ayude a optar por un tratamiento eficaz y, en consecuencia, la persona se recupere mejor.

Pregunta:

¿Podemos hacer un diagnóstico diferencial de Long COVID más preciso frente a agentes micóticos?

En realidad, como se dice coloquialmente, lo que tenemos es lo que hay. El diagnóstico es por exposición, y no lo podemos obtener de un modo claro. Hay pruebas de micotoxinas en orina que nos pueden hacer ver si el paciente se ha expuesto a hongos en el pasado, pero un diagnóstico preciso es la historia del paciente, la sintomatología y la exposición que ha podido tener en los meses o años anteriores.

12. Long COVID y cáncer

Dr. Alfredo Aguilar Cartagena (Perú)

Doctor en Neurociencias y Biología del Comportamiento

El SARS-CoV-2 surgió a finales de 2019 como el tercer coronavirus humano identificado en el siglo XXI. Este se dirige inicialmente a las células epiteliales, a las endoteliales y a los macrófagos alveolares a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y de la serina proteasa transmembrana 2 (TMPRSS2), causando síntomas atribuibles a los pulmones, tracto digestivo, riñones, corazón, cerebro y otros órganos.

El cáncer es un conjunto de enfermedades complejas cuyo pronóstico depende del momento del diagnóstico y la intervención terapéutica. Según Globocan, en 2020 su incidencia a nivel global fue de 19.3 millones, con una mortalidad de 10 millones, y para 2040 la incidencia será de 28.9 millones, con una mortalidad de 16.2 millones.

La pandemia por el virus de SARS-CoV-2 dejó profundas huellas en el ecosistema de salud a nivel global. La disrupción provocada en los servicios especializados en atención oncológica ha llevado a la disminución de los diagnósticos tempranos, retraso de tratamientos y alteración de las terapias en curso.

La consecuencia de esto fue que los oncólogos se vieron obligados a redefinir todo el proceso diagnóstico y terapéutico, en función de la prevalencia local y el impacto de la pandemia. Los proveedores de servicios de salud, los pacientes y sus cuidadores se adaptaron de inmediato con tal de reducir el impacto hasta donde fuera posible.

Hasta cierto punto, diferir los procedimientos para la atención del cáncer como resultado de la pandemia resultaba lógico y sensato en determinado momento, pero las sucesivas olas que caracterizaron a la infección no garantizaban un fin a corto o mediano plazo. Por lo tanto, no era posible subestimar por más tiempo aquellas condiciones que no eran del COVID-19 y que amenazan la vida, como el cáncer, porque podía agregarse una crisis más de salud pública.

Conocemos que entre la investigación básica del cáncer y los cambios en la atención del mismo hay una larga línea de tiempo, y detenerla va a desacelerar el progreso que se viene logrando.

Con el fin de preservar la capacidad resolutive de los hospitales y centros de salud en favor de los pacientes con COVID-19, los llamados tratamientos y cirugías “electivas” contra el cáncer han perdido prioridad. Algunos pacientes oncológicos están recibiendo quimioterapia y/o radioterapia menos intensa. Las disciplinas básicas del tratamiento oncológico: cirugía, radioterapia y terapia médica (quimioterapia, terapia hormonal, terapia biológica dirigida, inmunoterapia), además de los cuidados paliativos y de apoyo continuo, que son las partes fundamentales en el tratamiento multidisciplinario del paciente oncológico, se han visto mermados.

Las personas en vías de recuperación de cáncer y que han tenido COVID-19 podrían atribuir erróneamente sus síntomas al COVID prolongado; sin embargo, es mandatorio tener presente que podría estar relacionado con el cáncer. Al principio de la pandemia, nos preocupaba que la supresión inmunológica asociada al administrar quimioterapia pudiera incrementar el riesgo de COVID-19. Ahora sabemos que es de mayor riesgo no tratar un cáncer que lo requiere.

El SARS-CoV-2 gana la entrada al organismo humano vía interacción ACE2, y la presencia de esta enzima a través del organismo crea una mayor susceptibilidad a alteraciones cardiacas, diabetes e infección, todas estas probables razones para la falla orgánica múltiple. La ACE2 desempeña un papel importante en el desarrollo del cáncer. La inflamación, el acúmulo de citoquinas, la vasoconstricción y el aumento en la permeabilidad del endotelio vascular son comunes tanto en cáncer como en COVID-19.

La expresión de ACE2 es mayor en algunos cánceres, como de pulmón, cérvix, páncreas y riñón, mientras que su expresión está disminuida en los de mama, próstata e hígado. La condición depende principalmente del tipo de tumor y de la etapa clínica. Por considerar al sistema renina, angiotensina-aldosterona tiene un papel crucial en el cáncer y es responsable de la proliferación celular, la angiogénesis y la inflamación.

El receptor serina 2 proteasa transmembrana es un sitio de unión del SARS-CoV-2 y se desarrolla con la formación de la proteína S. Es interesante que la transcripción de esta enzima en los pulmones se altera

por andrógenos o derivados de ellos, causando una reducción de niveles de andrógenos en pacientes con cáncer de próstata, lo que directamente afecta la infección por COVID-19 y su severidad. Por lo tanto, en pacientes con cáncer de próstata existe una mayor expresión de la enzima en comparación con los de tipo renal, pulmón, colorrectal o de páncreas.

El ritmo de personas infectadas en el mundo con el SARS-CoV-2 aumentaba exponencialmente hacia febrero de 2022, alcanzando un impresionante impacto en la salud y calidad de vida a nivel global y, principalmente, en el cáncer. En mayo de 2020, los pacientes con cáncer alcanzaban el 2% entre los pacientes con COVID-19. La Sociedad Europea de Cáncer ya reportó en su congreso de setiembre de 2021 que el 15% de pacientes con esta enfermedad presenta efectos a largo plazo al recuperarse del COVID-19. El análisis demostraba que el problema se basa en las asociaciones moleculares entre COVID-19 y cáncer, como inflamación, inmunidad, papel de enzima convertidora de angiotensina 2.

Diversos estudios lograron estratificar el riesgo, encontrando que los tumores hematológicos, nasofaríngeos, cerebrales, digestivos y pulmonares eran de alto riesgo de mortalidad en COVID-19, mientras que los tumores genitourinarios, genitales femeninos, de mama y de tiroides tenían un riesgo moderado. En pacientes y sobrevivientes de cáncer se reporta tres veces mayor riesgo de presentar eventos severos y muerte, además de riesgo aumentado de ser infectado por COVID-19. Específicamente, existe mayor riesgo en pacientes que se sometieron a tratamientos oncológicos recientes.

No sabemos a ciencia cierta si el SARS-CoV-2 sea un virus oncogénico, pero tampoco podemos descartar la posibilidad de un mayor riesgo de cáncer entre los sobrevivientes de COVID-19. En particular, los cánceres relacionados con la obesidad, entre ellos el colorrectal, pueden presentarse como resultado de defectos en la autofagia y el bloqueo del flujo autofágico y, también, escape inmune en sobrevivientes de COVID-19.

Las partículas virales interactúan con la maquinaria de autofagia del huésped; por ende, se plantea también que el SARS-CoV-2 podría ser potencialmente un virus oncogénico al bloquear el flujo de autofagia, así como al conducir a un escape inmunológico por la desregulación del MHC-I. También se considera que la desregulación resultante en la autofagia celular podría afectar la respuesta al tratamiento en las células cancerosas.

La inflamación crónica se ha relacionado con varios pasos implicados en la carcinogénesis, como la transformación celular, la promoción, la supervivencia, la proliferación, la invasión, la angiogénesis y la metástasis. El cáncer es un proceso de múltiples etapas definido por al menos tres fases: iniciación, promoción y progresión. El estrés oxidativo interactúa con las tres etapas de este proceso. Las complicaciones potenciales a largo plazo de esta infección resultan de la persistencia de las partículas virales en los tejidos del organismo que interactúan con la maquinaria de autofagia de las células del huésped en el contexto del desarrollo del cáncer, progresión del cáncer y metástasis. La autofagia es todavía una interrogante clave en el binomio cáncer y COVID-19.

El estrés oxidativo continuo puede conducir a la inflamación continua, la que a su vez podría mediar la mayoría de las enfermedades crónicas, incluyendo cáncer, inflamación, obesidad, diabetes y enfermedades cardiovasculares, neurológicas y pulmonares. El estrés oxidativo activa diversos factores de transcripción.

La activación de estos factores de transcripción puede conducir a la expresión de más de 500 genes diferentes, incluidos los de los factores de crecimiento, citoquinas inflamatorias, quimiocinas, moléculas reguladoras del ciclo celular y moléculas antiinflamatorias. El estrés oxidativo activa las vías inflamatorias que conducen a la transformación de una célula normal en una tumoral, la supervivencia de las células tumorales, la proliferación, la quimiorresistencia, la radiorresistencia, la invasión, la angiogénesis y a la supervivencia de las células madre.

En general, las observaciones realizadas hasta la fecha sugieren que el estrés oxidativo, la inflamación crónica y el cáncer están estrechamente relacionados.

En los pacientes con cáncer surgen células de inmunidad innata, especialmente citoquinas que causan inflamación e infiltración de neutrófilos responsables de condiciones severas. Las citoquinas inmunosupresoras se encuentran aumentadas y son responsables del estado de inmunidad del organismo. Después de la infección por COVID-19, las citoquinas aumentan gradualmente. La tormenta por citoquinas del síndrome de distrés respiratorio es causa de muerte por COVID-19.

En la asociación letal del cáncer y COVID-19, es el estado inflamatorio el que conduce el ritmo de progresión del cáncer; el tipo de cáncer, el estadio clínico y las metástasis son factores importantes. Después de la infección por

COVID-19, el ritmo en el cual la tormenta de citoquinas ocurre define la severidad y conduce a las estrategias terapéuticas. La respuesta del huésped al brutal daño exhibido por la tormenta de citoquinas crea la respuesta inmune hiperactiva en el distrés respiratorio. La condición puede llevar a la falla orgánica múltiple y, en casos extremos, a la muerte con cáncer e infección. Es de importancia en las investigaciones clínicas de IL-6 e IL-10, ya que pueden predecir la susceptibilidad de COVID-19 en pacientes con cáncer. En base a estos datos, las citoquinas pueden servir como marcadores diagnósticos para la estimación de la severidad de la condición y del manejo de este binomio fatal y grave.

Otro factor importante a considerar, con implicancia pronóstica para COVID-19 en pacientes con cáncer, es el consumo de tabaco, y esto puede ser debido a que la expresión del gen del ACE2 es mayor con la utilización de tabaco. Aun cuando el ACE2 está expresado en varios órganos, el nivel en humanos sanos y en pacientes con cáncer, así como en COVID-19, son diferentes, esto en consideración probablemente a su expresión en diferentes órganos y en varios tipos de tumores. En la actualidad se estudian los diferentes tipos de cáncer y de COVID-19 en relación con la expresión de la ACE2. No obstante, aún se requieren estudiar los mecanismos relacionados.

Se describe, de forma importante, que la relación bidireccional entre el desbalance redox, la inflamación, los déficits metabólicos de energía y el estado hipometabólico se encuentra en ambas enfermedades.

Algunos autores contemplan la hipótesis de que el SARS-CoV-2 puede ser capaz de mantener una infección persistente dentro del huésped y que dentro de algunos años podríamos observar un aumento en la incidencia de algunos tumores por efectos carcinogénicos de este coronavirus.

Para que esto se pueda presumir, deben verificarse simultáneamente dos supuestos principales: infección persistente por SARS-CoV-2 y evidencia de mecanismos carcinogénicos por esta. El SARS-CoV-2 puede ser capaz de perjudicar directamente al gen del retinoblastoma PRb y al gen P53, guardianes clave con funciones supresoras de tumores. El COVID-19 muestra una respuesta inflamatoria preeminente con un marcado estrés oxidativo, lo que actúa tanto como iniciador, como promotor de la carcinogénesis, aspecto crucial a estudiar y determinar en el COVID largo.

En caso de que exista un riesgo carcinogénico asociado al SARS-CoV-2, las implicaciones para la salud pública son trascendentes, ya que los pacientes infectados deben ser vigilados de cerca durante largos periodos de seguimiento.

En cáncer, el riesgo de coagulación, es una condición conocida que se origina debido a la presencia del propio cáncer y el riesgo asociado con trombosis dependiente de la etapa de la enfermedad, el tiempo de diagnóstico, el tipo de tumor y la terapia anticáncer. Es de mencionarse que el tipo modifica el riesgo de severidad de la coagulación: adenocarcinomas, cáncer de pulmón, de páncreas, gastrointestinal y de ovario presentan un riesgo elevado de coagulación, mientras que el riesgo es bajo en mama, melanoma y próstata.

El PACS (*Post Acute Coronavirus Syndrome*) o COVID largo, COVID-19 postagudo, síndrome post-COVID o síndrome COVID-19 postagudo, se ha definido como aquel que se extiende más allá de tres semanas desde el inicio de los primeros síntomas, y se ha propuesto el término COVID-19 crónico para referirse a los casos de PACS en los que los síntomas se extienden más allá de las 12 semanas. Existen varias definiciones en distintos estudios, por lo que es evidente que no existe acuerdo sobre la definición de COVID largo.

Aunque persisten sin conocerse las causas exactas del COVID prolongado o sus secuelas, se han propuesto como posibles mecanismos los cambios fisiológicos generados por el virus, las alteraciones inmunológicas secundarias a la interacción virus-huésped y el daño inflamatorio como respuesta a la infección aguda.

A partir de julio de 2021, el “COVID largo”, también reconocido como las condiciones post-COVID, puede considerarse ya una discapacidad, según la Ley de Estadounidenses con Discapacidades (ADA).

Los mecanismos subyacentes en el COVID prolongado no se conocen con claridad, aunque se han establecido algunas hipótesis que podrían implicar lo siguiente: cambios fisiopatológicos generados por la persistencia del virus localizado en reservorios tisulares o células del sistema inmune donde permanecería activo, alteraciones inmunológicas secundarias a la interacción virus-huésped que generarían una respuesta inmune aberrante, daño tisular de origen inflamatorio que continúa tras la respuesta a la infección aguda y por la hiperactivación de la coagulación y las plaquetas, aunque cada síntoma clínico del COVID prolongado podría tener sus propias vías.

La alteración de la respuesta inmune en los pacientes con COVID largo debido a la persistencia de la infección se traduce en una inadecuada respuesta inmune innata, reducción de la actividad del sistema de interferón, cambios patológicos en los mecanismos inflamatorios, mal funcionamiento de los macrófagos en etapas tempranas, alteraciones en la inducción de la respuesta inmune adaptativa a través de la estimulación de las células T efectoras con propiedades proinflamatorias e ineficacia para eliminar el SARS-CoV-2.

La causa de la inadecuada respuesta inmune en los pacientes con COVID largo podría ser consecuencia de alteraciones en el componente genético de la inmunidad-haplotípica del complejo mayor de histocompatibilidad. La participación de las células B en la autoinmunidad debe ser considerada en la etiopatogenia del COVID largo. Se ha descrito una alteración de la función tiroidea en el 15-20% de los pacientes con COVID-19. La disfunción tiroidea podría desempeñar un papel en la etiopatogenia de la autoinmunidad asociada al COVID prolongado, al igual que las deficiencias nutricionales, las cuales se consideran mediadores pro resolución especializados, producidos por las células del sistema inmune innato.

La disbiosis de la microbiota intestinal tras la resolución de la enfermedad podría contribuir a la persistencia de los síntomas gastrointestinales y neurológicos, tomando en cuenta que la infección producida por el SARS-CoV-2 es sistémica. Los pacientes con COVID largo pueden no ser capaces de eliminar completamente el SARS-CoV-2 después de la fase de infección aguda debido a una respuesta inmunitaria alterada. Esta se reactiva periódicamente cuando se producen cambios en la homeostasis del sistema inmunitario, provocando brotes de sintomatología. En la infección aguda por SARS-CoV-2, los síntomas gastrointestinales (pérdida de apetito, náuseas, vómitos, diarrea y molestias abdominales) afectan del 10 al 20% de los pacientes. El desarrollo del COVID largo podría estar asociado a: a) desarrollo de hipercoagulabilidad con aumento significativo de moléculas inflamatorias circulantes; b) presencia de microcoagulación circulante e hiperactivación de los trombocitos; c) generación de un sistema fibrinolítico aberrante, que induce hipofibrinólisis y microcoagulación persistente.

Actualmente, dado que no existe especificidad de las pruebas de laboratorio en el COVID largo o prolongado, la evaluación de los biomarcadores debe basarse en los hallazgos de la exploración física y la sintomatología. Las variaciones en los niveles de dímero D, PCR y linfocitos parecen ser consistentes y pueden servir como posibles biomarcadores. Los predictores serológicos de mortalidad

en estudios de pacientes con COVID-19 y cáncer incluían la anemia y los niveles elevados de LDH, dímero D y ácido láctico.

Algunas sociedades médico-científicas y colectivos de pacientes han propuesto una serie de parámetros analíticos básicos que deberían evaluarse una vez superadas las 4-6 semanas en las que la infección aguda por el SARS-CoV-2 debería estar resuelta, pero los síntomas persisten en los pacientes. Los biomarcadores básicos a analizar serían los siguientes.

La FDA ha validado recientemente la primera prueba para detectar la inmunidad celular específica: la prueba T-Detect COVID-19 desarrollada por Biotecnologías Adaptativas.

Los efectos del COVID largo y el cáncer crean una población de “supervivientes duales”. Un principio mecanístico en esta doble problemática de salud nos conduce a una densa e importante reflexión: los oncólogos se cuestionan si los sobrevivientes de cáncer afectados con COVID largo tienen una alta probabilidad de presentar una carga mayor de enfermedad neoplásica y el cómo manejar a los sobrevivientes de cáncer y mejorar su calidad de vida. La cirugía, la radiación, la quimioterapia y la inmunoterapia podrían manifestar un efecto multiorgánico a largo plazo similar al del COVID prolongado.

Es evidente el desafío en el seguimiento a largo plazo que precisan estos supervivientes duales, profundizar aún más en el tipo de cáncer, exposición a tratamiento y tiempo transcurrido de cada entidad. La supervivencia al cáncer puede haber empeorado con el COVID-19; todavía se requiere de mayor información. Se han establecido clínicas multidisciplinarias de supervivencia para abordar los efectos similares de esta dualidad de cáncer y COVID largo durante la pandemia; estas intervenciones, originadas por la necesidad, resultan en un modelo valioso inclusive para otras áreas de la medicina y la supervivencia al cáncer. A medida que aprendemos más, modificamos nuestras recomendaciones.

No parece que esta situación sanitaria vaya a desaparecer pronto y recalca su importancia en los pacientes inmunocomprometidos de un mayor riesgo de enfermedad grave y muerte, aunque el tratamiento para COVID-19 y el tratamiento para el cáncer pueden interferir uno con el otro; sin embargo, todavía no existen datos para concluir la forma como la quimioterapia interfiere con la terapia anti-COVID-19 y viceversa. Es reconocido que el uso de agentes inmunosupresores en la terapia oncológica puede ser un factor de

riesgo para la reinfección, pero en los lineamientos de sociedades oncológicas se advierte que la administración de quimioterapia citotóxica debe detenerse hasta que el virus es negativo en el organismo.

En la práctica actual, el posponer la terapia del cáncer tiene sus propias consecuencias, que abarcan desde la progresión de esta enfermedad hasta una variedad de complicaciones, entre ellas la ansiedad. La decisión del inicio de quimioterapia después de la infección depende de la condición del paciente.

La prevalencia reportada de secuelas postagudas varía ampliamente entre 10 y 87%. Con este propósito se diseñó un estudio en pacientes con cáncer del Hospital MD Anderson, de Houston. Los investigadores concluyeron que el 60% de los pacientes con cáncer presentaron COVID largo y puede persistir hasta 14 meses después de una enfermedad aguda.

En un estudio de la Sociedad Europea de Oncología realizado en 2020, dirigido por el oncólogo cirujano Alessio Cortellini, se reportó que el 15% de los pacientes con cáncer presenta efectos a largo plazo tras recuperarse de la infección aguda de COVID-19.

En otro estudio denominado OnCOVID –por las siglas Oncología y COVID–, llevado a cabo en el Reino Unido por el Imperial College de Londres, los investigadores informaron que, en una mediana de seguimiento posterior al COVID-19 de 128 días, las secuelas se asociaron con un aumento del 76,0% del riesgo de muerte, tras ajustar por sexo, edad, comorbilidades, características del tumor, terapia anticancerosa y gravedad.

Existen estudios en donde se ha observado mayor presencia de COVID-19 prolongado en hombres frente a mujeres (54,5% vs. 47,2%), en personas de 65 años o más frente a menores de 65 años (55,1% vs. 48,1%), en individuos con dos o más vs. menos comorbilidades (48,3% vs. 36,4%) y en aquellos con o sin antecedentes de tabaquismo (55,9% vs. 42,3%). Los investigadores también informaron sobre asociaciones de secuelas con antecedentes de hospitalización previa por COVID-19 (72,2% vs. 41,2%), complicaciones previas por COVID-19 (54,3% vs. 20,9%) y recepción de terapia con COVID-19 (65,8% vs. 52,6%).

Aproximadamente el 80% de pacientes con cáncer sobreviven a dicho virus gracias a las directrices implementadas; no obstante, continúa sin respuesta la pregunta sobre el impacto de los síndromes en ellos y, en particular, en su continuidad con los cuidados oncológicos.

Las razones para el cese de la terapia oncológica incluyeron el deterioro del estado funcional (61,3%), la progresión de la enfermedad (29,0%) y la disfunción orgánica residual (9,7%). Se presentaron ajustes de dosis/régimen para evitar la inmunosupresión (50,0%), la asistencia al hospital (25,8%), la administración intravenosa (19,1%) u otros eventos adversos (7,9%).

Actualmente no se dispone de un tratamiento específico para el COVID prolongado debido a la gran variabilidad sintomática, a los múltiples órganos implicados y al mecanismo fisiopatológico causante de los síntomas. Así, la persistencia viral, el estado inflamatorio exacerbado y la hiperreactividad inmunitaria serían dianas terapéuticas a investigar. Podrían incluirse aquellos que restablezcan los equilibrios nutricionales, metabólicos y de la flora intestinal, mediante fármacos o suplementos nutricionales. Además, se podrían utilizar tratamientos locales y/o sintomáticos.

Respecto a la vacunación para COVID-19 en pacientes con cáncer, un estudio de cohorte determinó tasas más bajas de infección por SARS-CoV-2; sin embargo, algunos subgrupos inmunosuprimidos –como pacientes con neoplasias hematológicas y en tratamiento activo– pueden permanecer en riesgo temprano a pesar de la vacunación, con tasas más bajas de seroconversión. Se requiere de una mayor investigación de estrategias adicionales para la reducción de riesgos.

En comparación con las personas remitidas para rehabilitación del cáncer, se reporta que aquellas con síntomas de COVID-19 que duraron más de cuatro semanas mostraban 2.3 veces más probabilidades de informar dolor, 1.8 más probabilidades de informar una peor salud física y 1.6 veces más probabilidades de informar dificultades con actividades físicas.

Los síntomas causados por un proceso biológico relacionado con la infección del virus o la respuesta inmune del cuerpo a este podrían estar relacionados con la reducción del contacto social, la soledad, la recuperación incompleta de la salud física o la pérdida de empleo asociada con la enfermedad.

En general, conforme hemos visto hasta aquí, la supervivencia a COVID largo y cáncer nos da muchas lecciones aprendidas y oportunidades.

La comunidad científica y médica debe explorar el mecanismo y la patogenia del COVID prolongado, estimar la carga de la enfermedad a nivel mundial y regional. Otro punto a estudiar son los tratamientos para COVID largo con un enfoque de medicina de precisión para dirigir los tratamientos al

fenotipo relevante, potencialmente antiinflamatorio, la reducción de peso y la rehabilitación para restaurar la calidad de vida relacionada con la salud.

Diversas estrategias han sido implementadas por las instituciones de atención al cáncer en todo el mundo en respuesta a la pandemia. Nunca antes se habían visto cambios rápidos en la atención y la prestación de servicios oncológicos. Probablemente muchos de esos cambios transformarán la forma de prestar la atención oncológica en el futuro; entre ellos se ha reavivado el interés y la necesidad de reinventar la asistencia, la atención virtual, los modelos de prestación comunitaria y los ensayos clínicos pragmáticos que tienen el potencial de transformar el sistema existente en una infraestructura mucho más accesible, colaborativa, eficiente y centrada en el paciente.

En el paciente oncológico, el riesgo de COVID-19 grave es elevado; los retrasos e interrupciones empeoran los resultados del cáncer, según reporta, en febrero de 2022, la Asociación Americana de Investigación en Cáncer. En 2020 se perdieron 10 millones de estudios para detección de cáncer, lo cual se traduce para los próximos años en diagnósticos en etapa avanzada y un aumento de mortalidad.

Un grupo importante que ha soportado una carga desproporcionada de la infección y las mayores consecuencias por las interrupciones en dicha atención es el de las mujeres, las minorías raciales y étnicas, y otras poblaciones desatendidas. Otro grupo lo constituyen los pacientes con cáncer hematológico –además de mayor riesgo–, quienes reciben terapias dirigidas a células B y muestran respuestas deficientes a vacunas disponibles.

Un impacto negativo, consistente en un incremento de alrededor del 11%, se ha evidenciado en el referenciamiento de pacientes para diagnósticos preliminares de cáncer inoperable o metastásico de marzo a diciembre de 2020, en comparación con el mismo periodo de 2019. Otros indicadores desfavorables, según los centros de cáncer, son los retrasos en tratamientos oncológicos y el impacto negativo en la salud mental de pacientes, sobrevivientes y cuidadores.

Para evitar que los pacientes con cáncer sufran daños semejantes a los descritos, es necesario concientizarlos acerca del COVID largo, reconocer rápidamente sus secuelas y tratarlas tempranamente. Se requiere urgentemente de una respuesta de rápido despliegue basada en evidencias. En una próxima pandemia –que no es hipotética–, nada de lo ocurrido ahora debe volver a sucedernos.

Se propone un abordaje multidisciplinario que active una correcta política de planificación en salud para su atención en los diferentes subgrupos, y establecer un panorama general con las experiencias aprendidas enfocadas en estado nutricional, trastornos neurológicos y emocionales, y salud física. Se pueden desarrollar y mejorar climas éticos y de apoyo a través de la colaboración comunitaria. Las iniciativas de programas y organizaciones son vitales para empoderar a los oncólogos, y estos puedan enfrentar situaciones moralmente angustiosas durante y después del COVID-19, así como para reforzar la resiliencia moral y la satisfacción profesional.

Preguntas:

En la época de la pandemia, los hospitales concentraron toda su atención en los pacientes con COVID; los pacientes oncológicos prácticamente desaparecieron, no todos los oncólogos asistieron a los hospitales y, entonces, la mortalidad fue bastante grande, hubo un desfase enorme. Muchas vacunas de virus atenuados a veces se evitan en algunos pacientes inmunosuprimidos. ¿Estas vacunas de ARN mensajero tienen alguna contraindicación en alguna patología de cáncer o en pacientes que están bajo tratamiento?

No. Es más, nosotros aconsejamos la vacunación de los pacientes con la tecnología de ARN mensajero. Y en algunas neoplasias que condicionan un estado de mayor inmunosupresión, como son las neoplasias de la estirpe hematológica (la leucemia, los linfomas y otras), sí se tarda mucho más en alcanzar la protección con estos compuestos, pero esos pacientes deben ser vacunados de todas maneras.

¿Ha tratado a pacientes que, después de haber tenido COVID moderado o grave, han desarrollado recurrencia de enfermedad oncológica, y esta ha sido en lugares inusuales? ¿Existen investigaciones sobre estos temas?

El peligro de tener un paciente sobreviviente de cáncer que desarrolla COVID, y que también supervive a este virus, es que podría confundir sus síntomas: entre los de una recurrencia de cáncer y los de COVID prolongado. La recurrencia siempre es probable y, como se ha visto, el haber tenido COVID puede elevar el riesgo de que haya una recurrencia e, inclusive, una segunda neoplasia. Es la preocupación que tenemos en la actualidad y que seguiremos observando en el transcurso del tiempo. El mensaje es que cuidemos a estos pacientes porque muchos de ellos seguramente van a tener cáncer otra vez.

¿En una persona que ha padecido COVID y, además, tiene obesidad, hipertensión y una vida sedentaria, el SARS-CoV-2 podría actuar como carcinógeno?

No podemos decir aún que el SARS-CoV-2 sea un carcinógeno, pero sí tenemos claridad sobre otros factores de riesgo que pudieran contribuir a que se desarrolle una neoplasia maligna. Con respecto a la obesidad, la hipertensión y el sedentarismo, también son factores de riesgo para favorecer el desarrollo de una neoplasia del tipo mencionado.

¿Cuál cree que sea el tratamiento más eficaz contra el cáncer?

Los cánceres son diferentes entre sí, y cada uno se origina y se trata de manera diferente. Básicamente, la cirugía, la quimioterapia y la radioterapia tienen, cada una, su momento y su objetivo.

¿Cuál es el tratamiento para un paciente que tenga cáncer y COVID?

No existe un tratamiento específico y, por lo tanto, hay que enfocarse en los síntomas que presente el paciente y llevar a cabo los exámenes adecuados para comprobar que, efectivamente, se trate de COVID y no de otra enfermedad.

13. Enfermedades endocrinas: la diabetes y el Long COVID

PhD. Francesc Xavier Cos Claramunt (España)

Miembro de la Oficina de Soporte a la Innovación e Investigación del Instituto Catalán de la Salud y presidente del Primary Care Diabetes Europa (PCDE)

Buenos días. He preferido basar mi exposición en la COVID-19 y su impacto en la diabetes. Existen varios aspectos que se han correlacionado como predictores dentro de la enfermedad COVID: aquellos que tienen una evidencia conocida, los que tienen una evidencia limitada, los que tienen una evidencia indirecta y, luego, aquellos de los que no hay evidencia disponible.

Si nos concentramos en estos últimos, durante la COVID se observó que había un mayor impacto en el género masculino; también vemos que existe una correlación con el nivel socioeconómico y con la deprivación, el tema de la edad, el tema de la presencia de la obesidad, con un marcador; el tema de la etnicidad, porque las personas de ciertas etnias han sufrido un impacto más importante –como se ha descrito en los estudios epidemiológicos– y, sobre todo, el tema de las comorbilidades, donde quizá tiene más peso el asunto de los individuos que viven con diabetes y cómo esta se correlaciona con la enfermedad COVID.

Entre la diabetes y la COVID estamos ante la colisión y la colusión de dos enfermedades. En el caso de la COVID, conocemos sus mecanismos preinflamatorios e inflamatorios, la hipercoagulabilidad, la hiperglicemia, la disfunción endotelial. Mientras que la enfermedad diabética es conocida por un cierto grado de inflamación, en el cual también existe una respuesta, una insulinoresistencia, una progresión y un daño a nivel de ciertos tejidos diana, afectación renal, cardíaca, cerebral y neurológica. Hay otros conceptos que aparecen, como la variabilidad glicémica; existe, además, una hipercoagulabilidad y una disfunción endotelial en estas personas. Es decir, observamos aspectos que potencian ciertos eventos dentro de la coexistencia de ambos trastornos.

Evidentemente, desde el inicio de la pandemia comenzaron a aparecer ciertos signos indicativos de que las personas con diabetes tenían un mayor riesgo de

contraer COVID. Al respecto, en un estudio publicado en 2020 vemos cuáles son las enfermedades crónicas que están más presentes en quienes dieron positivo al test de COVID y, en tal sentido, la diabetes es una de las que tiene mayor peso, junto con los antecedentes de enfermedad vascular cerebral o el infarto de miocardio.

Tenemos, asimismo, un metaanálisis de 28 estudios (realizado en 2020) que incluyó a 14 558 individuos y donde la presencia de la diabetes se observó en un 11,5% de ellos. La presencia de comorbilidades –tales como la diabetes– se asoció también con un incremento del riesgo de severidad de la enfermedad COVID. Observamos igualmente que, en comparación con el grupo control, quienes padecían diabetes tenían un riesgo 2,5% mayor de padecer efectos severos de la COVID.

Por otro lado, la mortalidad es un tema vinculado a la enfermedad diabética y a la COVID. En un estudio que se desarrolló en Inglaterra –con una base poblacional de 61 millones de habitantes– se examinaron los efectos de la diabetes durante la estancia hospitalaria y la mortalidad por COVID en los primeros meses de la enfermedad. Según los resultados, aquellas personas que convivían con diabetes tipo 1 presentaban tres veces más riesgo de mortalidad intrahospitalaria, mientras que ese riesgo era del doble entre los individuos con diabetes tipo 2.

Cuando estratificamos la información, se observa que el mal control glicémico se asocia con ese mayor riesgo de mortalidad. Para diabetes tipo 1 y para diabetes tipo 2, los valores de hemoglobina glicosilada que tenían los pacientes se correlacionan claramente con la mortalidad de los mismos durante la estancia hospitalaria. Es decir, la hiperglicemia y el mal control es un indicador que se correlaciona de un modo muy potente en personas con ambos tipos de diabetes.

De otra parte, en personas que ya presentan problemas de tipo microvascular o complicaciones macrovasculares de la diabetes se acentúa el mayor riesgo de padecer COVID-19. Esto se observó en dos trabajos –el segundo efectuado en varios hospitales de España– en los cuales la doctora Gemma Llauradó pudo poner de manifiesto que las personas que tenían complicaciones de tipo microvascular se asociaban con un peor pronóstico de la enfermedad COVID durante su estancia hospitalaria.

Con respecto a la nueva aparición de diabetes en personas que tienen COVID, en una revisión sistemática de metaanálisis de ocho estudios que incluyeron a más de 3700 personas, y que fue publicada en el año 2020, se correlacionó la COVID con nuevos diagnósticos de diabetes, observándose un incremento de 14,4% en los casos de esta enfermedad.

Entre los factores que explicarían la fisiopatología de la nueva aparición de diabetes con la COVID tenemos la preexistencia de condiciones tales como obesidad, sedentarismo, una situación de estrés hiperglicémico (una insulinoresistencia, por ejemplo), un incremento de la secreción de ácidos grasos libres, un aumento de la lipólisis, una cascada metabólica; también, una disfunción de la célula beta por localización de receptores pancreáticos de SARS-CoV-2 y otros aspectos. Por último, los pacientes que fueron sometidos a tratamientos con corticoides (dexametasona) mostraron una mejora ya no en las primeras fases, sino en mayo, junio o julio del 2020. Por lo tanto, el hecho de utilizar corticoides a alta potencia se asocia con el incremento del efecto contrarregulador y con un incremento del riesgo de diabetes secundaria.

Además, vemos cómo por el antecedente de prediabetes, o bien que el paciente tuviera obesidad –un índice de masa corporal superior a 30–, se consideró que, habiendo padecido COVID, existía un mayor riesgo de presentar diabetes o usar antihiperglicémicos a los 12 meses. En otro estudio que se publicó en 2022, sobre la aparición de nuevos casos de diabetes tipo 1 tras haber padecido COVID, se observó este riesgo incrementado probablemente por insulto o afectación de la célula beta.

Sobre el tema étnico, las minorías y la COVID, en una publicación de abril del 2020 se indicó que podría existir una incidencia y la aparición de complicaciones con la COVID en relación con la etnia. Posteriormente, en una gran base de datos del Servicio Inglés de Salud, que aglutina a 61 millones de personas, se observó que los individuos de raza asiática y raza negra tenían un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria por COVID respecto de la población caucásica.

También se observaba que quienes no eran de raza blanca tenían una mortalidad a edades más tempranas y un índice de masa corporal (IMC) que estaba al nivel de lo que se consideraría sobrepeso. Se observó, igualmente, que un incremento del IMC a partir de 30 en personas blancas, caucásicas, traía consigo un aumento de la mortalidad; sin embargo, en personas que son de

otro tipo de etnias, dicha mortalidad se incrementa de manera muy importante en lo que consideraríamos normopeso.

Tenemos, además, el tema de la deprivación; es decir, la pobreza. Por ejemplo, un estudio que se llevó a cabo en el Reino Unido muestra el *Townsend score*, un índice que se estima en función de dónde está censado el individuo, lo cual puede extrapolar niveles socioeconómicos, pues el sitio donde tal persona reside —que se relaciona con un grado de privación— se asoció, al mismo tiempo, con un mayor riesgo de eventos y casos positivos, severidad de la enfermedad o una mayor mortalidad por COVID.

En otra investigación publicada en 2022 vemos cómo la glucosa pudiera ser un factor correlacionado con los eventos cardiovasculares durante el ingreso de la COVID. Se requiere, evidentemente, de más estudios para saber con mayor certeza qué impacto tiene este hecho, pero se sabe que las complicaciones de tipo renal y los eventos cardiovasculares se hallaban totalmente correlacionados con la hipo o la hiperglicemia en el momento del ingreso del virus, y que ello convertía a dichas personas en sujetos con más riesgo a presentar complicaciones renales o cardiovasculares fatales.

Sobre las terapias que utilizamos para la diabetes y la COVID, tenemos un estudio en el que se ve el riesgo de mortalidad y el uso preadmisión de metformina en pacientes que fueron admitidos con COVID y que tenían diabetes. En este caso, el hecho de emplear metformina preingreso se asocia como un factor protector. Al principio hubo mucho caos en torno a cuáles eran las recomendaciones, y todos sabemos que se fueron cambiando. En otra investigación realizada en Inglaterra, los servidores de DPP-4 se consideraron fármacos y se observó un incremento del riesgo, de la mortalidad en personas con diabetes; en el caso de los GLP-1 se abrazaba el intervalo de la unidad y, por lo tanto, no se pudo determinar que hubiera significación.

Entre tanto, el empleo de glucosúricos en pacientes que eran admitidos con COVID generó bastante controversia debido a que las personas con diabetes tipo 1 que usan este tipo de fármacos tienen un mayor riesgo de hacer cetoacidosis euglicémica y, por consiguiente, la mortalidad se podría incrementar. Así, un estudio intentó observar si la utilización de glucosúricos se correlacionaba con ciertos eventos, inclusive a los 30 días del alta. Esta revisión de datos de Real World Setting (escenario del mundo real) permitió que la mortalidad por cetoacidosis diabética en un grupo respecto del otro arrojara diferencias, pero estas no eran significativas y no había más eventos fatales.

En cuanto al tema del Long COVID, ya hemos señalado que los pacientes con prediabetes u obesidad tenían un mayor riesgo de presentar diabetes al cabo de un año si habían padecido de una COVID. A propósito, hay un estudio que intenta evaluar cuáles son los niveles de la nueva aparición de ciertas condiciones tras haber estado hospitalizado por COVID, y el hecho de presentar diabetes o enfermedades cardiovasculares tiene un incremento muy importante en aquellas personas con antecedentes de aquel virus.

Un artículo que publicó recientemente el doctor Mechanick alude a la triada de malnutrición, diabetes tipo 2 y COVID. El texto elabora una serie de hipótesis que, entre ellas y las conclusiones, termina diciendo que es fundamental tener en cuenta la asociación de varios temas proinflamatorios, como la dislipidemia, el catabolismo muscular, las deficiencias nutricionales, etcétera, y de qué forma todo ello puede incurrir en un peor pronóstico de la enfermedad COVID y del Long COVID. En ese sentido, es importante cómo los estilos de vida y la nutrición van a optimizar un mejor control y, por lo tanto, mejorará la salud muscular y disminuirá el riesgo de complicaciones.

¿Y cuál será el futuro del manejo de las personas con diabetes? Durante la época de la COVID, la enfermedad que tuvo mayor impacto por una reducción de la asistencia fue la diabetes, mientras que la segunda fue la hipertensión; males que tienen una altísima prevalencia y cuyo impacto a nivel de complicaciones vasculares es grave. Durante el uso de métodos barrera, los asistenciales médicos hemos visto pocas complicaciones respiratorias por la efectividad de este mecanismo frente a la circulación del virus COVID y otros. Ahora sucede lo contrario: nos estamos quitando la mascarilla y observamos una ‘eclosión’ de enfermedades respiratorias y una mayor duración de las mismas, así como la reaparición, por ejemplo, de hiperreactividad bronquial (un rasgo del asma), en personas que desde hacía tres años no iban a consulta médica por esos motivos.

Sabemos que durante la pandemia hubo muy poca asistencia a las enfermedades crónicas. Luego esta se fue recuperando progresivamente, por lo cual ahora se debe analizar qué impacto tendrá para el futuro de dichos pacientes y cómo actuar en otras crisis, pues sabemos que aquellas personas a quienes no tratamos de manera correcta tienen un mayor riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares, más aún con el empeoramiento transitorio que ha habido de la enfermedad diabética por dos años. Es primordial establecer objetivos terapéuticos: en pacientes de alto riesgo (los objetivos más laxos) y en pacientes con bajo riesgo (los objetivos más estrictos).

En conclusión, hay una serie de aspectos a considerar respecto de las personas que tienen diabetes durante la COVID, sobre todo cómo atenderlas en su estancia hospitalaria, la importancia de manejar bien los fármacos –porque muchas van a utilizar corticoides, y la hipoglicemia y la hiperglicemia se asocian con una mayor mortalidad–, cómo haremos el alta y el seguimiento del paciente en la consulta externa y, también, de las complicaciones agudas; no abandonar la rutina, la atención habitual. Hemos visto, principalmente, un incremento de lesiones por pie diabético: los pacientes no consultaban y la atención no ha sido la debida. Y estamos pendientes de publicar datos sobre un mayor riesgo de amputaciones por tal motivo. Además, surge el tema de la atención a la gestación, del control metabólico, y los seguimientos oftalmológicos.

Otra conclusión es que no queda muy claro si las personas con diabetes tienen más riesgo de contraer el Long COVID; no obstante, cuando la padecen, existe más riesgo de que haya más severidad. Asimismo, sabemos que hay una asociación entre el control metabólico y la COVID –tanto en hipoglicemia como en hiperglicemia– en el momento del ingreso del virus o antes de vacunarse, y que la COVID se correlaciona con un alto riesgo de complicaciones y de temas vinculados con el seguimiento de la enfermedad diabética. Finalmente, el tema de la privación es claro, pues sabemos que la pobreza se correlaciona con un mayor riesgo de severidad, de posibilidad y de mortalidad de la enfermedad. Entonces, es necesario que haya una mejor distribución de los recursos.

Preguntas:

Durante la etapa dura de la pandemia, los corticoides eran parte de un tratamiento muy frecuente. ¿Cuántas personas hacen diabetes post-COVID si previamente a este virus no la han tenido?

Si el individuo tiene aquellos factores que se han correlacionado de manera más directa –es decir, prediabetes y obesidad–, se pone de manifiesto una insulinoresistencia; es un paciente de alto riesgo sometido a un insulto metabólico y proinflamatorio que es la COVID y que acentúa el riesgo de que transite de una prediabetes a una diabetes. Por lo tanto, se debe ser más intensivo en las intervenciones de los estilos de vida con las personas que tienen obesidad, antecedentes familiares de diabetes y COVID-19, porque existe un mayor riesgo de que al año presenten diabetes.

En el triángulo que usted describe sobre diabetes, COVID-19 y malnutrición, se refiere a la obesidad. En la fase aguda del virus, los obesos eran susceptibles a perder la vida. ¿Tiene algún comentario al respecto?

Hay un artículo que señala cómo la malnutrición y la privación vendrían asociadas a un peor pronóstico. Seguramente lo que comemos también es un factor condicionante de la aparición y el pronóstico del Long COVID. Por consiguiente, para quienes padecen este síndrome resulta fundamental seguir cohortes o ver perfiles nutricionales, y adoptar dietas con beneficios, pues ciertos hábitos alimentarios o de actividad física generan un impacto positivo en el organismo.

14. Inmunidad y Long COVID

Dr. Alfredo Corell Almuzara (España)

Catedrático de Inmunología de la Universidad de Valladolid (España)

En la Antigua Roma, la inmunidad es descrita a partir de dos palabras: *in* (“negación”) y *münus* (“impuesto”). Entonces, se les llamaba “personas inmunes” a las que estaban exentas de pagar tasas o impuestos. Esto llega hasta nuestros días, por ejemplo, con los individuos que tienen inmunidad diplomática debido a un cargo o a una legislación. Pero, en aquella época, la viruela dejaba deformes a muchas personas y había también algunas inmunes; es decir que, en caso hubiera un nuevo brote de la enfermedad, quedaban protegidas.

Durante la Edad Media desaparece lo relativo al concepto de inmunidad, y es Edward Jenner quien lo retoma hablando sobre todo de vacunas. Él introduce la vacunación a finales del siglo XVIII y, fijándose en la variolización, sustituye la pus de personas que habían estado enfermas de viruela por la pus de la viruela de las vacas, tras observar que las pastoras que las ordeñaban no sufrían la enfermedad humana de un modo tan severo. Posteriormente, a fines del siglo XIX, Louis Pasteur rebautiza el concepto de inmunidad y lo llama *immünire*, de nuevo con dos raíces: *in* (“desde dentro”) y *munera* (“muro” o “defensa”), haciendo alusión a las defensas del interior.

Hoy en día sería mucho más correcto decir que el sistema inmunitario distingue lo inocuo de lo peligroso, cada uno de los cuales puede ser interno y externo. Ello significa que tenemos problemas desde dentro, como las señales de daño tisular, por ejemplo.

Al hacer una división de los elementos de la respuesta inmunitaria, podemos distinguir tres niveles de complejidad creciente: las mucosas, la inmunidad innata y la inmunidad adaptativa. Y el sistema inmunitario se conoce, principalmente, por su capacidad de defendernos frente a distintas infecciones. Para este no solo es importante el tamaño, sino también la capacidad de algunos agentes infecciosos, como los virus, que no tienen la posibilidad de dividirse fuera de nuestras células; por lo tanto, van a estar siempre en el interior celular. Al lado contrario aparecen los gusanos grandes, los helmintos, que no caben físicamente dentro de nuestras células; por consiguiente, siempre van a estar en el medio extracelular. Tenemos, asimismo, las bacterias, los hongos y los

protozoos, que pueden ser intracelulares o extracelulares, lo cual importa mucho pues, dependiendo de que la infección sea intracelular o extracelular, el tipo de elemento de la respuesta inmunitaria será distinto.

El primer nivel, el de la barrera mucosa, está constituido por la piel, la mucosa ocular y todos los epitelios mucosos de la vía respiratoria, la vía digestiva y la vía genitourinaria. Es una defensa múltiple, una barrera física; son células epiteliales unidas muy fuertemente por los desmosomas. Es una potente unión que incluye a flagelos para barrer a los patógenos; además, es una barrera química porque el metabolismo celular es muy activo y secreta los ácidos grasos de su membrana plasmática, lo que produce un ambiente ácido, muy inhóspito para los patógenos; también secreta otras sustancias que son antibióticos endógenos, como las defensinas o las criptidinas; y, por último, supone una barrera biológica porque está recubierta de bacterias y hongos que conviven perfectamente con nosotros; es lo que antes denominábamos *flora saprófita* y que hoy en día llamamos microbiota.

El segundo nivel de defensas es la inmunidad innata. Tenemos una colección de células con capacidad fagocítica para engullir distintas partículas, como los macrófagos, los neutrófilos, los basófilos, los eosinófilos, los linfocitos natural killer (o asesinos naturales), los mastocitos y las células dendríticas, que se complementan con otras moléculas solubles, como son todas las proteínas, entre ellas las citocinas, que son mensajeros equivalentes a las hormonas, y las defensinas, que forman parte del sistema inmunitario. A propósito, en algunas fases de personas con COVID se produjo la famosa “tormenta de citocinas”, que desregulaba toda la respuesta inmunitaria. Luego están las defensas de élite, compuestas por los linfocitos T y B, así como las células presentadoras de antígenos, imprescindibles para que haya inmunidad específica. Entre las moléculas solubles más relevantes de este nivel de inmunidad tan avanzado se hallan los anticuerpos y, de nuevo, las citocinas; por lo tanto, hay citocinas tanto en la señalización innata como en la señalización específica.

Entonces, tenemos un epitelio defendiéndonos, pero que se puede romper. Imaginemos que nos cepillamos los dientes muy fuerte, que pisamos con el pie descalzo y nos clavamos una astilla, que tomamos unos alimentos un poco ácidos y eso nos genera una úlcera; por ejemplo, nos hacemos una herida en el brazo, entra la bacteria y se produce una inmunidad innata, pero todo el arsenal de esa inmunidad dirige el antígeno a los ganglios, donde se pondrá en marcha la inmunidad específica y, una vez que tengamos esta inmunidad activada, las

células y las moléculas volverán al lugar de la infección para resolverla. Es un camino largo y tortuoso, donde una respuesta primaria puede darse de 10 a 15 días, mientras que las respuestas siguientes serán mucho más rápidas.

Por otro lado, los anticuerpos son muy distintos, de manera que en una respuesta primaria predomina el anticuerpo de tipo M y, en una respuesta secundaria, el anticuerpo de tipo G; y el anticuerpo M declina muy rápidamente, mientras que el anticuerpo G puede permanecer en nuestro suero por tiempos más prolongados, dependiendo también del tipo de virus o bacteria. Si tenemos una segunda infección, se produce un incremento exponencial de la respuesta en anticuerpos; por tal razón nos vacunamos, para que nos quede esa memoria. Y toda aquella red de células se comunica mediante distintas citocinas, formando una cadena de colaboración y de especialización que es impresionante y que constituye nuestras defensas. Sin embargo, esto falla y hay enfermedades, sobre todo las que se han asociado más al COVID persistente, las autoinmunitarias.

La enfermedad autoinmune sucede cuando hay un error en la respuesta y se actúa frente a sustancias propias. Normalmente, el sistema inmunitario tiene una serie de filtros para que no se ataque a las proteínas, a las células, pero a veces hay alguna falla y se producen enfermedades como la miastenia grave, cuando el sistema inmunitario se dirige al receptor de acetilcolina; la diabetes, cuando se dirige a las células pancreáticas, o la lupus, cuando el sistema inmunitario ataca al ADN de todo el organismo.

Repasemos un poco lo que sucede. Las bacterias o los virus crecen en el lugar de la infección y van a ser transportados al ganglio más próximo, donde las células de la inmunidad adaptativa van a patrullar hasta que de pronto aparezcan las células específicas para esas bacterias, las mismas que por vía linfática, circulatoria, llegan al tejido dañado para resolver la infección.

En el caso concreto del COVID, la respuesta inmunitaria tiene una primera fase innata, fundamentalmente mediada por interferones de tipo 1 y por células asesinas naturales que, al menos en los cuatro o cinco primeros días en que no tenemos inmunidad adaptativa, se hacen cargo de la situación. Después van llegando las células T, que desde el sexto día empiezan a ser ya notables, y los anticuerpos, que aparecen a partir del séptimo día, llegando al máximo más o menos a los 14 días, con la inmunoglobulina.

Cuando las células presentadoras tienen un antígeno, un virus o una bacteria, primero se reconoce un patrón, se fagocita y se destruye ese patógeno,

pero, además de la fagocitosis, las células presentadoras activan sus genes y producen una serie de citocinas que promueven una actividad inflamatoria; esto es especialmente relevante para cuando se desregula la cascada de citosinas. Y aparte de fagocitarse el virus o la bacteria y de inducir citocinas preinflamatorias, en la superficie de las células presentadoras se van a inducir una serie de moléculas que mejorarán la presentación del antígeno y, por ende, potenciarán la inmunidad adaptativa de máximo nivel.

Quiero centrarme un poco en esta autoinmunidad que remeda el COVID persistente. Hay algunos órganos que tienen un 'privilegio' inmunitario, en el que no hay encuentro de las células de nuestra sangre; por ejemplo, cuando de pronto sufrimos una rotura en el globo ocular, se liberan antígenos que estarían ocultos, apartados, lo cual produce una respuesta inmunitaria. Eso sucede también en algunas partes de cerebro no vigiladas por el sistema inmunitario y en los tubos seminíferos de los testículos. Asimismo, algunos patógenos –tanto virus como bacterias– imitan estructuras propias y, frente a ellos, generamos una respuesta de ese tipo. Existen múltiples mecanismos que explican las distintas enfermedades autoinmunitarias.

Por otra parte, hay una serie de factores genéticos de base, de predisposición, y las patologías se suelen poner en marcha a raíz de un factor ambiental, que puede ser una toxina o una infección. Entonces, se rompe la regulación y aparece el fenómeno de la autoinmunidad. Al respecto, existen muchas enfermedades con un factor asociado al HLA, y se ha visto que, en el COVID, algunas moléculas HLA eran de protección para un desarrollo de la enfermedad grave y, otras, de susceptibilidad, con lo que se vuelven a repetir los esquemas de la enfermedad autoinmune. De hecho, las enfermedades autoinmunes son bastante más frecuentes en mujeres que en varones, al igual que el COVID persistente.

En el patrón autoinmunitario del COVID persistente existe un daño concreto en algunos tejidos, una lisis de células infectadas, una alteración de la maquinaria metabólica de las mismas, una activación inmunitaria con inflamación, anticuerpos Cross reactivos –equivalentes al mimetismo molecular– y cambios que originan una hiperinflamación. Por último, hay un cambio del huésped a la respuesta, con una liberación de hormonas y una señalización de diferentes rutas, lo que nos lleva a la alteración de muchos sistemas. También, problemas cognitivos, respiratorios, cardiovasculares, endocrinos, gastrointestinales, en el sistema reproductivo, así como otros cambios bioquímicos y alteraciones en los músculos.

Cuando el virus infecta nuestras células, el receptor ACE2 se une a la proteína Spike, se infectan las células, se libera el ARN –que es el material genético del virus– y, utilizando las proteínas virales para darle la vuelta al ARN, se hace una copia de este y se van a producir proteínas en el aparato de Golgi que se sintetizan. Luego otra vez se libera material genético completo del virus y se forman nuevas partículas virales que saldrán arrastrando parte de la membrana plasmática, por lo cual el virus también va llevando información humana en su salida de las células.

Entonces, hay una primera fase en la que se liberan sustancias en las células infectadas del epitelio respiratorio, que son las señales de daño celular. Esto hace que se activen los macrófagos alveolares y que se altere la permeabilidad de la membrana endotelial; por lo tanto, aparecen más macrófagos y más células dendríticas. Las sustancias que se liberan pueden activar el sistema de complemento, que tiene patas: unas en la inmunidad innata, muy potente, y otras en la inmunidad adaptativa. Además, por el sistema de complemento y por anticuerpos naturales, se pueden activar mastocitos en la zona, y también se van a infiltrar otras células innatas, como los monocitos, los neutrófilos y las células dendríticas, que llegan al área de la infección.

Así tenemos un cóctel inflamatorio habitual en una presentación de antígeno; al final, cogiendo trozos del virus, este cóctel es dirigido a los ganglios linfáticos, donde se va a encontrar con las células presentadoras de antígeno, con los linfocitos T, todo lo cual lleva entre seis y 10 días. Tenemos dos posibilidades de que esto se produzca: de modo fisiológico normal, donde las células T4 responden adecuadamente en la presentación de antígeno, y que haya una respuesta inmunitaria funcional, que finalmente concluye con que el virus se inactiva para que no infecte otras células, mientras que las células infectadas se lisan por parte de los linfocitos citotóxicos.

En consecuencia, tenemos dos acciones: por un lado, matamos las células infectadas para que no infecten a más células y, por el otro, bloqueamos el virus con anticuerpos para que no infecte a nuevas células. Esta sería un poco la respuesta fisiológica. La inflamación y el daño pulmonar serían lo mínimo posible; no obstante, a veces no ocurre ello tan fácilmente y, más bien, hay una desregulación con la tormenta de citocinas –que supone una respuesta inmunitaria disfuncional– y una excesiva infiltración de macrófagos, de linfocitos T y de monocitos; además, la permeabilidad del epitelio es aún mayor y se genera una tormenta sistémica de citocinas que conduce, finalmente,

a un edema pulmonar y a neumonía, lo que puede llevar incluso a un daño multiorgánico.

Se ha visto una serie de alteraciones inmunológicas frecuentes en pacientes graves y en pacientes críticos; por ejemplo, las células NK están muy bajas en pacientes críticos; es decir, las mejores células antivirales no funcionan, los niveles de interleucinas, por el contrario, están altos o muy altos, y la activación de los macrófagos derivados de ambos tipos de monocitos (M1 y M2) está alta o bastante alta. De otro lado, las células de la inmunidad adaptativa (células T) están bajas o muy bajas por las células citotóxicas. O sea, tanto las células NK como las CD8 –que constituyen la mejor herramienta antiviral– se encuentran bajas en los pacientes más graves o en situación crítica. Mientras que los linfocitos B y los linfocitos T cooperadores pueden estar elevados.

Se han realizado algunos estudios para determinar los mejores marcadores diagnósticos del COVID persistente, y a nivel de células se ha comparado a personas con esta patología frente a las que se han recuperado, viéndose que en las células CD4 (cooperadoras) básicamente no hay discriminación ni alteraciones, son muy equivalentes. En cambio, si miramos los linfocitos T citotóxicos, observamos que los individuos recuperados tienen un 22% de los CD8 TEMRA –que son células citotóxicas efectoras memoria–; mientras que quienes padecen COVID persistente tienen casi un 10% más. Esta diferencia es muy significativa, lo cual lleva a que cambie en el resto de las poblaciones, como las CD8 vírgenes, que son un 36% en el caso de las personas que se recuperan y que decaen a un 25% entre las que padecen COVID persistente.

Igualmente, se han llevado a cabo otros estudios para ofrecer una explicación inmunológica. Sabemos que las manifestaciones clínicas más habituales son las respiratorias, las neurocognitivas y las cardiovasculares. Entonces se ha notado que, en muchas de estas personas, el virus no se reproduce bien dentro de las células y persiste por largo tiempo en distintos órganos y tejidos. Ello podría deberse también a la participación de otros virus, a una predisposición genética, a una patología autoinmunitaria o a una inflamación descontrolada. Para resolver las cosas, se están buscando biomarcadores entre las citocinas, las inmunoglobulinas, las quimiocinas o los interferones.

Para resumir los últimos conocimientos sobre la inmunología del Long COVID, cabe decir que el ciclo viral y la infección aguda hacen que el virus se replique dentro de nuestras células, se libere y haya una doble respuesta inmunitaria, con anticuerpos para bloquear el virus y con células citotóxicas

para matar las células infectadas. Esta sería la resolución natural adecuada para una infección aguda. Sin embargo, en el 10% de pacientes, aproximadamente, se produce otra circunstancia: una infección persistente donde el virus no se replica bien dentro de las células; esto le permite permanecer escondido en algunos órganos y tejidos, provocando una evasión de la respuesta inmunitaria.

15. Inmunosenescencia, inflamatoria y Long COVID

Dr. Alexander Ariel Padrón González (Cuba)

Especialista en inmunología básica y clínica. Experto en investigación preclínica y desarrollo clínico en inmunooncología

Buenas tardes. Es importante comprender, en primer lugar, cuáles son los fenómenos que tienen una relación estrecha con esta nueva entidad del Long COVID. Al respecto, uno de los principales elementos a definir es el concepto de inmunosenescencia, que es una disminución de las funciones del sistema inmune según vamos envejeciendo y que se traduce en un perfil denominado SASP (“senescence-associated secretory phenotype”). En este contexto se favorece el incremento de moléculas y de células proinflamatorias, que van a inducir un daño multisistémico.

En la actualidad, dicho ambiente proinflamatorio se correlaciona con las enfermedades asociadas al envejecimiento, llámese neurodegenerativas, autoinmunes, del sistema cardiovascular y cáncer. Asimismo, la COVID-19 y esa probabilidad de persistencia viral, de Long COVID, se relacionan directamente con inmunosenescencia e inflammaging.

Con la inmunosenescencia son varios los elementos del sistema inmune que se ven afectados. Hay una disminución, sobre todo, de linfocitos T vírgenes y linfocitos B; esto se va a traducir en una disminución de la habilidad para responder ante los nuevos antígenos a partir del acúmulo de esas células de memorias. Además, tenemos el ambiente proinflamatorio caracterizado por moléculas (como la enterleucina-6 y la proteína C reactiva) y por disfunción tisular.

A la hora de definir inmunosenescencia, otro elemento importante es la involución química a partir de la disminución del tejido epitelial químico, el incremento del tejido adiposo en el timo y la reducción de la enterleucina-6, que son factores claves para mantener los linfocitos T vírgenes. En estas circunstancias, hay modificaciones sistémicas; por ejemplo, la declinación de la actividad de la telomerasa, un aumento de la susceptibilidad de las infecciones, un incremento en el proceso de autoinmunidad y de las reacciones inflamatorias, así como una disminución de la respuesta inmune a las vacunas.

Estos elementos se hallan muy estrechamente vinculados con la inmunobiografía del paciente; es decir, la exposición previa del individuo a los diferentes patógenos, sean virus, bacterias, hongos, etcétera, que van a modular el sistema inmune a lo largo de su vida. Entonces, debemos estar atentos a cómo la persistencia del COVID puede favorecer, en individuos jóvenes, una inmunosenescencia en un ambiente proinflamatorio temprano y qué repercusiones puede haber a posteriori.

En este contexto de inmunosenescencia, por otra parte, hay un fenómeno asociado: el *inflammaging*, que es el incremento del ambiente proinflamatorio asociado con cambios a nivel no solo de una alteración en la sangre, sino también en los tejidos periféricos. Hasta el día de hoy, los mecanismos del proceso de *inflammaging* no son del todo conocidos, pero constituyen un centro de investigación primordial.

Ahora, ¿qué elementos permiten determinar o plantear este ambiente proinflamatorio? Una de las características fundamentales es el acúmulo de células senescentes, que se caracterizan por un desarreglo metabólico y una alteración en el metabolismo de las proteínas. Además, son células que van a presentar alteraciones en sus organelos debido a secreción o a ese ambiente proinflamatorio. Existe, igualmente, una desregulación de la microbiota, un elemento vital a la hora de mantener la homeostasis del sistema inmune, al mismo tiempo que constituye una barrera fisiológica y de primera línea de respuesta inmune.

En este ambiente de *inflammaging* existen alteraciones cualitativas y cuantitativas a la respuesta inmune innata y adaptativa; también, una depresión y alteraciones en el sistema de la coagulación. En todo ese proceso de *inflammaging* participan una serie de moléculas y de células implicadas en un ambiente especialmente proinflamatorio.

En los últimos 500 años se ha incrementado la esperanza de vida en dos veces y media, pero hay un precio a pagar por ello: todas las enfermedades asociadas al envejecimiento, proceso en el que los fenómenos de inmunosenescencia e *inflammaging* se van a correlacionar con una serie de enfermedades asociadas principalmente a esta disfunción del sistema inmune. No obstante –reitero–, juega un papel decisivo cuántas veces el sistema inmune del individuo ha estado expuesto a infecciones por bacterias, por virus, etcétera, lo cual favorecerá respuestas proinflamatorias y disminuirá el rol antiinflamatorio y homeostático de dicho sistema.

Se comprende que detrás de esa disfunción molecular y celular del sistema inmune hay una traducción clínica en enfermedades a nivel del tejido adiposo, del sistema nervioso central –como el Alzheimer u otras enfermedades neurodegenerativas– y del sistema cardiovascular, además de enfermedades hepáticas y del tejido musculoesquelético. El enfoque actual no es tratar el envejecimiento en sí, que no es una enfermedad, sino las causas que vienen haciendo que envejeczamos junto con enfermedades asociadas.

En este contexto de inmunosenescencia e inflamming, ¿cómo podemos analizar la COVID-19? El SARS-CoV-2 no es lo mismo en un individuo joven que en un individuo adulto. Hay potenciales marcadores de la severidad que puede experimentar una persona cuando sufre la infección por el virus y, precisamente, son aspectos que debemos entender como un todo para el manejo integral del paciente con COVID.

En primer lugar, en un paciente joven existe una menor incidencia de enfermedades crónicas y un sistema inmune funcional con un bajo grado de glicosilación de estructuras que favorecerán un menor perfil proinflamatorio o un número de células senescentes menor con respecto a una persona adulta. Entonces, esa respuesta inmune va a facilitar la eliminación del virus pero, a la par, una homeostasis. Luego, una vez eliminado el virus, no habrá un daño ni local ni sistémico. Sucede lo contrario con un paciente adulto, donde estamos ante la presencia de enfermedades crónicas asociadas y donde existe, igualmente, una disfunción del sistema inmune, una alta glicosilación de estructuras y el acúmulo de células senescentes.

En resumen, todos estos elementos se traducen en un ambiente proinflamatorio donde existe una inflamación de bajo grado con una respuesta inmune disfuncional caracterizada, sobre todo, por una incapacidad para restablecer la homeostasis, o sea, retomar los niveles basales; en tal contexto se favorece la tormenta de citocinas con una mayor hiperactivación del sistema inmune al no tener esos mecanismos de control o de reparación, ya que el paciente puede desarrollar distrés respiratorio y, lamentablemente, producirse la muerte.

Como indiqué, un elemento clave es la inmunobiografía, la dinámica individual al frente de cómo la persona, según las infecciones y los retos inmunológicos que haya tenido durante su vida, va a responder de una forma u otra. En un individuo joven cuyo sistema inmune haya estado menos retado de infecciones que supusieran una activación exagerada del mismo, la respuesta al COVID podría pasar casi desapercibida; en pacientes con comorbilidades y con una

exposición reiterada a cierto tipo de infecciones, la respuesta sería moderada; pero en aquellos pacientes o personas que han estado expuestas a enfermedades infecciosas, que han establecido ese patrón de inmunosenescencia, la respuesta podría desembocar en la muerte, que es mucho mayor en relación con individuos jóvenes.

Detrás de los mecanismos fisiopatológicos que pueden inducir la persistencia del Long COVID se encuentra justamente ese ambiente proinflamatorio. Por ejemplo, a nivel del sistema nervioso central, en un individuo adulto sobre todo, el virus puede generar manifestaciones de neuroinflamación no controladas, con activación de las células de la microglía, del sistema de la coagulación, lo que puede ocasionar microtrombos, daño neurológico o disfunción neuronal, elementos que van a caracterizar los síntomas clásicos de persistencia de la fatiga crónica y de los trastornos neurocognitivos y psiquiátricos; mientras que a nivel del sistema nervioso periférico pueden ocurrir alteraciones en los vasos sanguíneos, una modificación del metabolismo, de las estructuras nerviosas periféricas, lo cual se va a traducir en dolor, que es la principal manifestación clínica de los pacientes con Long COVID persistente.

De igual modo, a nivel del sistema cardiovascular, síntomas como la fatiga, la disnea o el dolor precondrial se asocian con una persistencia y evidencia de inflamación en los vasos sanguíneos, con un incremento de la infiltración de linfocitos T en el endotelio y con alteraciones en la microvasculatura. Entonces, son elementos que demuestran cómo la disfunción del sistema inmune está detrás de los mecanismos fisiopatológicos en el Long COVID. Sucede lo mismo en el sistema respiratorio, donde hay evidencia de inflamación persistente en el pulmón; existe, por ejemplo, evidencia de fibrosis y de biomarcadores incrementados en el plasma, lo cual se traduce en infiltrado de linfocitos a nivel del pulmón.

También ocurre a nivel del tracto gastrointestinal: hay una alteración de la microbiota, que es una de las primeras barreras y un elemento clave en el sistema inmune, pero es, además, un elemento que a partir de la producción de distintas moléculas puede modificar la respuesta inmune en cuanto a la modulación de su actividad. Asimismo, a nivel de la piel se ha encontrado infiltración de linfocitos T y se han descrito numerosas biopsias, las mismas que han evidenciado la presencia de endotelitis y microtrombos. A fin de cuentas, lo importante es entender cómo el sistema inmune o la disfunción del mismo va a participar en ese contexto de Long COVID.

Hoy en día, una de las estrategias que se intenta para evitar la disfunción del sistema inmune en los pacientes con COVID-19 es la esencia de las futuras intervenciones terapéuticas mediante el uso de drogas senolíticas que, de cierta manera, inhiben los mecanismos clásicos del envejecimiento; por ejemplo, hay intervenciones que se han desarrollado con hidroxiclороquina, que favorece la alcalinización del pH en los lisosomas y, por ende, la destrucción de las células senescentes. Tenemos, además, los ensayos con hidrocortisona, otra droga senolítica que inhibe ese ambiente proinflamatorio y que ha mostrado resultados interesantes sobre todo en pacientes de edad avanzada.

Reitero que la esencia es comprender que no solo enfrentamos a un virus, sino a un ambiente que ya, por sí mismo, es proinflamatorio, de inmunosenescencia, y debemos entender el manejo integral del paciente en dicho contexto.

Analizando los aspectos mencionados, el rol del sistema inmune y la probabilidad de persistencia de Long COVID, uno de los elementos más preocupantes en ese ambiente de inmunosenescencia –con modificaciones en la capacidad de la autofagia, con alteración de las funciones de la microbiota, con disfunción de las células madre, y con todos los efectos que una infección crónica puede tener, por ejemplo, a nivel genético o epigenético– es que habría un incremento en los elementos típicos de la tumorigénesis.

Esta es una cuestión en la que debemos seguir profundizando para determinar hasta qué punto en pacientes con cáncer, con enfermedades inflamatorias o con enfermedades neurodegenerativas, la persistencia del Long COVID puede modificar o no la terapéutica, el pronóstico, la evolución, y viceversa: cómo los pacientes con Long COVID pueden favorecer, por ejemplo, el incremento de cáncer, una inmunosenescencia adelantada o la infección por otros gérmenes e, inclusive, provocar una disminución de la respuesta inmunológica a las vacunas.

Mientras tanto, otro tema en el cual debemos incidir es hasta qué punto nuestro sistema inmune envejece hoy más rápidamente. Tal como he señalado, diversas enfermedades infecciosas comparten ese perfil de baja inflamación, y el Long COVID se suma ahora a la ecuación. ¿Cómo estas variables van a modificar la respuesta inmune? ¿En qué medida va a envejecer más aceleradamente nuestro sistema inmune? Las consecuencias pueden traducirse en un incremento de cáncer, de enfermedades autoinmunes, etcétera.

Asimismo, hay un aspecto relativo a cuáles serían las modificaciones genéticas o epigenéticas que quedarían para las futuras generaciones a partir, especialmente,

de la posibilidad del Long COVID; también, hasta qué punto podemos caracterizar marcadores típicos de inmunosenescencia e inflamming en los pacientes con este síndrome. Finalmente, es imprescindible que desarrollemos nuevas estrategias de ensayos clínicos –es decir, *master protocol*, pruebas adaptativas–, con el objetivo de favorecer las acciones terapéuticas que existen para atender a los pacientes con Long COVID.

Hago un llamado a todos los médicos y a la comunidad científica en general: no podemos comprender o manejar el Long COVID sin tener una perspectiva inmunológica integral. Porque no solo es el virus, sino las consecuencias del mismo en pacientes que ya poseen un sistema inmune senescente, exhausto, disfuncional, que puede facilitar las complicaciones.

La idea es ver al individuo a partir de cómo la respuesta inmune va a estar modificada previamente o no, y de qué manera aquella persistencia viral transformará nuestra respuesta ante futuras infecciones –antes redox– y otras entidades que constituyen un reto en la actualidad, pues no comprendemos todos los mecanismos del Long COVID.

Preguntas:

Sabemos que la senescencia, la vejez, disminuye la capacidad inmunológica y, probablemente, la respuesta inmunológica a las vacunas. ¿Hay estudios respecto a si la persona de avanzada edad –frente a estos hechos inmunológicos– necesita un tipo de vacuna diferente de COVID, en concentración?

En Cuba trabajamos mucho con la idea de favorecer la inmunidad mucosal para prevenir, sobre todo, la infección o las posibles complicaciones del virus, tanto en personas jóvenes como en personas adultas. Ahora, la inmunosenescencia implica una disminución en cuanto a la forma en que nuestro organismo va a responder ante las vacunas, mientras que la producción de anticuerpos se verá afectada. Por supuesto, hay diferentes mecanismos que pudieran modificarse para generar una respuesta inmune más adecuada. Tal vez una de las opciones sea utilizar coadyuvantes más eficaces o disponer elementos más inmunoestimuladores para desarrollar vacunas desde el punto de vista clásico, o quizá establecer nuevas plataformas que permitan elaborar vacunas de última generación. Hoy se viene trabajando en vacunas específicas para los ancianos, no solo en el contexto de la COVID. Sin embargo, una de las estrategias emergentes sería la posibilidad de usar ARN mensajero o material

genético que haga posible una respuesta inmune balanceada, porque la idea es prevenir las complicaciones asociadas al Long COVID y, además, favorecer una respuesta equilibrada en un sistema inmune que ya, por sí mismo, es inmunodeficiente o inmunosenescente, que es el término idóneo a emplear en las personas de avanzada edad.

¿Una célula madre de una persona joven tiene el mismo potencial que una célula madre de un adulto mayor?

Es una pregunta interesante desde el punto de vista de las terapias o las modificaciones que pueden tener las *stem cell* (células madre) o las células mesenquimales durante la vida de una persona. La respuesta podría direccionarla a partir de que la exposición a infecciones, a diferentes mecanismos o factores ambientales, modificaría la resiliencia y la ‘reserva’ de células madre con que contamos. Luego, un individuo adulto que se halle más expuesto a infecciones, a traumas, y que necesite utilizar esa ‘reserva’ de células madre, sufrirá –a largo plazo– una disminución de la misma con respecto a un paciente o individuo joven. Pero en el año 2010 se descubrió, en Japón, unas células mesenquimales resistentes al estrés que se denominan *mio cells* y que no van a variar mucho entre las personas más jóvenes y los adultos. No obstante, de manera general, si analizamos las *stem cell* hematopoyéticas, o de cualquier sistema, sí hay una disminución en un sujeto adulto que se ha expuesto a infecciones de repetición o que ha necesitado usar esa ‘reserva’ de células madre.

16. Importancia del abordaje de medicina funcional

Dr. Federico Martínez Zúñiga (Estados Unidos)

Especialista en medicina funcional, director médico de HealthPark Medical Center (Estados Unidos) y presidente de San Ignacio University en Miami (Estados Unidos)

Muy buenas tardes. Últimamente estamos viendo las consecuencias de una pandemia que produjo un trauma global sobre el cuerpo y sobre la mente y el espíritu de todas las personas. En ese sentido, al Long COVID se le considera una enfermedad crónica, un síndrome, una condición multisistémica. Es muy debilitante, y se ha descrito ya claramente que ocurre cuatro o más semanas después de una infección por coronavirus. La incidencia se estima de 10 a 30% de casos no hospitalizados, 50 a 70% de casos hospitalizados y 10 a 12% de casos vacunados.

Al menos 65 millones de personas tienen esa condición, y los números se incrementan diariamente. Se manifiesta de diversas maneras e impacta prácticamente en todos los sistemas operativos del cuerpo. Hay más de 200 síntomas identificados y, debido a la complejidad del síndrome, la mejor forma de prevenirlo, tratarlo, e incluso revertirlo, es a través de un abordaje sistémico que analice sus causas.

Existen diferentes mecanismos que han sido hipotetizados como generadores de este problema: puede ser una desregulación inmunológica, una infección persistente, una disbiosis o una alteración del microbioma intestinal. Estamos viendo a pacientes que se recuperan del COVID-19 y que desarrollan unas infecciones increíbles a nivel intestinal. Siempre es bueno recordar que el 70% del sistema inmune se localiza en el intestino; entonces, si hay una alteración en la microbiota, también se alterará el funcionamiento de nuestro sistema inmune.

Asimismo, hay una epidemia de enfermedades autoinmunes como consecuencia de la infección del COVID. Vemos a individuos que no habían tenido ningún problema y que ahora, luego del COVID, desarrollan anticuerpos antinucleares (ANA), distintos tipos de autoinmunidad, anormalidades endoteliales del glicocáliz de los vasos sanguíneos y, por supuesto, producción de coágulos.

En tanto, la disfunción neurológica es sumamente común. Por lo tanto, es indispensable realizar una evaluación muy integrativa para llegar a las causas y poder optimizar los sistemas operativos del cuerpo.

Todos sabemos que este virus se une al receptor de la enzima convertidora de angiotensina y que, al destruirla, causa daños en el corazón y en los vasos sanguíneos. Además, origina inflamación y una cicatrización que puede afectar mucho los pulmones, el sistema nervioso, el sistema digestivo, etcétera. Dicha inflamación impacta en las mitocondrias (organelas que producen energía), provocando un distrés mitocondrial que puede durar bastante tiempo. En suma, se trata de los pasos iniciales que, finalmente, dan lugar a las manifestaciones del síndrome de Long COVID o de COVID persistente, cuyo mejor abordaje es a través de la medicina funcional.

La medicina funcional es una metodología, un modelo de evaluación y tratamiento de manera personalizada, con el fin de hallar causas para alcanzar la máxima expresión de salud. Es individualizada, integra todos los sistemas operativos y toma en cuenta muchos factores, como los genéticos: qué ocurrió durante el nacimiento del paciente, cuál es su historia médica, cómo se encuentran la dieta y la nutrición, cuáles son sus estilos de vida y los factores ambientales en que vive. Todo eso ingresa en la ecuación.

Es una forma diferente de ver al paciente. No solo se trata de observar los síntomas de la enfermedad como tales, sino de analizar qué influencia tienen, por ejemplo, la alimentación, los genes, el estrés, etcétera. Este es el modelo que nosotros usamos. Buscamos las causas, las raíces, no únicamente los diagnósticos que aparecen sobre el 'árbol'. Vemos cómo distintos tipos de condiciones pueden ocasionar diferentes tipos de desbalances y de qué modo un desbalance como esa inflamación puede generar diversas condiciones médicas.

Uno de los más importantes instrumentos que usamos en la medicina funcional —y que constituye nuestra matriz— son los siete sistemas biológicos operativos. El primero es la asimilación, que es básicamente el aparato digestivo; vemos, por ejemplo, de qué está alimentándose el paciente, cómo están la digestión, la absorción, la eliminación. Luego tenemos el sistema inmunológico, que es nuestro sistema de defensa y de reparación. También, el sistema energético, que es básicamente la función mitocondrial, y el sistema de detoxificación, que son todos los procesos de biotransformación y de eliminación. El transporte se refiere al sistema cardiovascular; la comunicación, a las hormonas de los

neurotransmisores; y por último está la integridad estructural: desde las membranas celulares hasta los músculos, las articulaciones, los huesos, etcétera.

La medicina funcional evalúa cada sistema operativo del cuerpo; de ese modo se halla desbalances para corregirlos y, por ende, crear balance y bienestar. Por supuesto, es primordial saber los antecedentes del paciente, qué ha desencadenado los eventos negativos. Así, los estilos de vida resultan fundamentales para la buena salud: una nutrición adecuada, el manejo del estrés, el sueño, la actividad física o ejercicio y las relaciones sociales, que son sumamente importantes porque tienen un efecto sobre la salud en general y sobre la manifestación de nuestros genes. Esto es la matriz funcional, lo que debemos emplear día a día cuando enfrentamos una enfermedad crónica como el COVID persistente.

De otro lado, reitero que el 70% del sistema inmune está en el intestino. Entonces, no podemos hablar de un sistema inmune competente, fuerte, si tenemos un intestino enfermo. Además, debemos tomar en cuenta que la alimentación no es solamente lo que sentimos en la boca, el sabor de las comidas, sino también el hecho de que los alimentos son la forma en que nos comunicamos con nuestras células. Por consiguiente, es elemental que conceptualicemos “alimento” como información celular.

En la medicina funcional tomamos en consideración el exposoma, es decir, cómo nuestro cuerpo es sometido a distintos factores, ya sea internos o externos; en el caso de los internos, si hay una inflamación crónica, si hay un estrés oxidativo, cómo está nuestra flora intestinal, nuestro microbioma; en el caso de los externos, el estrés, las medicaciones, si existen infecciones, etcétera.

El microbioma intestinal es primordial, y en nuestra práctica médica –repito– estamos viendo que en pacientes con COVID persistente hay una alteración total del microbioma luego del COVID-19. Esta comunidad de microorganismos representa 100 trillones de bacterias y sabemos hoy que influye prácticamente en casi todos los aspectos del funcionamiento de nuestro cuerpo. Era un órgano olvidado que equivale a más o menos 2 kilos de masa y que cumple diversas funciones, como la promoción de la angiogénesis, la biosíntesis de vitaminas, las alteraciones del sistema nervioso, etcétera.

Otro aspecto en pacientes con COVID persistente es que este virus daña mucho el intestino, y si el intestino ya ha estado inflamado por algún motivo antes de la infección, el daño será mayor. Por ejemplo, los enterocitos (células

epiteliales del intestino) deben estar juntos para que durante el proceso de absorción solo ingrese lo necesario, pero cuando el intestino se somete ya sea al virus, a diferentes agentes (como antibióticos), a alimentos sensibles para la persona (como el gluten), a estrés, a toxinas, etcétera, se produce una alteración de los enterocitos, que se inflaman, se rompen y favorecen la penetración de todos estos agentes y, por lo tanto, estimulan al sistema inmune para que genere distintos grados de inflamación interna, autoinmunidad, malabsorción e, incluso, una brecha en la barrera hematoencefálica.

Por tal razón, muchos individuos que tienen el síndrome de la permeabilidad intestinal desarrollan una inflamación cerebral –llamada neuroinflamación–, lo cual a veces se traduce en ansiedad, en depresión, en diversas clases de conductas, y eso lo vemos hoy bastante en pacientes con COVID persistente. Entre tanto, la neuroinflamación y la alteración del microbioma intestinal coactivan la autoinmunidad y la producción de anticuerpos que atacan a nuestro propio organismo, así como de químicos que disminuyen la inmunidad innata y el estatus de la Th1 (que protege a la célula internamente) e incrementan la Th2 (que protege a la célula desde afuera), originando la activación de la Th17, que viene comandando una destrucción de los tejidos. Entonces, en aquellos pacientes hay más propensión a infecciones, a la inflamación de los senos paranasales, asma y otras afecciones. Personas que no han tenido ninguno de esos problemas de pronto, después del COVID, los padecen.

En relación con el daño mitocondrial, es fundamental conocer el estado previo del paciente, ya que el mismo va a determinar si desarrollará el COVID persistente y su severidad. Problemas metabólicos como la obesidad o la edad avanzada, si la persona ha tenido una vida sedentaria o un grado de inflamación interna, definitivamente afectan la salud mitocondrial. Esto generará una gran cantidad de problemas, como un estrés oxidativo, por ejemplo. Además, ahora se sabe que la disfunción mitocondrial también afecta el sistema inmunológico.

Después de este enfoque integrativo, ¿cuál es el tratamiento que debemos poner en práctica? En primer término, el cambio del estilo de vida es primordial: el sueño, una hidratación adecuada, el ejercicio –aunque sea caminar–, el manejo del estrés y la nutrición saludable. Según un reciente estudio que se llevó a cabo en Washington con 32 000 pacientes, quienes habían adoptado estilos de vida saludables tuvieron un 50% menos de probabilidades de desarrollar COVID persistente tras la infección por COVID-19.

Las dietas antiinflamatorias y las basadas en vegetales, altas en fibra y en antioxidantes (polifenoles) son muy beneficiosas. Es importante, además, evitar los alimentos procesados, con una densidad muy grande de químicos, pues afectan el microbioma y causan inflamación interna. El azúcar tampoco es buena para esos pacientes.

Por otra parte, hay ciertos suplementos que se usan para el COVID persistente: la vitamina D, la curcumina, el resveratrol, el ácido alfa lipoico y la N-acetilcisteína. El balance hormonal también es básico en muchos pacientes que tienen un desbalance hormonal –sobre todo mujeres–, con deficiencia de estrógeno, de progesterona, etcétera. De igual manera, es importante medir el cortisol porque, si el individuo padece una fatiga adrenal, esta se acentúa con la infección por COVID.

Quiero hacer una reseña sobre cómo restauramos el intestino dañado. Realizamos una prueba de “sensibilidad de alimentos” para ver a qué alimentos es sensible el paciente y qué está generando una reacción inmunológica y la inflamación y destrucción de la mucosa intestinal. En base a dicha información, removemos temporalmente los alimentos que vienen afectando a ese intestino. Asimismo, hacemos un estudio denominado “mapa gastrointestinal”, donde vemos bacterias beneficiosas, bacterias desbalanceadas, bacterias disfuncionales, si hay hongos, cómo están los marcadores inflamatorios (por ejemplo, la calprotectina), la beta-glucosidasa, otros marcadores que nos indican salud intestinal.

Luego, si vemos que existe un desbalance bacteriano, removemos las bacterias inadecuadas con tratamiento, ya sea antibiótico –si es muy necesario– o a través de ciertos suplementos. Después reemplazamos, por lo general con enzimas pancreáticas; sustituimos la fibra, reemplazamos el ácido gástrico con betaína, con pepsina, lo que ayuda bastante a la digestión. Posteriormente reinoculamos con diferentes tipos de probióticos, restauramos la mucosa intestinal con L-glutamina o arabinogalactan, y rebalanceamos no solo con el aspecto nutricional, sino con el aspecto emocional; la meditación y el sueño van a ayudar a que los pacientes mejoren de forma notable.

Igualmente, modulamos el sistema inmune con diversos suplementos, y hacemos una resucitación mitocondrial con varios agentes, entre ellos la terapia con oxígeno hiperbárico, el ayuno, el ejercicio, la coenzima Q10 (CoQ10) y otros componentes. Es esencial que los pacientes puedan dormir mejor, así que

también les damos algunos suplementos para ello. En síntesis, hacemos una optimización de los sistemas operativos del cuerpo.

Preguntas:

Es audaz e interesante el concepto de operativizar los órganos en sistemas por parte de la medicina funcional. En tal sentido, me parece una gran ayuda lo que usted formula respecto al abordaje del exposoma. Eso significa que se debería analizar prácticamente toda la vida del paciente. ¿Pero cómo se hace en una consulta acelerada?

Contamos con un sistema de récords electrónicos médicos. Cuando la persona reserva su cita, le enviamos unos cuestionarios *online*, lo cual genera una información básica que se va alojando en un mapa de salud del paciente. Entonces, revisamos los detalles no solo de su historia clínica, sino también sus medicaciones, los suplementos que está tomando, los registros médicos que tenga, como imágenes, etcétera. De tal manera que, cuando el paciente ingresa en nuestro consultorio, ya tenemos un conocimiento bastante claro de con qué estamos lidiando. No es que me ponga a preguntarle detalles y me quede dos horas con él. Más bien, utilizo el tiempo para abordar otro tipo de preguntas que son cruciales para llegar a un diagnóstico adecuado e instalar una intervención terapéutica apropiada.

¿Es realmente el gluten proinflamatorio?

Sí. Existe una condición que se llama sensibilidad al gluten no celiaca, y hay personas que por su predisposición genética tienen mucho más inclinación a sufrir daño a nivel intestinal. Sin embargo, no creo que el gluten sea el único factor. Por eso es muy importante hacer el test de sensibilidad de alimentos. Ojalá que pronto lo tengamos en Lima porque es muy valioso. He logrado revertir varias enfermedades autoinmunes; por ejemplo, llevo cerca de 50 pacientes con la enfermedad de Hashimoto que ya no la tienen, pacientes con anticuerpos antinucleares que desaparecen una vez que instauro una terapia. Es un test de gran valor en mi práctica, al igual que el mapa gastrointestinal, que mediante las heces mide al detalle los marcadores inflamatorios y de salud intestinal, todo el microbioma. Gracias a eso instauramos una terapia bastante precisa.

Aquí tenemos la posibilidad de adosar calprotectina en heces. ¿Este es un marcador apropiado?

Es uno de los marcadores del que inclusive hago un seguimiento para medir la efectividad de mi terapia. Lo uso mucho, aparte de otros marcadores; por ejemplo, medimos la beta-glucoronidasa, la IgA, vemos el estado de la inmunidad a nivel de las heces. Después de la COVID hemos visto un incremento notorio de los niveles de inmunoglobulina A secretora en las heces, lo cual indica que ese paciente se encuentra en peligro de desarrollar una enfermedad autoinmune. Así que cuando veo eso, y aunque el paciente tenga anticuerpos antinucleares negativos, no haya desarrollado Hashimoto o no existan otros marcadores que revelen autoinmunidad, comienzo a efectuar una intervención nutricional y, también, con algunos suplementos.

Los colores de los alimentos indican un ADN diferente en ellos y, además, el hecho de que exista una manera de industrializar alimentos de una sola genética sería hasta dañino para nuestro propio trabajo genético. ¿Qué comentarios haría al respecto?

Efectivamente, por eso recomendamos que haya diferentes colores en la alimentación. Por ejemplo, a un paciente autoinmune le digo que en la mitad de su plato coloque vegetales con por lo menos siete colores: rojo para el tomate, verde para la espinaca, amarillo para el zucchini, etcétera. También es fundamental hacer una variedad, no comer siempre lo mismo ni tan frecuentemente, porque si alguien come huevo todos los días, va a desarrollar una sensibilidad al huevo. Hay alimentos más sensibilizantes incluso: el gluten, la leche de vaca, los mariscos, el maní, el maíz. Rotar los alimentos es una de las recomendaciones más importantes en medicina funcional. Al hacerlo, en cuestión de dos semanas el paciente está diciendo: “Doctor, me siento mejor, con mayor energía, me han desaparecido los disturbios gastrointestinales que tenía”. Es que el cuerpo tiene una capacidad impresionante para recuperarse. Entonces, la nutrición es primordial en el tratamiento de todas las enfermedades crónicas, especialmente del COVID persistente.

¿Podría decir algo sobre los transgénicos?

En Estados Unidos tenemos ya supermercados muy conocidos –como Holdfood– en los cuales podemos acceder a alimentos que son libres de transgénicos. Porque ya se ha determinado que los transgénicos producen un daño importante en la mucosa intestinal y pueden conducir, en algún momento,

a la permeabilidad intestinal, que también va a alterar, definitivamente, el sistema inmunológico.

¿Compartiría la historia clínica de algún paciente que haya logrado revertir autoanticuerpos con la corrección dietética y un manejo funcional?

Se dice que una enfermedad autoinmune se revierte en unos 18 meses. Yo, gracias a Dios, estoy consiguiéndolo en menos de 12 meses. Claro que también depende de la disciplina del paciente durante el tratamiento y, sobre todo, de que respete la parte nutricional. Recuerdo a una señora colombiana, de aproximadamente 45 años, que venía con dolores articulares, con eccema, de vez en cuando tenía picazón, desarrollaba ronchas, se sentía fatigada. Le practiqué exámenes completos, elaboré su perfil tiroideo, etcétera, y hallé que tenía anticuerpos antinucleares positivos, 1 sobre 320, que es un valor muy elevado. Por otro lado, sus altos niveles de antitiroglobulina y antiperoxidasa revelaban una enfermedad de Hashimoto. Le hicimos el test de sensibilidad de alimentos: era sensible a más de 40; eliminamos alimentos por seis semanas y mejoró notablemente de todos los síntomas gastrointestinales. Según el examen de las heces, ella tenía cerca de 550 de calprotectina, cuando el valor máximo es de 173. Inicialmente se le dio una terapia de cuatro semanas para reparar ese intestino, para lo cual se removió los alimentos a los que era sensible y las bacterias (tenía dos parásitos); le hice un reemplazo con ácido gástrico. Asimismo, tenía altos niveles del hongo *Cándida* en las heces; la traté por cinco días con 150 miligramos diarios de diflucan y con ciertos suplementos anticándida, como el ácido caprílico. De otra parte, se le dio primero el probiótico *Saccharomyces boulardii*, muy efectivo, y comencé con L-glutamina para reparar la mucosa, y también con arabinogalactan. Por supuesto, se le hizo toda una intervención nutricional, con un plan de alimentación. Luego, en el segundo mes, empezamos a trabajar un poco más el sistema inmune, la parte inflamatoria; utilizamos curcumina, diferentes tipos de productos, N-acetilcisteína, coarctina, para modular mejor las Th2, responsables de la producción de estos autoanticuerpos. Entonces, la paciente comenzó a mejorar de un modo impresionante. Tres meses después le hice nuevamente los exámenes; había bajado su sensibilidad de alimentos de 40 alimentos a cinco o seis –una sensibilidad media–, y había respondido de manera favorable tanto clínicamente como postlaboratorios. Luego, a los tres meses, le practiqué los exámenes de anticuerpos antinucleares, que habían bajado un poco: 1 sobre 80. Y tres meses más tarde se volvió negativa, una paciente con resolución de todos los síntomas que tenía.

¿Hay alguna forma de sospechar respecto a un caso de permeabilidad intestinal por la clínica, ya que un examen en el Perú es bastante costoso para la gran mayoría?

Sí. Clínicamente se trata de los pacientes que, por ejemplo, se llenan de gases muy fácilmente, tienen una indigestión prematura, muchas veces alternan diarrea con estreñimiento y, por lo general, dejan bastante moco en las deposiciones, no necesariamente sangre. Son, además, pacientes que vienen a consulta con deficiencias nutricionales –porque tienen la absorción intestinal comprometida– o con problemas de glositis, con inflamación de las mucosas orales, etcétera. Así que, clínicamente, un médico puede acercarse a un diagnóstico sin realizar el tipo de pruebas que usted ha nombrado. También hay exámenes de calprotectina, que ayudan sobremanera.

17. Mecanismos de Long COVID

Dr. Patrick Hanaway (Estados Unidos)

Expresidente de la Academia Americana de Medicina Integrativa Holística

Buenas tardes. Me referiré al COVID prolongado y a los mecanismos subyacentes. En abril del año 2020, cuando apareció la infección por SARS-CoV-2, y conforme escuchábamos a las personas, en Nueva York o en China, decir que tenían síntomas que persistían más allá de la infección inicial aguda, recordamos otros síndromes postvirales vinculados con la Primera Guerra Mundial, cuando la influenza española causó esta discapacidad de largo plazo. Entonces anticipamos que iba a haber problemas, pero no sabíamos en qué grado se presentarían.

Tal como hemos visto, el post-COVID afecta a entre el 15 y el 30% de las personas infectadas en el primer mes del COVID y a entre el 5 y el 10% de las contagiadas en los siguientes tres meses. Mientras que, después de un año, entre el 1 y el 2% de los individuos que han padecido COVID-19 acabarán teniendo síntomas persistentes que están relacionados con la infección original.

Algunos de estos síntomas pueden cambiar con respecto a los que hubo inicialmente. Por cierto, una tercera parte de las personas que tuvieron una infección leve pueden desarrollar el COVID prolongado, y he tratado a pacientes con síntomas mínimos durante la fase aguda y que van a desarrollar los síntomas de este síndrome.

Les contaré el abordaje que hicimos con la medicina funcional y cómo obtenemos la información de manera tal que miremos la escala de funciones del post-COVID y, también, los puntajes funcionales utilizando los distintos resultados y mediciones. Cabe indicar que muchas personas toman desde una perspectiva limitada los problemas pulmonares, vasculares o cardíacos, los problemas cerebrales, psicológicos o psiquiátricos, pero nosotros tenemos que ver todo esto en conjunto.

En un principio, debemos ver quién está en riesgo de padecer COVID prolongado, lo cual dependerá de cuál es el terreno, quién es el paciente y qué factores predisponentes tiene. Artículos recientes señalan que cerca de una tercera parte de los individuos con post-COVID no han tenido algún factor preexistente. Sin embargo, yo sometería esto a discusión porque, de acuerdo

con mi experiencia, las personas que he atendido con post-COVID, aun las jóvenes y saludables, tenían algún factor predisponente subyacente que ha creado un desequilibrio en su vida, en su sistema inmune, en la forma en la que se desplazan, creándose la oportunidad para que el COVID prolongado se exprese.

Tenemos, por otro lado, el contexto: cuándo se dio la exposición, qué tan expuesto estuvo el individuo, cuál fue la cantidad de ARN presente. En tal sentido, sabemos que las personas con una infección severa tienen un mayor riesgo de padecer COVID prolongado, en comparación con quienes están afectadas por una infección leve.

También miramos el estado de vacunación de la persona: cuántas vacunas ha recibido y cuándo. Además, hay preocupación por la persistencia de la proteína de la espiga; entonces, tenemos que ver la historia de la enfermedad: si el paciente fue hospitalizado, si requirió oxígeno, si estaba en UCI, por cuánto tiempo sufrió la injuria. Algunos tienen una infección aguda y luego se sienten bastante mejor, pero transcurren varios meses y surge una recurrencia de los síntomas; otros, en cambio, van a experimentar una persistencia de los mismos. Algunos síntomas, como deterioro cognitivo, nublamiento cerebral, dificultad para hallar las palabras y disfunción ejecutiva, parecen aumentar en aquel periodo de tres meses hasta un año. Por tanto, debemos observar y entender qué está ocurriendo desde el punto de vista de la injuria, la inflamación.

Así, para nosotros, la premisa inicial ante el post-COVID es que algo de esto tiene que ver con el daño tisular, con una inflamación fuera de control y con el estrés oxidativo. Mientras tanto, nos preguntamos qué hay en la literatura. Un artículo de Su y colaboradores (Instituto de Biología de Sistemas) describe los factores de riesgo tempranos para el post-COVID. Encontraron que se trata de personas con una elevada carga viral y con problemas metabólicos, como diabetes tipo 2 o síndrome metabólico u obesidad. Todos estos factores aumentan el riesgo no solo de contraer COVID –o de su severidad– sino también post-COVID. Vieron que había depresiones en los niveles de cortisol y cambios en algunas de las citoquinas que se estaban formando, y empezaron a identificar una cohorte de pacientes con mayor probabilidad de tener post-COVID.

Todo ello nos dio un foco inicial para saber dónde buscar y cómo prevenir el post-COVID. Pero, aparte de este punto a favor, hoy nos encontramos al fondo del arrecife, con innumerables casos de la nueva pandemia. Estamos tratando

de buscar un tratamiento idóneo, pero por ahora no tenemos las herramientas sistematizadas para lograrlo.

Al respecto, en Malasia comenzó a analizarse el tema para identificar el daño tisular, la hiperinflamación y la disfunción inmune, que parecían ser dos caras de la ecuación. El grupo del Reino Unido empezó a mirar el daño en sí, pues la idea era hallar una forma de mitigar esta hiperinflamación con desregulación, tratar de manejar el daño; entonces, el receptor de la ECA (enzima convertidora de angiotensina), el glicocálix del endotelio y del epitelio, las células de la mucosa en el epitelio respiratorio, en el epitelio gastrointestinal, y en otras áreas, han sido dañados; casi todos los órganos han sido afectados negativamente por el virus del SARS CoV-2, con la proteína de la espiga y su inserción en el receptor ECA2. En consecuencia, el daño tiene que ser reparado; la idea es tratar la inflamación subyacente, la persistencia viral, la disfunción mitocondrial. Desde el punto de vista de las causas, en lugar de mirar cada órgano, miramos dónde sintetizamos esta información para enfocar las intervenciones terapéuticas.

Por otra parte, Proal y VanEkzaker –del Instituto PolyBio– analizaron los temas relativos a la encefalitis y la fatiga crónica, así como al síndrome de persistencia viral que estaba ocurriendo, proceso en el cual fueron estableciendo distintos subtipos. Por consiguiente, podemos definir diversos endotipos en las personas que tienen diferentes tipos de reacciones y que nos ayudan a entender cómo enfocar mejor nuestras intervenciones terapéuticas. Por cierto, el doctor Patterson se refirió al trabajo del doctor Iwasaki en Yale, quien menciona el inmunofenotipo, esta figura global.

La idea es ver qué factores nos ayudan a definir quién está en mayor riesgo de desarrollar post-COVID en los actuales momentos, y vemos que son las personas con enfermedades autoinmunes, las que tienen una elevada carga viral, las obesas, las diabéticas. No obstante, existe un gran número de individuos en los que no podemos definir todos los factores de riesgo. Esta es la razón por la cual miramos a los pacientes en su integridad, de tal modo que comprendamos su historia global.

Tenemos dos puntos focales primarios en los que trabajar: el daño tisular en el largo plazo –que puede afectar el corazón y la vasculatura– y el daño neurológico, no solo por la neuroinflamación, sino por el deterioro que causa. Además está la persistencia o la inflamación que no ha sido resuelta y la

desregulación inmune. También hay un componente hiperinflamatorio que continúa impulsando el daño.

Desde el punto de vista de nuestra evaluación, la idea es centrarnos en los pulmones, el corazón, la vasculatura, los intestinos y el cerebro, que son las áreas donde aparecen los más grandes complejos de síntomas, los más comunes; por ejemplo, nublamiento cerebral, fatiga, diversas afecciones vasculares y pulmonares. Son las áreas clave en los pacientes que tienen COVID prolongado o post-COVID. Conforme manejamos dicha condición, podemos centrarnos en el sistema inmune y en el microbioma, en las mitocondrias, lo que nos brindará el conocimiento de hacia dónde orientaremos la terapéutica.

En la medicina funcional, la visión por sistemas es nuestro objetivo. Debemos enfrentar el microbioma, tener el ‘apoyo’ mitocondrial; es algo que los clínicos, como el doctor Martínez y quien habla, hemos aprendido a lo largo de los años; las mitocondrias son el productor de energía cuando tenemos fatiga y problemas como la pérdida de función ejecutiva; por ende, necesitamos mirarlas. Asimismo, hay un equilibrio entre el microbioma intestinal –que informa a las mitocondrias– y el sistema inmune, que se activa y se desactiva en aspectos específicos referentes a estas, observándose algunos efectos posteriores en el organismo.

En tanto, estudios particulares de autopsia que se hicieron en 40 personas mostraron la persistencia del ARN viral, que no se elimina en el tiempo. Y cuando existe la persistencia del ARN viral –que no es el viroma en su integridad, no es el virus en sí, sino fragmentos del virus–, ello conduce a una disminución regulada de la respuesta inmune. A propósito, Diane Griffin y Johns Hopkins sostienen que la desregulación inmune, por un lado, y la disminución regulada de la respuesta inmune, por el otro, llevan a menudo a la reactivación del Epstein-Barr y de virus herpetiformes, como el herpes virus humano 6.

¿Tiene esto un efecto patogénico? Es una pregunta de la cual no se conoce la respuesta. Por consiguiente, volvemos a los datos del doctor Iwasaki para ver la inmunofenotipificación. Desde su perspectiva, es un tema autoinmune, una disbiosis, y hay cierto daño tisular, algún reservorio viral. Y para distinguir las características del COVID prolongado a través de la inmunotipificación, Iwasaki ha sido capaz de demostrar que se puede determinar quién tiene este síndrome.

Como he mencionado, los niveles de cortisol matutinos tienden a ser 50% menores en los pacientes con post-COVID, lo que fue identificado por Su y colaboradores en el Instituto de Biología de Sistemas; por tal razón, necesitamos más cortisol. Si vemos este eje, se indica que las glándulas suprarrenales no funcionan apropiadamente en los pacientes con fatiga crónica. Podemos utilizar un agente, pero significaría darles más trabajo a las suprarrenales para que generen más cortisol. Por consiguiente, la primera pregunta es ¿por qué disminuyó el cortisol?, ¿tiene relación con el tono simpático y parasimpático?, ¿cuál es el papel del nervio vago en el proceso que está dándose?

El doctor Iwasaki ha revisado esto y observó las otras citoquinas; ha realizado las mediciones con citometría de flujo, demostrando que es posible predecir quiénes tendrían COVID prolongado: el 96%, de acuerdo con el inmunofenotipo. Sin embargo, podemos identificar 94% de exactitud solo a partir de los síntomas clínicos, de los resultados que reportan los pacientes. El inmunofenotipo nos muestra cambios en las células T exhaustas, en los linfocitos T y los linfocitos B activados, y en los monocitos no clásicos.

Nosotros vemos que, tras la vacunación, las respuestas de anticuerpos se hallan elevadas en los pacientes, pero también notamos que hay un subgrupo de pacientes –específicamente los que muestran persistencia viral– con niveles relativamente bajos de anticuerpos y, cuando reciben inhibidores de proteasa, aumentan dichos niveles; su sistema inmune está reducido en forma regular y no tienen una respuesta específica mientras no haya fuerzas externas o un inhibidor de la proteasa para atacar el virus. Los inhibidores de proteasa 3L afectan y disminuyen la producción del virus debido a que lo eliminan y no permiten, por consiguiente, que este se ensamble al interior de las células. Aquí tenemos los virus del herpes, la reactivación que mencioné.

Por lo tanto, hay una suerte de firma involucrada en los pacientes que se encuentran en riesgo de desarrollar post-COVID y en aquellos que ya lo tienen. Mirando íntegramente estos factores, ¿cómo podríamos trabajar para modular el microbioma intestinal? Existen diversas formas de hacerlo. Hemos oído sobre la permeabilidad intestinal o el intestino con fugas; al respecto, el doctor Alessio Fasano identificó las proteínas que se abren y se cierran en las uniones intercelulares en el tracto gastrointestinal, y descubrió que los niños con síndrome multiinflamatorio experimentan aumentos en los niveles de sodio, en la permeabilidad, en la brecha que se genera. Entonces, lo que ocurra en el microbioma intestinal tendrá un efecto directo en el sistema inmune, lo

va a activar. Es lo que observamos en este síndrome de respuesta inflamatoria multisistémica.

Cuando actualizamos el abordaje del doctor Iwasaki, terminamos viendo que, en la óptica más actualizada, la autoinmunidad no parece ser un gran problema. El reservorio viral, la persistencia viral, la reactivación viral y la disbiosis son temas claros que están sucediendo, y tenemos, igualmente, la preocupación acerca del daño tisular.

A su turno, los doctores Proal y VanElzakker, al observar los diversos endotipos, tuvieron ocho subtipos distintos del post-COVID, diferentes complejos sintomáticos que estaban produciéndose. El problema con esta delineación es que hay un elevado grado de superposición en cada uno de los endotipos presentes. Lo que hizo nuestro grupo fue dividir el tema y, simplemente, mirar las cosas que van a estar involucradas con el daño tisular –secundarias a la infección aguda–, lo cual incluirá la estimulación del nervio vago y la desregulación en el tronco cerebral, al igual que temas de coagulación y vasculares.

Un texto escrito por Hannah Davis reúne diferentes artículos que aluden a varios de estos mecanismos. Pero, desde mi perspectiva, es preocupante que se hable de problemas referentes a la persistencia viral y que se vinculan con el sistema cardiovascular o con el sistema pulmonar, mas no del microbioma ni de las mitocondrias; acerca de temas relacionados con el sistema inmune, aunque sin tratamientos específicos; solo de aspectos relativos al cerebro o a la neuroinflamación que se produce. Finalmente, el artículo señala que los tratamientos enfocados en los mecanismos biológicos subyacentes, incluyendo la persistencia viral, la neuroinflamación y el exceso de coagulación, necesitan darse.

Es aquí donde aparece el abordaje desde la perspectiva de la medicina funcional; significa mirar el terreno, la historia familiar del individuo, su genómica, sus antecedentes médicos, qué comorbilidades tiene, cuál es el estado de su microbioma intestinal –que vemos como un factor de riesgo para desarrollar post-COVID–, por cuánto tiempo estuvo infectado y con qué variante del virus.

Algunos pacientes con COVID agudo se sienten completamente bien, pero tres meses más tarde acusan síntomas; otros muestran una declinación lenta. Tal situación me inquieta porque, si entre un 5 y un 10% de las personas van

a padecer esto, un 20% lo tendrá a un año; hay otras que mejorarán con sus propios procesos para retornar al equilibrio. No obstante, es aquel 1 a 2% de la población total que aún tiene COVID prolongado por un año el que causa el impacto más dramático en nuestro sistema de salud desde el punto de vista económico, con la pérdida de salario, la pérdida de trabajo, etcétera.

Entonces, comenzamos a observar los mecanismos a los cuales me refería: la inflamación, el estrés oxidativo y el daño tisular mediado por la ECA2. Subrayamos estos aspectos de coagulación porque constituyen un asunto clave desde el punto de vista del daño que se presenta. Así, al mirar la progresión del post-COVID, encontramos que hay una inflamación aguda que pasa a crónica en un subgrupo de pacientes; existe una desregulación inmune que afecta a las mitocondrias, al microbioma, la cual impactará en la autoinmunidad de ese subgrupo, y en algunos casos habrá activación de los mastocitos o disfunción de los microvilli o neuroinflamación. Si en medio de todo ello hay persistencia viral o reactivación de los diversos patógenos neurotróficos, nos preocupa el daño y debemos manejar la hiperinflamación.

Quiero referirme, para terminar, a nuestros abordajes terapéuticos frente a dichos pacientes: analizamos qué está sucediendo con su recuento de plaquetas y con sus leucocitos, si hay inflamación, si siguen deprimidos por ella, cómo está la proteína C reactiva, si existe disfunción tiroidea o si el dímero se halla elevado, lo que indicaría ciertos problemas de coagulación. Toda la información mencionada nos ayudará a dirigirnos al especialista que trate esas áreas específicas. Pero nosotros nos centramos en el complejo sintomático definido por la Organización Mundial de la Salud: qué síntomas ha tenido el paciente antes del COVID y durante el COVID, qué síntomas tiene en el post-COVID, ¿son persistentes o son variables por naturaleza? Luego observamos qué está ocurriendo con su funcionamiento global.

En el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos existe una herramienta, denominada PROMIS-29, que mide el funcionamiento, la fatiga, el dolor, la ansiedad, la depresión, el bienestar social y el sueño, además de evaluar el funcionamiento físico. Cada uno de estos factores nos dirá en dónde se sitúa la persona desde el punto de vista funcional. Y la meta es contar con una herramienta mucho más refinada para evaluar la escala de funcionamiento post-COVID, que es muy grosera y no es de gran ayuda como para poder determinar los cambios que vienen produciéndose con los individuos.

Es aquí donde se encuentra el punto focal del grupo con el que estoy trabajando y que se llama AndHealth, conformado, entre otros, por los médicos Laurie Hofmann, Michael Stone, Kristine Burke, Kara Parker, Heather Tick y Robert Sheeler. La idea es crear un abordaje basado en sistemas y apoyado sobre nuestro entendimiento de los mecanismos que han sido claramente documentados en la literatura.

Pregunta:

Tendríamos que trabajar con antiinflamatorios para el COVID prolongado. ¿Podría llevar esto a disturbios en la autoinmunidad o a situaciones como el síndrome de Guillain-Barré?

Nosotros encontramos que un subgrupo de pacientes tienen un proceso autoinmune en desarrollo que se activa específicamente. Con un grupo que era del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos estamos tratando de definir si podemos ver patrones de persistencia viral específica. El doctor Patterson habla acerca de la proteína S1, y si no pudieran repetirse, entonces, los tipos de abordajes que se han hecho. Además, estamos trabajando con un grupo de investigadores en una prueba de fenotipificación del COVID y, también, con las citoquinas. Y lo que encontramos es que puede haber algún autoantígeno que lleva a estos procesos autoinmunes a componentes intracelulares, no el SARS-CoV-2, sino componentes intracelulares que se activan o que son activados por la respuesta inmune en respuesta al SARS-CoV-2. Pero los autoanticuerpos no parecen ser la fuerza impulsora en este aspecto del COVID que nosotros hablamos. Hay que diferenciar, hay subgrupos de pacientes que han desarrollado procesos autoinmunes muy específicos, y luego tenemos la vasta mayoría de personas en las cuales tenemos este COVID prolongado en específico, con nublamiento cerebral, neurodesregulación, depresión, ansiedad, alteraciones en el microbioma intestinal y disbiosis, fatiga postesfuerzo, etcétera. La pregunta que surge otra vez es qué necesitamos hacer para tratar el daño tisular de modo tal que no haya inflamación persistente y qué tipos de antiinflamatorios tenemos para enfrentar esta desregulación inmune que está ocurriendo. Esto será diferente en un paciente con hiperinflamación en comparación con un paciente que tiene persistencia viral o persistencia de los componentes virales –esto en la información de Diane Griffin– y que lleva a una reducción regulada de la función. Y tenemos que determinar en nuestro abordaje si estamos haciendo las dos cosas al mismo tiempo: trabajando para tratar la persistencia viral por un lado y trabajando con el antiinflamatorio para reducir esto en forma regulada, a la vez que buscamos tratar el daño tisular.

18. COVID y corazón

Dr. Josep Brugada Terradellas (España)

Director del Área de Arritmias en el Hospital Clínic de Barcelona

Una de las cosas más relevantes que hemos vivido durante la pandemia ha sido, sin duda, la mortalidad asociada al COVID. Sabemos que hemos tenido, sobre todo en los momentos más duros de la primera ola, una mortalidad absolutamente extraordinaria y devastadora para nuestros pacientes, pero también observamos que había un exceso de mortalidad que no se podía explicar exclusivamente por la enfermedad en sí y que ha sido reconocida en todos los países. Ese exceso de mortalidad no relacionada directamente con la enfermedad en sí es algo que nos preocupaba y que vamos a intentar explicar hoy.

En el momento más duro del COVID aparecieron unos estudios indicando que, por ejemplo, en Nueva York hubo un 800% de muertes súbitas vinculadas con paros cardiacos. Una de las explicaciones fue que probablemente se debió al miedo que la población tenía de ir a los hospitales, donde estaban hospitalizando casi exclusivamente a pacientes graves con COVID. Ese miedo probablemente tenía un efecto: que los pacientes con algún tipo de patología muy grave, con un infarto de miocardio, etcétera, no buscaban ayuda médica y, por eso, la mortalidad aumentó de forma extraordinaria.

Si consideramos lo que sucedió en China, en Italia o en el Reino Unido, observamos cómo mientras aumentaba el número de casos de COVID diarios, prácticamente desaparecían todos los procedimientos que se realizaban en pacientes con arritmias cardiacas en los hospitales. Lógicamente, la primera ola se produjo más tarde en Italia y el Reino Unido, pero el efecto devastador sobre el número de procedimientos que se llevaron a cabo en los hospitales fue exactamente el mismo, y es la práctica desaparición de esos procedimientos en los nosocomios.

Por otro lado, tenemos datos proporcionados por la Sociedad del Ritmo Cardíaco de América Latina, que diagnosticó una disminución, en ese mismo periodo, del 77% de los procedimientos que se hacían en pacientes con arritmias cardiacas en la época del COVID. Por lo tanto, los pacientes no llegaban al hospital probablemente por ese miedo a entrar en lugares donde el riesgo de contagio era extremadamente alto, y no solo en el ámbito de las arritmias

cardíacas, sino también de la hemodinámica y el tratamiento del infarto agudo de miocardio con un efecto devastador.

Asimismo, existen datos con respecto al número de procedimientos sobre infarto agudo de miocardio en las distintas comunidades autónomas de España en el año anterior al COVID y durante el año del COVID. Sabemos que el tratamiento del infarto es cuestión de minutos, cada minuto salvamos un poco del corazón si llegamos antes. En España hubo una disminución media del 40% de los procedimientos agudos sobre infarto de miocardio, lo cual significa que 40% menos de pacientes con infarto llegaron al hospital para ser tratados adecuadamente.

Quizá todo esto fue lo que contribuyó al exceso de mortalidad en la época del COVID; entonces, había una mortalidad ligada al virus y un exceso de mortalidad no ligada al COVID en comparación con años anteriores, pero que tenía o debía tener, probablemente, un origen muy cardiovascular. Se trataba de las personas que no llegaban al hospital. El sistema no estaba preparado para asistir a todos los pacientes gravísimos con COVID y se olvidó del tratamiento de los pacientes habituales, con infartos, con arritmias cardíacas. Ellos quedaron relegados y, de repente, pagaron un precio muy alto con el COVID: no ser atendidos convenientemente, no ir al hospital y, en muchos casos, fallecer por esas patologías graves.

El COVID genera una serie de trastornos en toda la estructura miocárdica, un aumento de la respuesta inflamatoria, una alteración del tono autonómico, un estado de hipercoagulabilidad que se asocia con trombosis, una mala regulación de los receptores de la angiotensina y anemia, pero también provoca una disminución pulmonar y cardíaca, así como un incremento de la hipoxemia, sobre todo en pacientes con patología previa existente o que estaban tomando algún tipo de droga para prevenir el COVID.

Recordemos que, al inicio, muchos pacientes se trataban con hidroxicitidina; luego se dieron cuenta de que no era el mejor tratamiento, pues originaba un desacondicionamiento cardiopulmonar periférico y alteraciones miocárdicas y de los sistemas de conducción. Todo eso, unido a la angustia, a la ansiedad y a las catecolaminas aumentadas por el estrés del paciente, terminaba provocando una serie de manifestaciones clínicas y la aparición de más infartos de miocardio, de miocarditis, de hipotensión; en el ámbito de las arritmias, la aparición de taquiarritmias, de bradiarritmias, de trastornos en la repolarización cardíaca por las drogas que estábamos dando –en principio, como dije, la hidroxicitidina–

y, en muchas ocasiones, la muerte súbita. Todo ello generaba una alteración que se ha prolongado en el tiempo, no solamente en el momento agudo de la enfermedad, de la infección por COVID, sino en su seguimiento.

Hay ciertos actos espectaculares. En un estudio realizado durante el momento más duro del COVID, se vio que el 70% de los pacientes hospitalizados por COVID grave tenían arritmias auriculares y, el 20%, arritmias ventriculares; pero, además, el 40% de ellos acabarían mecánicamente ventilados y solo la mitad sobreviviría. Por consiguiente, la aparición de arritmias auriculares y de arritmias ventriculares en pacientes hospitalizados con COVID grave era un marcador muy importante de máxima gravedad, de necesidad de ventilación mecánica y de mala supervivencia al COVID. En consecuencia, las manifestaciones cardiacas nos estaban marcando, en muchos casos, la gravedad de la infección y cómo iba a evolucionar.

Desde el punto de vista de las arritmias, hay una disfunción autonómica que causa taquicardia sinusal, taquicardia postural ortostática y taquicardia supraventricular, pero la inflamación sistémica también provoca la aparición de fibrilación auricular, o flutter auricular, y los trastornos de conducción (bloqueo AV). En ese sentido, los problemas más graves de trombosis y miocarditis pueden acabar generando arritmias ventriculares graves, como taquicardia ventricular y fibrilación ventricular.

Bastantes personas están informando que a raíz del COVID empezaron a tener episodios de fibrilación auricular y arritmias supraventriculares, como taquicardia sinusal, taquicardia postural inapropiada, etcétera. Y ha aparecido una serie de trastornos en el seguimiento a mediano y largo plazo que nos hace pensar que, efectivamente, ha habido varios trastornos que han terminado provocando el Long COVID, el COVID de larga duración, que tiene sus propias manifestaciones cardiovasculares –muy evidentes– en muchos individuos.

Sin duda, lo que más nos está causando quebraderos de cabeza es la aparición de síndromes de taquicardia en pacientes post-COVID; en el 25%, aproximadamente. El 50% de los pacientes post-COVID graves presentan taquicardias y palpitaciones, mientras que un 10% de los pacientes nos explican que, seis meses después de la enfermedad, siguen teniendo ambas.

El síndrome post-COVID y taquicardia post-COVID se manifiesta de dos formas. Una es el síndrome de taquicardia ortostática postural; es decir que, en los cambios de postura, al levantarse, el paciente empieza a tener una taquicardia

desproporcionada muy molesta. También hay pacientes que presentan taquicardia sinusal inapropiada; o sea, tienen taquicardias permanentemente, sin necesidad de cambios posturales; su frecuencia cardiaca basal ha pasado de 60 o 70 por minuto –que pudo haber sido antes del COVID– a 95, 100 o 105 por minuto, con muy poca desaceleración durante la noche, lo cual genera bastante ansiedad y angustia en ellos; son síntomas muy complejos de tratar, pacientes difíciles de manejar. Se han postulado distintas causas: alguna predisposición genética, anormalidades intrínsecas del nodo central, la autoinmunidad y el exceso de la activación simpática o de eliminación del impulso vagal.

Por el momento, los mecanismos fisiopatológicos de la taquicardia ortostática postural siguen siendo hipotéticos. Tenemos evidencia de autoinmunidad; es decir, autoanticuerpos que activan los receptores muscarínicos y los receptores adrenérgicos. Esta actividad hiperadrenérgica puede causar, igualmente, una cierta denervación periférica, exactamente el mismo mecanismo que explica la pérdida del gusto y del olfato en los pacientes con COVID; por lo tanto, allí habría un concepto fisiopatológico similar. Al final, todo puede acabar en un acúmulo de lípido en extremidades inferiores, con las complicaciones que esto acarrearía: disautonomía, hipotensión, mareos, pérdida del conocimiento, etcétera.

Desde el punto de vista del tratamiento, aún nos hallamos muy limitados, por lo cual debemos iniciar estudios para ver cómo podemos manejar a esos pacientes. Porque no solo surge arritmia sinusal o taquicardia sinusal inapropiada, sino que en algunos individuos que ya tenían extrasístoles se produce un incremento dramático de las mismas o de su complejidad; entonces, de extrasístoles simples, aisladas, comienzan a tener extrasístoles en pareja, extrasístoles con taquicardias no sostenidas, extrasístoles bigeminadas, etcétera. Todo ello les genera un malestar físico y mental bastante difícil de manejar.

En determinados casos –en pocos, afortunadamente– ha habido un aumento importante de arritmias ventriculares en la fase aguda; hemos visto que existió una gran mortalidad de causa rítmica. Sin embargo, en la fase crónica también hubo un incremento de arritmias ventriculares y de taquicardias ventriculares, de taquicardias polimórficas e, inclusive, de muerte súbita.

El tratamiento que manejamos para estas distintas arritmias va a depender, en cierto grado, de cada uno de los pacientes. En la disfunción autonómica tenemos bastantes dificultades porque no contamos con muchos elementos

para la asistencia. Algunos de ellos son los fármacos, la ivabradina y los betabloqueantes, además de todo lo que significa modificar el estilo de vida de la persona para buscar aquellas cosas que la favorezcan en su lucha contra la fibrilación auricular, pues se ha tenido la necesidad de apelar a la anticoagulación, la cardioversión y hasta la ablación para solucionar dichos eventos. Asimismo, se debe considerar lo referente a la conducción auriculoventricular, con dispositivos, marcapasos, etcétera. Mientras que para los casos más graves de arritmias ventriculares es indispensable controlar muy bien los fármacos para evitar los efectos secundarios.

Al margen del problema básico fundamental que vivimos con el COVID—agravado por una mortalidad tremenda—, a medida que pasaban las semanas apareció la fase subaguda y, más tarde, el post-COVID o COVID persistente, donde hay una serie de síntomas a veces difíciles de manejar, e incluso de catalogar, pero que, poco a poco, al menos en el área de la cardiología, intentamos tratar del modo más apropiado. Porque al principio eran solo arritmias, taquicardias, ansiedad, etcétera. Sin embargo, nos estamos dando cuenta de que las cosas van más allá de un simple estado ansioso.

Finalmente comentaré sobre la muerte súbita, que ocurre sobre todo en el deporte. La pregunta es: ¿El COVID aumenta la muerte súbita en el deporte? Sabemos que esta situación se produce por distintas circunstancias; en los pacientes más jóvenes, por debajo de los 35 años, tal vez porque hay algún tipo de patología previa, de miocardiopatía hereditaria o lo que se llaman las enfermedades de los canales iónicos, que son enfermedades genéticamente determinadas; y en la edad media, a partir de los 35 años, hemos empezado a ver pacientes con cardiopatía isquémica, una enfermedad coronaria que determina la muerte súbita en el deporte.

Hay varios estudios sobre los efectos del COVID en atletas. Por ejemplo, tenemos uno que se realizó con más de tres mil atletas que habían padecido la enfermedad. Todos ellos pasaron por un *screening* con electro y con cardiograma, por análisis de troponina, etcétera, y en 119 hubo sospechas de una patología cardíaca; entonces, se les hizo una resonancia magnética. Al final, apenas cinco de los tres mil atletas requirieron hospitalización por complicaciones no cardíacas del COVID; mientras que, en el seguimiento, tan solo uno tuvo un evento probablemente no relacionado con la infección por COVID. El estudio concluyó que la infección por COVID en jóvenes atletas competitivos se asociaba con una prevalencia muy baja de aceptación cardíaca y con un ritmo bajísimo de eventos cardíacos en el seguimiento.

En otra investigación se analizó a 800 atletas profesionales después de haber padecido COVID, la mitad de los cuales fueron asintomáticos y la otra mitad tuvo síntomas de la enfermedad, me refiero a COVID grave. Ninguno necesitó hospitalización, pero a todos se les practicó una serie de pruebas (electrocardiograma, electrotroponina) y cinco de ellos, un 0,6%, presentaban una enfermedad inflamatoria del corazón: o bien miocarditis o bien pericarditis. Por lo tanto, el estudio arrojó que los casos de inflamación aguda miocárdica o pericárdica eran bajas, pero que probablemente debía examinarse a dichos pacientes y, antes de dejarlos volver a la práctica deportiva, asegurarse de que estuvieran en condiciones óptimas.

En un estudio más simple, con 32 atletas, luego de una prueba de esfuerzo se demostró que quienes se habían recuperado del COVID tuvieron una performance atlética similar a aquellos que no habían padecido la enfermedad. Por consiguiente, en este grupo no se demostraba que hubiera existido una afectación durante la práctica del ejercicio extremo. Además, en Cataluña (España) se realizó una investigación para determinar si durante la época del COVID hubo un incremento en los casos de muerte súbita relacionada con el deporte. Con el confinamiento era complicado hacer ejercicio físico y, probablemente, el número de pacientes que lo practicaban era menor. Se analizó los años 2019, 2020 y 2021, sin que la incidencia de muertes súbitas variara en esos tres periodos.

Por otra parte, si hablamos de deportistas y COVID, no es fácil decidir cuándo se puede volver a hacer deporte. Cuando los atletas tienen una infección por COVID con síntomas, se les pide que dejen de practicarlo porque en esos momentos podría darse el efecto inflamatorio más importante, principalmente si hay dolor torácico, falta de aire, etcétera. Pero, una vez que han superado la fase aguda del COVID, pueden entrenar de nuevo. Si continúan con síntomas de algún tipo, habría que realizar un electrocardiograma e, incluso, un test de esfuerzo máximo, y solo en caso de que los resultados salieran normales podrían volver inmediatamente al deporte. En cambio, si uno de los test fuera anormal, se sugiere que haya prudencia antes de retomar el ejercicio físico intenso.

En conclusión, podemos decir que, en pocos casos, la infección por COVID generaría una miocarditis aguda. El mensaje es que durante la infección no se debería practicar deporte y que los estudios mostrados indicarían que no existe un aumento significativo de muerte súbita relacionada con el deporte.

19. Rehabilitación funcional mitocondrial

Dr. Dardo Vargas Eced (Argentina)

Kinesiólogo de la Unidad Post-COVID del Hospital San Luis

Muy buenos días. Espero poder ser útil contando la experiencia que surgió en julio de 2020 al ver la interacción de las diferentes actividades que se dejaban de hacer y las diversas características que cada paciente presentaba según su edad cronológica y su fenotipo.

El objetivo del programa de rehabilitación de un paciente post-COVID o Long COVID es lograr la calidad de vida. Para tal efecto, debemos tener en cuenta que actualmente hay millones de personas que siguen experimentando agotamiento, problemas cognitivos y otros síntomas de duración prolongada. Entonces, para que haya un tratamiento de adaptación funcional a la calidad de vida, debemos tener la determinación clínica de las personas bajo dos conceptos: la disautonomía y la disfunción mitocondrial.

Siempre consideramos el factor neurotrópico derivado del cerebro para conseguir una neuroplasticidad, que se da generalmente a los 66 días en cualquier paciente o biotipo, o por cronicidad de cualquier enfermedad crónica no transmisible, teniendo en cuenta el principio de la individualización y la función del cuerpo en el contexto de cada fase de recuperación. Uno de los lemas es resetear el cuerpo para potenciar la biología. Es por ello que, a través de un programa elaborado por un equipo interdisciplinario de esta rama de las ciencias de la salud, acompañamos a la persona en un nuevo estilo de vida que le otorgue bienestar. Nuestra experiencia se refleja en más de 50 mil pacientes rehabilitados, readaptados.

Entonces, dentro de ese contexto, adaptamos el tejido de las personas a nuevas cargas y desarrollamos potenciales de acción, fuerza, velocidad, resistencia y flexibilidad para descubrir los sistemas que vienen causando una disfunción y, de esa manera, tener un mayor control y movilidad de una región específica para determinar los diferentes engramas, a fin de lograr una optimización neurológica con una neuroplasticidad que permita aprovechar las actividades de la vida diaria en forma general.

Al respecto, tenemos el asunto de los ritmos circadianos de las personas, de las actividades que realizan en su contexto activo y en su contexto pasivo, de

la forma de respirar evitando la sobrerrespiración y de los diversos síndromes vinculados con el circuito respiratorio cardiopulmonar o renal, para determinar –dentro del contexto de la actividad diaria de cada paciente– una adaptación funcional mediante un engrama corporativo que abarque todos los subsistemas del organismo.

En tal sentido, uno de los conceptos que hemos tratado de rescatar es el nivel de lactato, relacionado con la actividad física del individuo, porque el lactato se vincula con la actividad cerebral y con el aprendizaje de la memoria; se involucra con la neuroplasticidad en un tiempo determinado. Nosotros, en 66 días, logramos una reautomatización con ritmos de pausas sobre el paciente; intentamos generar una neurogénesis y una neuroprotección involucrando muchas veces la función de la retina, la regulación de la inflamación, la inmunidad y la homeostasis intestinal, renal y cardiovascular.

El objetivo es adaptar esos motores rehabilitados para conseguir una máxima independencia y enseñarle al paciente cuándo aumentar su frecuencia de reentrenamiento y la frecuencia de cómo realizar cada actividad de la vida diaria: afeitarse, salir a caminar, sentarse a almorzar, y el no poder hacerlo origina que la persona no tenga ganas de continuar su proceso de la vida y sus procesos biológicos. Es aquí donde el equipo de Psicología ha aportado determinantes que, a través de la rehabilitación y la quimiofilaxia, hacen que prevengamos futuras alteraciones dentro del engrama neurobiomecánico del paciente.

Entonces, debemos integrar los diferentes subsistemas en una sola determinante. Buscamos, por un lado, aumentar el factor neurotrófico derivado del cerebro, que nos dará una optimización de los diversos sistemas: cardiopulmonar, renal y neurobiomecánico, en pos de la calidad de vida del paciente. Y hay algunos conceptos para alcanzar tal objetivo. Uno es la alteración muscular, pero ¿a qué nivel se produce: dentro del complejo de la actina o de los canales de calcio, dentro de la ATPasa o de los adipocitos? En el contexto de los tiempos que fuimos manejando desde julio del 2020 en pacientes recuperados, ya en sala de cuidados intermedios, identificamos que el metabolismo de alteración muscular se debía a una alteración secundaria, metabólica, generada por el componente de la tinina –que es, habitualmente, el regulador de la bomba sodio-potasio ATPasa–, y logramos que los canales de calcio realizaran la tarea en forma estructural y adecuada.

Ahora, ¿el ejercicio es una medicina? Sí, pero también consideremos que el sobreentrenamiento ocasiona una intoxicación y un determinante neurobiomecánico químico dentro del organismo, lo cual hace que el paciente no pueda llevar a cabo distintas actividades. Por ende, nosotros determinamos que el tiempo de acción se define por la frecuencia para evitar que haya un sobreentrenamiento y un desfase en los diferentes tipos de sistemas coordinados dentro del cuerpo. A partir de ahí encontraremos que el sobreentrenamiento reduce la función mitocondrial y la tolerancia de la glucosa.

Redundando en el concepto, tenemos que manejar la frecuencia y la capacidad residual funcional de cada sistema del paciente al adaptarlo a su funcionalidad y, luego, desglosar las diversas actividades que él puede llegar a cumplir en vistas de una recuperación de la calidad de vida perdida por el daño a nivel general sistémico.

El factor tiempo y la frecuencia son cruciales porque evitan el desencadenamiento y las alteraciones a nivel fisiológico que se producen por la sobrerrespiración. Una de las primeras bases que tenemos en la kinefilaxia y en la prevención del tratamiento de nuestro paciente es enseñarle a respirar: en primer lugar, la respiración diafragmática y, después, la respiración por medio de otros patrones, como intercostal interno e intercostal externo, para posteriormente enseñarle cómo recuperarse a través del sistema cardiopulmonar.

El programa funcional para Long COVID se basó en la unidad fisiológica metabólica de cada paciente –con distintas preferencias– mediante la kinefilaxia, que es la prevención de alguna patología o de algún patrón patológico ya instalado dentro de su engrama, para que otra vez pueda realizar el movimiento o la actividad habituales (sea de alto rendimiento, deportivo amateur o, simplemente, una acción sencilla), adaptando esos motores para lograr una máxima independencia.

En nuestra unidad contamos con un abordaje multidisciplinario. El fonoaudiólogo determina disfunciones auditivas, mientras que los responsables de la parte cardiorrespiratoria ven las posiciones bucales, la forma en que la respiración de la vía aérea superior puede modificar, o no, contextos en la cavidad abdominal. Esto conlleva a que haya posturas que pueden aumentar, disminuir o mantener el gasto energético y que se podrían ajustar, en un determinado momento, para que el paciente no se agote con las actividades que realizará.

¿Qué hacemos? Un programa donde tenemos en cuenta la frecuencia, la intensidad y la duración, a las cuales les vamos a sumar los factores de riesgo de cada individuo, para poder determinar si hace actividad física o ejercicio físico. Así, dentro del programa de la Unidad de Recuperación Funcional Fisiológica adaptamos para cada paciente –de acuerdo con la patología o factor de riesgo que traía antes del COVID (cardiopatía, obesidad, una enfermedad crónica no transmisible, etc.)– una actividad física y un tipo de ejercicio físico para que se sienta en capacidad de tener calidad de vida y de realizar sus actividades tal como las venía desarrollando antes de padecer la enfermedad.

La readaptación funcional del paciente COVID tiene que ser simple, segura y satisfactoria para él, según la tipología que tenga. Por eso decimos que hay un principio de individualización, pues la funcionalidad es variante entre las personas: muchas veces lo que es funcional para una no necesariamente lo es para otra. Tiene que ver con la transferencia de readaptación, vinculada con la destreza motora y con una alineación objetiva.

¿Por qué afirmamos que uno de los determinantes de nuestro éxito es el engrama? Cabe indicar que el engrama es la representación neurológica de la corteza cerebral de un individuo, programada para una actividad muscular u otro tipo de actividad que él realice. Por ejemplo, no todos aprendemos a andar en bicicleta o a caminar de la misma forma. Por lo tanto, el programa tiene que ser, de preferencia, personalizado y en una sola unidad con las visiones de los distintos profesionales de la salud para lograr la calidad de vida del paciente.

¿Cómo procedemos? Definimos las fases del COVID (fase 1, fase 2 y fase 3), en donde a grandes rasgos educamos al paciente; determinamos el engrama estático y el engrama dinámico, ejercicios aeróbicos y anaeróbicos, ejercicios de fuerza y resistencia. Pero, antes de llegar a estos dos últimos, buscamos la flexibilidad de todos los sistemas con una frecuencia y con un training determinados, y con diferentes técnicas de drenaje; si amerita, por ejemplo, procurar una alteración del circuito cardiopulmonar, como en el caso de los pacientes obesos.

En la fase post-COVID siempre nos enfrentamos con criterios de exclusión, frecuencia cardiaca, tensión arterial, saturación de oxígeno y enfermedades crónicas no transmisibles. Más allá de eso, tenemos el concepto de que todo paciente debe moverse pasada la fase aguda del contagio con COVID. Dentro de nuestra unidad ha habido adolescentes de 13 a 17 años que empezaron el programa de rehabilitación funcional fisiológica con una frecuencia cardiaca

que fluctuaba entre 190 y 250 latidos por minuto, logrando bajar a 100 o 110. No obstante, esa frecuencia cardiaca monitoreada no fue un factor determinante para decir que no se lleva a cabo una rehabilitación adecuada.

Nosotros tomamos un mínimo riesgo y un máximo beneficio. Elegimos la modalidad de actividad física en función de la edad, la condición física y la morbilidad de la persona. Y tenemos distintos factores de medidas preventivas: cómo come, un electrocardiograma, un ecocardiograma, una ergometría, una marcha de los 6 minutos. Vamos recalculando los tiempos, modificando el programa y el tratamiento para que el paciente se adapte a cada etapa de progreso del mismo. Sabemos, por ejemplo, que a través del factor hemotrófico derivado del cerebro existe una capacidad de adaptación aproximada de 66 días.

El objetivo es que el paciente se rehabilite en 90 días o en 120 días, como máximo, y de repente tenemos un 96,3% de cumplimiento de dichas metas. Nuestra atención es de lunes a viernes, con controles los fines de semana mediante la telemedicina, para ver la adecuación del individuo postejercicio o postrehabilitación. Solo nos queda activar los sistemas de manera homogénea y determinante, para que el paciente sienta la seguridad de que está haciendo actividades que lo ayudarán a mejorar su calidad de vida, y comprobar, una vez terminado el programa, una adaptación más funcional de la persona en cuanto al desarrollo de su profesión o de su actividad cotidiana.

Cada paciente de Long COVID puede recuperarse. Hay esperanzas de que, interactuando entre todos los equipos de salud, aquel volverá a realizar sus tareas diarias normalmente y recuperará su trabajo.

20. Rehabilitación neurocognitiva en COVID persistente

Dr. David Asensio (España)

Especialista en evaluación y rehabilitación cognitiva en personas con parálisis cerebral

En la infección por COVID puede haber una persistencia de síntomas que sobrepase los tres meses y que podría alargarse indefinidamente. Vamos a centrarnos de manera exclusiva en la niebla mental, uno de los síntomas más incapacitantes, cuando los pacientes tienen olvidos, fatiga, dificultades en la lectura –leen y no se enteran del contexto–, lentitud a la hora de hacer las cosas, descuidos, etcétera, en medio de un estado mórbido.

Todos estos son problemas cognitivos y, con ellos, tenemos los objetivos muy claros: identificar el perfil cognitivo y proponer una intervención. Veamos un estudio científico que se realizó en la Universidad Nebrija. En principio, debemos considerar que para satisfacer el primer objetivo necesitamos medir las capacidades cognitivas. Recurriremos, por tanto, a la herramienta llamada CogniFit, que posee instrumentos de evaluación y estimulación cognitiva *online*. En este caso optamos por la Evaluación Cognitiva General (CAB)™ PRO, que mide distintas capacidades cognitivas y a la que se le agregó un cuestionario sobre COVID, resultando la Evaluación Cognitiva para la Investigación sobre COVID Persistente (CAB-COVID), que es computarizada y está disponible en 17 idiomas: español, inglés, catalán y otros.

La evaluación se inicia con un cuestionario de bienestar físico, psicológico y social, que tiene preguntas cuyas respuestas brindan determinada puntuación por cada área de bienestar. La evaluación en sí es la parte de medir la cognición. Se realizó con 17 tareas basadas en *test class*, utilizando los dígitos directos o los cubos de Corsi, entre otros recursos, para cuantificar las capacidades cognitivas de las personas. Luego, en función de los resultados, hicimos una reducción. La intervención en el estudio principal fue de dos meses y ocho semanas, en que los usuarios entraban a la plataforma de CogniFit para realizar actividades de estimulación cognitiva a través de retos en formato de juegos de ordenador que les plantean dificultades específicas y científicas. Se miden básicamente 22 capacidades cognitivas englobadas en las áreas de la atención, la percepción, la memoria, el razonamiento y la coordinación.

El estudio se aplicó a una gran cantidad de participantes, y los resultados arrojaron 14 capacidades cognitivas alteradas de modo recurrente en las personas con COVID persistente. Por ejemplo, la percepción es la menos afectada, y el reconocimiento se podría considerar incluso como memoria. El razonamiento tiene una afectación notable, pero lo relevante es que cada uno de los aspectos de la memoria luce alterado en el COVID persistente, también en la coordinación, por ejemplo. Tenemos los estados pretest y postest, la puntuación z-score y los percentiles, que están baremados en función del sexo y la edad de las personas afectadas. Lo que resulta muy interesante es que el percentil de cada área cognitiva cae siempre por debajo de 50, que sería lo normal o lo esperado, de manera que identificamos una distinción cognitiva cuantificable y medible objetivamente.

Por otro lado, en un estudio con una población de 73 usuarios, vemos que el 58% tenía una puntuación percentil menor a 50 en atención y de 45% en memoria. Entonces, la memoria –que curiosamente tenía más capacidades cognitivas individuales afectadas– está menos afectada, con una incidencia menor en este tipo de pacientes. En cambio, la coordinación parece ser de las capacidades cognitivas más frecuentemente afectadas. Ya centrándonos en el postest –después de las ocho semanas de entrenamiento–, vemos que los percentiles se encuentran por encima de 50. Ello significa que gracias al entrenamiento hemos conseguido mejorar el estado cognitivo. En tal sentido, 59 de las 73 personas del estudio han progresado en atención, por ejemplo.

Tras hacer un análisis factorial se observa que existen mejoras significativas entre la evaluación pre y la evaluación post. Además, hay una interacción significativa entre factores, lo cual refleja que la mejora del entrenamiento no es igual para todos los dominios; es decir, no mejoran igual el razonamiento y la coordinación. En este caso, la coordinación es la que mejora en mayor grado. Otras áreas mejoran menos, como el razonamiento, a pesar de que no estaban especialmente por debajo de la media.

Entre tanto, es interesante saber que no todos los usuarios entrenaron la misma cantidad de tiempo y, por consiguiente, la mejora no fue estable para todos. Cuanto más son los minutos entrenados, mayor ganancia cognitiva hay. En suma, si entrenas menos, ganas menos; si entrenas más, ganas más. Es una circunstancia que se da en cada uno de los ámbitos cognitivos: si trabajamos más tiempo la atención, esta va a mejorar más; si entrenamos más tiempo el razonamiento, este va a mejorar más.

Sin embargo, el estudio no se halla exento de limitaciones. La cantidad de participantes era reducida como para que la investigación fuera muy amplia. Tampoco había un grupo control, por lo que no se pudo randomizar la pertenencia a cada grupo. Teniendo en cuenta que el estudio fue *online*, la supervisión que se pudo hacer sobre el tiempo de entrenamiento era limitada. También había una escasa adherencia; en un inicio se tuvo muchos usuarios y acabaron solo 73. Asimismo, existió una variabilidad grande en la cantidad de entrenamiento.

Finalmente, dividiríamos las conclusiones del estudio en tres partes:

1. La evaluación neurocognitiva para COVID persistente de CogniFit afecta a todas las áreas cognitivas, pero no todas se ven afectadas por igual.
2. En cuanto a la rehabilitación neurocognitiva, con la herramienta que hemos utilizado (CogniFit, de tratamiento personalizado) se puede beneficiar el estado cognitivo con mejoras cuantificables y objetivas, pero no todas las áreas cognitivas se tienen que ver afectadas por igual, sino unas más que otras. No es posible hacer milagros, no ha habido alguien que diga: “Ya estoy curado, me encuentro estupendamente bien”. A veces hay mejoras más humildes en algunas personas y más marcadas en otras.
3. Con respecto a la rehabilitación, pese a la motivación que puedan tener los usuarios, podría haber una escasa incidencia de esta por la fatiga, por las condiciones en que ellos se encuentran. Debido a la propia niebla mental, existe una dificultad para atender y para realizar esfuerzos cognitivos durante un tiempo prolongado. También podría haber –a raíz de los cambios de expectativas y de la situación vital en una persona con COVID persistente– sistemas emocionales y psicosociales que necesitemos intervenir con anterioridad para evitar problemas mayores.

En consecuencia, es fundamental adecuar la intervención médica a través del entrenamiento personalizado y según las necesidades específicas de cada paciente.

21. Los ritmos circadianos

Dr. Carlos López Anguita (España)

Entrenador personal y nutricionista deportivo. Fundador y CEO en Circadian Life Balance

Quiero empezar esta ponencia con una historia sobre mi abuelo, que me permite ilustrar de alguna manera lo que son los ritmos circadianos.

La historia transcurre a principios del siglo pasado. Mi abuelo se levantaba cuando aparecían los primeros rayos de sol, más o menos sobre las seis de la mañana en verano, y algo más tarde en invierno. Se aseaba y tomaba un desayuno muy completo, ya que el día por delante prometía ser duro y agotador.

Recorría la distancia desde donde vivía hasta la finca campestre donde trabajaba andando y arrastrando un mulo, ya que en él transportaba material para la jornada.

El trayecto lo hacía bajo la atenta mirada del sol y la luz azulada matinal que le hacía despertar. Mi abuelo no sabía lo que la primera claridad del día producía en su cuerpo, es decir, que esta inhibiría la producción de melatonina. Él sentía que con levantarse a esa hora y caminar hasta su lugar de trabajo el día transcurriría muy bien. Los rayos de luz que él recibía actuaban en él como un despertador y llenaban su cuerpo de energía.

Una vez que llegaba a su lugar de trabajo, mi abuelo se ponía manos a la obra: araba, podaba y plantaba higos. Tomaba un descanso a media mañana y comía algunos higos. En el almuerzo se sentaba bajo la sombra que le proporcionaban las higueras. Consumía los productos que él cultivaba, verduras en su mayoría, ya que la carne era casi un producto de lujo en su época.

Su comida siempre la realizaba a la una de la tarde, y después solía echarse una pequeña siesta de no más de veinte minutos, sabiendo que todavía le quedaba trabajo por acabar.

Una vez despierto, continuaba sus labores en el campo. Tenía calculado cuándo anochecería para así poder detener sus labores y volver caminando de nuevo a casa.

En el camino de regreso a casa, la luz del crepúsculo del sol la recibía su cuerpo ya cansado. Aquel color anaranjado le parecía algo maravilloso, y siempre me

hablaba de él. Mi abuelo no sabía que aquella baja en la luminosidad le indica a nuestro cuerpo, específicamente a nuestra glándula pineal, que debe comenzar a producir melatonina.

Una vez en casa, mi abuelo se aseaba y se disponía a cenar. En ese momento conversaba con mi abuela sobre el desarrollo de su día. La hora de la cena era más o menos sobre las 8 de la noche. Después de cenar, sacaba una silla a la calle y conversaba con sus vecinos y amigos, donde las anécdotas y chascarrillos eran los actores principales. De esta manera, mi abuelo tenía su dosis de vida social a diario, tan buena para nuestros días y nuestras emociones.

A esas horas, la iluminación de aquella época era a través de tanguiles o velas. Esa iluminación era excelente para que el cerebro produjese melatonina; a mi abuelo le encantaba esta parte del día. Se acostaba sobre las 10:30 de la noche.

Mi abuelo no lo sabía, pero su reloj interno estaba en hora. Su ritmo circadiano estaba muy bien sincronizado con los sistemas endógenos: salud, contexto social, actividad física, alimentación correcta. Sabía que debía descansar bien para que al día siguiente estuviera lleno de energía y que el movimiento diario era bueno para el cuerpo. Comía a la hora correcta y con productos de ecoproximidad. Mi abuelo era un buen circadiano.

Los ritmos circadianos han formado y siguen formando parte de nuestra vida. Aunque en cierta manera podemos tenerlos un poco olvidados, o no utilizamos de una manera ideal.

Creo que todos tenemos la capacidad personal para entrar en sincronía con el cuerpo y alinear el reloj corporal con nuestro ritmo circadiano natural. Como todos saben, el ciclo circadiano es el ciclo de vigilia-sueño y dura alrededor de 24 horas cada día.

Cada día, una vez que nos levantamos, el reloj corporal se pone en funcionamiento y deja de funcionar una vez que nos vamos a la cama. Los ritmos circadianos son como un director de orquesta, que hace que todos nuestros sistemas toquen la mejor banda sonora de nuestra historia y, sobre todo, para nuestra vida.

Ellos son capaces de tocar melodías y ajustar nuestra temperatura corporal, hacer vibrar esos tambores y mantener nuestra presión arterial. Sobre todo, nos ayudan a rehabilitarnos.

Actualmente vivimos una vida electrizante, llena de energía, rapidez e inmediatez. Comemos en horas que no son correctas y dormimos con el reloj al lado de la mesa. Nuestra sociedad es igualmente electrizante y llena de rapidez, y nos hemos olvidado de nosotros mismos, de nuestro ritmo, de nuestro cuerpo.

Conociendo la rutina diaria, podríamos decir qué tan saludable se siente alguien y cómo es su vida. Conociendo la hora de comida o lo que se consume, se puede saber si para la persona resulta fácil o difícil mantener su peso.

Sabiendo a qué hora alguien se ejercita y qué ejercicio realiza, podríamos saber si se están fortaleciendo los sistemas corporales o si se está agotando al cuerpo. Por último, si sabemos a qué hora alguien se acuesta y cómo duerme, podemos decir si va a necesitar consumir café para mantenerse alerta al día siguiente.

Esto no es magia. Cada vez hay más estudios científicos que demuestran la cercanía entre el funcionamiento de nuestro cuerpo con el ritmo natural de la naturaleza, y cómo nuestros ritmos circadianos están más sincronizados con la luz y la oscuridad.

Y nuestro cuerpo no solo se sincroniza diariamente con la luz y la oscuridad, sino con las estaciones. Nuestro cuerpo reacciona ante la cantidad de luz y ante los cambios y las variaciones de temperatura que se dan a lo largo del año. Nuestra tensión arterial y niveles de colesterol fluctúan según las estaciones, al igual que lo hacen nuestros hábitos y rutinas de alimentación, ejercicio físico y sueño.

Dependiendo de la estación del año en la que estemos, modificamos nuestros hábitos de alimentación, sueño y ejercicio. Estos cambios están motivados por el ciclo natural de la luz. Y aquí están implicados nuestro hipotálamo y a una pequeña maraña de nervios que se encuentran en el núcleo supraquiasmático, que es el que registra la luz y determina los ritmos circadianos del cuerpo.

Digamos que existen diferentes segmentos de tiempo a lo largo del día en los cuales nuestros ritmos circadianos y nuestro cuerpo varían.

Los ritmos circadianos, al fin y al cabo, forman parte de nuestra vida. Son y serán los que regulan nuestro día a día de una forma saludable y muy sencilla. Tenerlos en cuenta puede ser muy importante para ayudar a los pacientes con Long COVID a volver a sincronizar y equilibrar todos sus sistemas corporales y volver a su vida normal. Ello teniendo en cuenta que el COVID persistente desequilibra todos nuestros sistemas corporales.

22. Estimulación transcutánea del nervio vago, una posibilidad terapéutica en diversas enfermedades

Dr. Antonio Pajuelo Gallego (España)

Director de la Unidad de Tratamiento del Dolor del Hospital Fátima de Sevilla

Muchas gracias por la invitación. Voy a exponer sobre la estimulación transcutánea del nervio vago con una interrogante fundamental: ¿Sirve esto para el tratamiento del COVID? Veremos que sí y que, al mismo tiempo, es un complemento de muchas otras opciones terapéuticas ya mencionadas.

Cuando hablamos de la estimulación vagal, debemos remontarnos a una técnica terapéutica ancestral que la medicina tradicional china ha utilizado desde hace probablemente miles de años: el acceso auricular. El pabellón auricular tiene tres nervios principales. El más importante permite la conexión con el nervio vago directo por el ramo auricular del mismo, lo cual resulta fundamental en el tratamiento de neuropatías transespaciales, ya que el nervio vago tiene conexiones con el pabellón auricular y con el nervio aurículo-central.

Al respecto, las conexiones con los nervios craneales son básicas para el tratamiento de patologías neuropáticas y craneofaciales; sin embargo, hay un pequeño problema: una marcada variabilidad anatómica no solo entre el tercio superior y medio inferior de la aurícula, sino también interindividual, de tal manera que yo podría explicar algunos fracasos terapéuticos que se dan en la actual perspectiva de la estimulación del nervio vago.

Lo importante es que, a partir de esa conexión y de la estimulación del nervio vago, estamos obteniendo una nueva base fisiológica de algo que era ancestral, pero que soporta una estructura anatómica funcional que involucra al sistema nervioso, a los nervios craneales y, sobre todo, al centro talámico, donde se distribuyen las señales vagales para establecer una conexión con el sistema nervioso central.

Hay un artículo de una neurocirujana francesa que es muy explicativo y que guarda relación con nuestro tema principal del COVID: desde el punto de vista esquemático central y periférico, el sistema autonómico vagal refleja un poco

el núcleo de lo que estoy hablando, en el sentido de que, cuando estimulamos el nervio vago, podemos establecer terapias centrales y terapias periféricas, entre ellas los sistemas de antiinflamación periféricos colinérgicos. Además, la estimulación del nervio vago sirve para tratar la hemiplejía, la depresión o las migrañas de modo bastante efectivo.

El doctor Bruno Bonas es un experto en el tratamiento del desequilibrio de la microbiota en los trastornos del COVID. Él explica que, anatómicamente, conocemos gran parte de las conexiones aurículo-vagales, pero una de las cosas más importantes es que el nervio vago ha sido bien estudiado para saber cómo se puede neuroestimular un elemento desde el punto de vista electrofisiológico, a fin de obtener una vía de acceso a este entramado neurológico.

Las fibras que componen el nervio vago a nivel cervical han sido muy bien estudiadas en las aplicaciones computacionales que sirvieron durante la experiencia original de la estimulación vagal para el tratamiento de enfermedades. Esto se hizo fundamentalmente para la primera aplicación –desde el punto de vista histórico– de la acción terapéutica seudofisiológica, después de que James Corning, con su famoso tenedor de estimulación vagal, quiso abandonar la esperanza de que esta tenía propiedades terapéuticas positivas, ya que generó muchos problemas, como pacientes con arritmia. En los años 90, la primera experiencia para el tratamiento de la epilepsia refractaria en niños, en los Estados Unidos, puso en el candelero dicha terapia mediante la estimulación del nervio vago, con una efectividad que, inmediatamente, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) calificó como una evidente mejora en los tratamientos de esos pacientes.

Existen bastantes revisiones sobre los aspectos beneficiosos de la estimulación del nervio vago, comenzando por la estimulación invasiva; y lo que se ha hecho es trasladarla hacia un elemento más accesible: la estimulación no invasiva, para la cual el recurso más moderno es un instrumento semiinvasivo, con solo tres meses en el mercado, que necesita electrodos fijables que duran apenas un mes. Pero, en el fondo, hablamos de la traslación de las primeras experiencias de tratamiento con estimulación invasiva del nervio vago para la epilepsia hacia una aplicación desde el punto de vista tecnológico más accesible, a través de la estimulación transcervical o la estimulación transauricular.

En relación con esas experiencias y la aplicación del procedimiento no invasivo, la FDA lo permite para el tratamiento de la cefalea y del COVID. En Europa, donde somos más permisivos, se ha ampliado –incluyendo mi experiencia con la

superexcitabilidad esofágica— con relativa eficacia para trastornos inflamatorios diversos aparte del COVID: el lupus, la osteoartritis y hasta patologías de la naturaleza del tinnitus. El dolor también tiene su importancia desde el punto de vista de la analgesia global y, por tanto, lo no invasivo se viene aplicando en cuadros de patologías no solo craneofaciales, sino generalizadas.

De otra parte, diversos estudios se refieren a la aplicación de tratamientos no invasivos para la activación, tanto auricular como transcervical, del nervio vago con efectos muy positivos en pacientes con COVID agudo y en los procesos del COVID prolongado inclusive. Sin embargo, aún estamos recogiendo datos para tener las cosas más claras, aun cuando parecen evidentes los beneficios de aquellas terapias.

De acuerdo con mi experiencia, probablemente la estimulación del nervio vago nos brinda una plataforma idónea a quienes realizamos neuroestimulación en el ámbito de la médula para el tratamiento del dolor, donde no hay biomarcadores. En tal sentido, la acción del nervio vago se puede biomarcar, lo que es importante para demostrar la eficacia de la terapia y, principalmente, el hecho de que se está produciendo la estimulación del circuito neuronal. El concepto, no obstante, se halla muy ligado a la demostración o la evidencia científica. Además, está muy en boga realizar diversas mediciones desde el punto de vista fisiológico para constatar que existe una actividad vagal y beneficios terapéuticos producto de la misma.

Todo lo mencionado resulta esencial para quienes desarrollamos terapias con electroestimulación, pues nos ofrece, a futuro, la posibilidad de hacer —mediante los biomarcadores y su activación— un *biofeedback* (biorretroalimentación), un *closed-loop*, lo cual ya se está implantando en el tratamiento de la epilepsia con métodos invasivos y nos permitiría una autorregulación de la activación eléctrica y de sus consecuencias terapéuticas.

¿Qué significa esto? Que si la tecnología nos ayuda, podremos tener dispositivos semiautomáticos que establezcan la electroestimulación en función de los resultados terapéuticos o, como mínimo, los resultados en biomarcadores, como la pupilometría y la frecuencia cardiaca, haciendo posible regular el tipo de estimulación o su intensidad. Gracias a la inteligencia artificial, estos *biofeedback* nos ayudarían a establecer algo que se viene imponiendo en la medicina bioeléctrica: la denominada electrocética, que aplica el concepto de la farmacocética hacia la electricidad. Ello permitiría que, junto con los avances que hay en cuanto a los materiales, tanto como para ser implantados

como para estimular externamente determinada estructura –en este caso neurológica–, obtengamos una terapia efectiva para la inflamación.

En conclusión, desde que la FDA aprobó la activación del nervio vago para tratar un elemento patológico –la epilepsia refractaria en niños–, ha habido un extraordinario interés por la terapia multidiana a través de ese nervio. Su utilidad en el tratamiento de los síntomas agudos y tardíos del COVID parece evidente, pero necesitamos más estudios en relación con los biomarcadores y su eficacia, cuya utilización es interesantísima para quienes hacemos neuroestimulación en otros ámbitos del tratamiento del dolor, en estructuras fundamentalmente medulares.

De esa manera se abre un camino sobre todo para los *closed-loop*, o sea, sistemas automatizados que permiten ver un biomarcador y regular el tipo de estimulación eléctrica. Mientras que la tecnología nos debe ayudar a poner encima de la mesa algo primordial: la evidencia científica de la electroestimulación del nervio vago para tratar ciertas patologías multidiana.

23. Persistencia viral en la patogenia del Long COVID

Dr. Juan Torres Macho (España)

Coordinador del Grupo de Trabajo de Ecografía Clínica de la European Federation of Internal Medicine

Hablaré del papel de la persistencia viral en el Long COVID y, además, plantearé unas probables vías de tratamiento a futuro. Como sabemos, hay distintas teorías sobre la posible patogenia de este síndrome, entre ellas la disbiosis intestinal, la alteración autoinmune, la hipercoagulabilidad, las alteraciones del sistema nervioso central y la persistencia viral tanto del SARS-CoV-2 como de la reactivación de otras enfermedades.

Uno de los más importantes estudios etiológicos que se han hecho del Long COVID es el llamado *Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae*. Según este, una de las alteraciones detectadas en los pacientes con sintomatología persistente era la RNAemia de SARS-CoV-2, así como la viremia relacionada con otros virus. Cabe aclarar que la persistencia viral es una circunstancia frecuente en los pacientes con Long COVID, a diferencia de los que no desarrollan sintomatología.

El primer estudio al respecto estuvo a cargo del doctor Tejerina, en el hospital Gregorio Marañón, durante la primera oleada (mayo-junio de 2020), cuando él y su equipo detectaron la presencia de viremia en diversos fluidos del organismo: plasma, orina y heces. El análisis se realizó a 29 pacientes –la mayoría mujeres–, el 60% de los cuales mostraban sintomatología persistente tras el COVID, como fatiga, dolor muscular, disnea y taquicardia. Mientras que hasta un 51% de ellos, sobre todo en plasma, tenían una PCR positiva en una media de hasta 55 días luego de la infección.

Esta investigación es pionera en el tema, aunque lógicamente tiene sus debilidades: el número de pacientes es muy pequeño, no hay un grupo control y el tiempo transcurrido entre la infección y el análisis de RNA en orina y heces no es demasiado grande, lo que estamos viendo dos meses después de la infección aguda.

Un estudio posterior, titulado *Postacute COVID-19 is characterized by gut viral antigen persistence in inflammatory bowel diseases*, analiza la presencia de datos en el intestino que indican persistencia viral en pacientes que han superado el COVID y que tenían enfermedad inflamatoria intestinal. El tamaño muestral es de 46 pacientes, y el tiempo en el que se analiza la persistencia viral es de 219 días tras la infección. Los especialistas realizan una biopsia endoscópica, alta y baja, dependiendo del individuo. Hacen un análisis completo, viendo antígenos, anticuerpos, calprotectina, PCR cuantitativa, cultivo de virus. Finalmente, analizan si el paciente tenía síntomas compatibles con Long COVID o no.

Según los resultados, 32 de los 46 pacientes –más del 70%– presentaban PCR cuantitativa positiva. En tanto que otras vías de análisis, como los anticuerpos y el cultivo de virus, salieron negativas, al igual que el análisis en heces, pero la biopsia sí detectó persistencia de RNA en el intestino. Una de las limitaciones del estudio es que muchos de los pacientes seguían terapias inmunosupresoras, que pueden favorecer la persistencia viral más allá de un paciente sano por inmunosupresión; sin embargo, el intestino parece un reservorio del SARS-CoV-2.

Cuando los investigadores correlacionan estos resultados con la sintomatología, los resultados posteriores son, igualmente, bastante significativos: los pacientes que tenían RNA positivo en la biopsia –pues casi el 70% presentaban síntomas persistentes–, y sobre todo los que tenían RNA negativo, no mostraban síntomas compatibles con COVID persistente. Entonces, la biopsia intestinal sería una de las vías más eficaces para detectar la persistencia viral.

En el campo de las autopsias, la serie más relevante de la literatura es *SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy*. Se trata de 44 autopsias a pacientes que ya habían pasado la infección aguda por COVID y que fallecieron por complicaciones relacionadas con la hospitalización, la infección bacteriana, etcétera. En este caso, la prevalencia de RNA es muy importante y, además, los autores no encuentran inflamación ni daño citopatológico fuera del pulmón, pero sí en otras zonas del organismo: el sistema nervioso central, el intestino. Lo cual nos indica que, aunque eran pacientes que tuvieron infección y murieron a causa de ella, habían transcurrido más de 200 días desde la primera infección. Así se corrobora la presencia de esa persistencia viral en el organismo.

Otro estudio fundamental sobre dicha persistencia viral es *Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute*

coronavirus disease 2019 sequelae. El equipo de Harvard Medical School analiza la presencia de antígeno en la proteína Spike en pacientes con Long COVID. De los 67 individuos del estudio, 30 tenían sintomatología, de los cuales 65% eran positivos para esa proteína S1 hasta 6, 8, 10 y 12 meses después de la primera infección; es decir que este biomarcador es prometedor, aun cuando por el momento solo se viene utilizando de forma local y en el entorno de ensayos clínicos y de investigación. Sin embargo, probablemente sea útil para el método no invasivo. Entonces, poniéndolo en la balanza con una biopsia intestinal, la detección de un antígeno en sangre o en plasma siempre podría ser más sencilla. Veremos si se extiende el análisis a otros centros, si se efectúan más investigaciones al respecto.

Como clínico que soy, aparece una gran interrogante: si esta persistencia viral es realmente frecuente en los pacientes, si tiene un papel en la génesis del Long COVID. Por intuición, nos preguntamos si la supresión del virus mediante tratamientos efectivos antivirales puede generar una mejora en aquellos. En ese sentido, tenemos evidencia incipiente, como evidencias indirectas de series largas de pacientes tratados o no tratados con antivirales, de pacientes con episodios de COVID agudo a los que se trata o no con antivirales para ver cuál es su riesgo de desarrollo de Long COVID.

Pero quizás el artículo más importante proviene de Estados Unidos, de fines del año 2022, donde se compara a 47 mil pacientes no tratados con antivirales y a 9 mil sí tratados que no fueron ingresados y que tuvieron, al menos, un factor de riesgo de progresión. Posteriormente se analiza la presencia de síntomas de Long COVID, como arritmia, alteración de la coagulación, enfermedad tromboembólica, fatiga, dolor muscular o problemas neurocognitivos.

Luego está en marcha un ensayo clínico randomizado doble ciego –hoy en fase de reclutamiento– que se viene desarrollando en la Universidad de Stanford. En él se incluirá a pacientes adultos con sintomatología de COVID persistente, con un criterio diagnóstico de, al menos, dos síntomas de moderada intensidad, que puede ser fatiga, dolor, síntomas gastrointestinales o síntomas cardiovasculares, y a quienes se les va a dar placebo o nirmatrelvir por 15 días. Endpoint hará una escala sintomática, y el tamaño muestral será de 200. Considero que la debilidad del ensayo es no haber incluido un marcador biológico, sea inmunológico o de persistencia viral. Es que existe heterogeneidad en las personas que presentan Long COVID y, por ende, un marcador biológico nos permitiría analizar mucho mejor el efecto de los diversos tratamientos.

Finalmente, les mostraré el proyecto que estamos desarrollando en nuestro hospital, junto con el Hospital Universitario 12 de Octubre y con la Facultad de Fisioterapia de la Universidad Rey Juan Carlos, que es el proyecto Viper Long COVID, acrónimo de “Viral persistence in patients with Long COVID”. Tiene dos fases:

La primera ya ha empezado, donde vamos a incluir a 60 pacientes con Long COVID y a 60 pacientes control ajustados a edad y sexo. Hemos definido este síndrome de una forma similar a otros estudios; es decir, más de tres meses de sintomatología, con dos o más síntomas del listado de síntomas comunes y descartando que los pacientes tengan infección aguda. Haremos algo similar a lo del año 2020, pero con una muestra más homogénea y con un grupo control. Mediremos PCR en orina, heces y sangre. Y, para culminar, analizaremos cuál es la prevalencia real del virus en los fluidos de aquellos individuos.

Si halláramos una prevalencia suficientemente alta (de más del 15 al 20%), pasaríamos a la segunda fase del estudio, que constará en realizar un ensayo clínico aleatorizado, con una molécula antiviral eficaz para COVID-19, pero solo en los pacientes que tuvieran un biomarcador positivo que indicara la presencia de persistencia viral, a fin de evitar la heterogeneidad que podría tener el estudio que lleva a cabo la Universidad de Stanford. Como señalé, aún estamos en la fase inicial de inclusión; yo creo que en seis meses habrá resultados y, si son positivos, avanzaremos a la segunda fase.

Para concluir, debo manifestar que la persistencia viral es un hecho relativamente frecuente en pacientes con Long COVID, y es probable que tenga un papel significativo en la patogenia de la enfermedad. Debemos confirmar esta circunstancia a través de estudios con mayor tamaño muestral y buscar cuál puede ser la técnica con mejor capacidad diagnóstica para estandarizarla en el día a día. Me llama la atención que haya tan pocos estudios a nivel mundial en esta línea porque, finalmente, un tratamiento antiviral efectivo podría tener impacto en la mejora de la sintomatología si se confirman todas las premisas anteriores.

24. Relación entre la microbiota, la infección por SARS-CoV-2 y el Long COVID

Dr. Ernesto Hernández Robledo (Cuba)

Investigador y profesor de microbiología y parasitología en la Universidad Médica de La Habana

Lo primero que hay que conocer es que los coronavirus no están con nosotros desde ahora. Están desde el siglo pasado, desde el año 1965, provocando resfriados comunes e infecciones gastrointestinales.

No fue sino hasta el año 2002 que apareció la primera infección por SARS-CoV. Luego se manifestó en marzo de 2012, hasta llegar al 2019 en Wuhan, China. Esta última vez se observó una neumonía errada y se determinó que se trataba de una especie nueva de coronavirus: el virus SARS-CoV-2.

Las cifras más recientes ofrecidas por la Universidad Johns Hopkins que, lamentablemente dejó de analizar datos el 10 de marzo de este año, afirman que en el mundo hubo 676'609,955 de casos de infección, con 6'881,955 fallecidos.

La taxonomía del SARS-CoV-2 es la siguiente::

- Reino: Riboviria
- Orden: Nidovirales
- Suborden: Coronidovirineae
- Familia: Coronaviridae
- Subfamilia: Orthocoronavirinae
- Género: Betacoronavirus
- Subgénero: Sarbecovirus
- Especie: SARS-CoV-2

Otras características:

- Virus de ARN grande
- Enzima de reparación
- Origen Zoonótico

- Mutagénico
- Vía de transmisión principal: respiratoria
- Altamente transmisible

La vía fundamental de transmisión del virus es respiratoria. Al principio se pensaba que eran las gotículas de aerosol las que expandían el virus, y después se vio que en partículas más pequeñas el virus viajaba a mayores distancias a través de la vía aérea.

El coeficiente de reproducción del virus es 1.5 - 2.5. Se trata de un patógeno que se ha replicado mucho, causando altos niveles de contagio y muertes.

El virus empieza a transmitirse 22 horas antes del inicio de los síntomas clínicos y hasta una semana después. Es decir, una persona puede ser asintomática, no saber que está enferma y transmitir el virus. Puede contagiar personas por, más o menos, siete días. Aunque se ha visto que los pacientes graves o severos pueden transmitir la enfermedad por más tiempo.

La fitogenia del virus señala que hoy este está repartido por todo el mundo presentando varios sub-linajes, fundamentalmente de la variante Ómicron.

Como se ha dicho, en un comienzo se pensó que estábamos ante una enfermedad respiratoria. Sin embargo, en muchos casos los receptores (elementos que se unen con el virus) están repartidos por todo el cuerpo, teniendo una mayor expresión en el intestino.

El virus entra por sus receptores. Algo interesante es que hay partículas subgenómicas del virus, de ARN, pueden estar durante mucho tiempo en vesículas de doble membrana. Estas pueden vivir allí mucho tiempo y esto podría explicar por qué el virus, o parte de él, permanece tanto tiempo en el cuerpo, dando paso al Long COVID.

El virus, entonces, no solo se encuentra en el aparato respiratorio, sino en las heces, en la sangre, en la orina, etc.

En cuanto a la patogénesis del virus, sabemos que este ingresa al organismo por vía respiratoria, afectando principalmente al sistema respiratorio. Luego se traslada al tracto gastrointestinal. Hoy se está estudiando muy seriamente el ingreso del virus al cuerpo por la vía fecal-oral.

Hay un reclutamiento de células inmunitarias en el intestino, incluidos neutrófilos, linfocitos, macrófagos y células dendríticas. La infección da como resultado que estas células inmunitarias secreten citocinas y se produzcan cambios en la microbiota y el tracto gastrointestinal.

Producto de todo esto se va a presentar un deterioro de la función epitelial intestinal y una traslocación microbiana (microbiota disbiótica). Hay una inflamación, con tormenta de citocinas, que potencia la desregulación de la microbiota intestinal, los metabolitos, los electrolitos y las funciones de la barrera intestinal. También se presentan los procesos de neutrofilia y linfopenia, que conducen al daño del tracto gastrointestinal y a síntomas asociados, como la diarrea.

La microbiota disbiótica genera alteración de la motilidad intestinal y de las secreciones gastrointestinales. También produce hipersensibilidad visceral y alteración en la liberación de los neurotransmisores. Sabemos que la gran mayoría de los neurotransmisores (serotonina, dopamina, etc.) son producidos en la microbiota intestinal.

Una microbiota disbiótica hace también que el sistema inmune libere mayor cantidad de citocinas, lo que produce un estado inflamatorio. Además, genera alteraciones de la conducta con diversas manifestaciones neuropsiquiátricas, como la depresión y la ansiedad. Los estudios han comprobado asociaciones entre la microbiota disbiótica y estas patologías. Finalmente, una microbiota disbiótica produce neuroinflamación, lo que eleva el riesgo de que se presenten patologías neurodegenerativas como el Parkinson y el Alzheimer.

En cuanto a los factores del hospedador que impactan en la microbiota intestinal, se ha descubierto que el COVID tiene un impacto mucho mayor en el deterioro de la microbiota intestinal que el consumo excesivo de antibióticos, la afectación por neumonía o la dislipidemia.

En un estado de eubiosis, es decir, cuando la microbiota está normal, hay una prevalencia de bacterias comensales que producen ácidos grasos de cadena corta, que son inmunomoduladores, entre otros elementos que mantienen el equilibrio en la barrera intestinal.

Por el contrario, en una microbiota alterada por la presencia del virus SARS-CoV-2 hay una disminución de las bacterias comensales que habitan normalmente el intestino y contribuyen a la homeostasis (equilibrio), y un aumento de patógenos oportunistas que pueden traer graves consecuencias.

Como hemos visto anteriormente, existe una intensa interacción bidireccional entre el intestino y el sistema nervioso central, es decir, en el eje microbiota-intestino-cerebro (sistema neuroinmunoendocrino).

Esta comunicación está modulada por la microbiota, por lo que si hay problemas de microbiota, habrá también problemas en esta interacción y aparecerán las condiciones, psiquiátricas, neurodegenerativas e intestinales antes señaladas. Al estar inmersa la microbiota, estas patologías se pueden tratar con la prescripción de cepas probióticas, sustancias prebióticas y también con un trasplante de microbiota fecal.

Estamos viendo que cuando hay infección por SARS-CoV-2 muchas veces se genera una disbiosis que se mantiene en el tiempo, es decir, hay una replicación viral prolongada que mantiene dicho estado de desequilibrio. Entonces, no hay posibilidad de que se restaure la microbiota. De allí que aparezcan las patologías y disfunciones que hemos abordado anteriormente.

En un estudio se observó que el SARS-CoV-2 también se podía replicar en las muestras respiratorias de pacientes con COVID-19 severo durante largo tiempo. Esto podría explicar en parte el Long COVID.

Es importante tener claro que el SARS-CoV-2 sigue siendo altamente activo durante un largo tiempo después de su eliminación por la nasofaringe.

Finalmente, se ha comprobado que la infección por SARS-CoV-2 puede provocar disbiosis intestinal y que alrededor del 75 % de los pacientes con COVID-19 sufren síntomas después de su recuperación, es decir, presentan COVID prolongado.

25. Cámara hiperbárica

Dra. Olga Enciso Giraldo (España)

Médica hiperbárica en Hospital Moisés Broggi

Hablaré sobre la oxigenoterapia hiperbárica en pacientes Long COVID, quienes tienen una disminución en la capacidad de transporte de oxígeno y, en algunos casos, daño pulmonar. Por lo tanto, se ha planteado la hipótesis de esta terapia para beneficio de las personas afectadas con la enfermedad.

La oxigenoterapia hiperbárica se remonta a los años 1600, cuando se determinó inicialmente los baños de aire comprimido. Al descubrirse que el oxígeno podría ser un gas completamente implícito en la fisiología orgánica, se comenzó a estudiar si se podía utilizar ese aire comprimido en afecciones pulmonares.

A nivel europeo, en 1837, en Montpellier (Francia), el doctor Bertini empezó a mover su casuística en pacientes tratados con medios hiperbáricos. Más adelante, en 1879, se construyó el primer quirófano en ruedas presurizado. A nivel de Estados Unidos, existió el hospital Bola de Acero, en Cleveland, una infraestructura inmensa donde se podía tratar pacientes a 3 ATA, pero fue desmantelado durante la Segunda Guerra Mundial. Posteriormente se describió el “efecto neurotoxicidad” del doctor Paul Bert, y en 1908 se desarrollaron las primeras tablas de descompresión.

Por otra parte, el doctor Boerema destacó por sus investigaciones respecto a la vida sin sangre en el hiperbárico. Así, los estudios sobre el tema fueron aumentando y se comenzó a abrir centros hiperbáricos en Europa. En 1967 surgieron las sociedades de medicina hiperbárica. En 1974 se empezó a trabajar en Rusia, a nivel experimental, en seis unidades de terapéutica hiperbárica, y fue en España, en 1923, cuando se tiene la primera cámara hiperbárica para tratamiento de buzos –civiles y militares– con enfermedades compresivas. Y a partir de 1970 se comienza a utilizar cámaras multiplaza en diferentes ciudades de España.

Dicha terapéutica permite alcanzar una presión arterial de oxígeno mucho más elevada: de hasta 2000 mm de mercurio. El transporte plasmático se eleva 23 veces por encima del valor basal, y los pacientes inhalan el oxígeno al 100 por 100. Este tratamiento se ha empleado durante mucho tiempo, a

partir de varias indicaciones precisas instauradas por las sociedades, en lesiones hipóxicas, gangrenas, quemaduras, lesiones por aplastamiento, enfermedad por descompresión en buzos, embolias gaseosas, pie de Charcot y la mayoría de las patologías con hipoxia tisular.

En la actualidad, los investigadores vienen explorando el uso de la oxigenoterapia hiperbárica en pacientes Long COVID porque el aumento de la cantidad de oxígeno mejoraría, a nivel tisular, la reparación del tejido dañado y reduciría la inflamación.

En la angiogénesis, es importante ver que el aumento transtisular de la presión parcial de oxígeno permite, a su vez, aumentar el factor de crecimiento insulinoide y el factor de crecimiento transformador beta, que favorece la aparición de más fibroblastos y el incremento de los depósitos de colágeno y fibronectina. Ello estimula factores de crecimiento y citocinas que contribuyen a la migración fibroblástica con aumento de los factores de crecimiento tisular.

En cuanto a la hiperoxigenación, hay una mayor afinidad de la hemoglobina, se incrementa hasta cinco veces la difusión a nivel de los tejidos, mejora la hipoxia tisular, se disuelve mejor el oxígeno a nivel plasmático y barre los gases tóxicos. Es una indicación de una intoxicación por monóxido de carbono.

La osteogénesis, al formar aquel estímulo tisular, aumenta la actividad osteoclástica y osteoblástica, haciendo que el callo óseo se regenere. Esa herida y ese entorno originan que los fibroblastos se proyecten, con lo cual existe una nueva neovascularización.

Es importante, además, la acción bactericida y la sinergia antibiótica de la oxigenoterapia hiperbárica, pues los microorganismos anaeróbicos son microaerófilos que tienen enzimas protectoras.

Entonces, tenemos una clasificación fundamental de casuística sobre las manifestaciones clínicas de nuestros pacientes Long COVID. En este metaanálisis de revisión de casos, un alto porcentaje muestra síntomas persistentes –que han determinado una reducción en la calidad de vida del individuo–, como fatiga, cefalea, anosmia y disgeusia, desórdenes de atención, disnea de esfuerzo, mialgias y artralgias, entre otros. Hoy, los estudios se hallan enfocados en tratamientos hiperbáricos en pacientes con problemas de atención, fatiga, cefalea y disnea de esfuerzo.

Debemos seguir investigando para mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes. Por ejemplo, un estudio realizado hace poco en Israel mostró resultados prometedores con oxigenoterapia hiperbárica en pacientes con Long COVID. Según los investigadores, estas personas experimentaron una reducción significativa en sus síntomas y una mejora en su capacidad para llevar a cabo actividades cotidianas. Hubo, igualmente, una mejora importante a nivel tisular y neuronal.

No obstante, la oxigenoterapia hiperbárica no es un tratamiento para todos los pacientes Long COVID. Estos deben ser evaluados cuidadosamente a fin de determinar si son candidatos adecuados para recibirla o, también, para determinar cualquier probable riesgo o complicación. Asimismo, debe ser administrada por profesionales capacitados y experimentados.

Otro estudio –a cargo del Instituto Karolinska– se encuentra en su segunda fase, y pronto saldrán los resultados definitivos. Por ahora está valorando las mejoras, a nivel cognitivo, del proceso crónico en los pacientes con Long COVID. Sin embargo, hablamos de controversias porque nos falta mucha más casuística e información como para tener resultados concluyentes en torno a este tipo de terapia y sus efectos en las personas.

Hay distintos tipos de cámaras hiperbáricas. Las multiplaza poseen una infraestructura compleja y requieren de un espacio importante con presurizadores. Además, el personal que las maneje debe ser idóneo, calificado. Por su lado, las cámaras hiperbáricas monoplasa tienen algunas limitaciones debido a que no se alcanza la presurización terapéutica apropiada. Las multiplaza pueden llegar a más de 3 ATA de tratamiento y, como vemos, las casuísticas se hacen hoy a más de 2.5 ATA de compresión atmosférica.

¿Por qué es básica una valoración inicial y una buena clasificación del paciente con Long COVID? Porque, como en todas las terapias, en la oxigenoterapia hiperbárica existen contraindicaciones (relativas y absolutas). Entonces, debemos saber si, previamente, el individuo ha sufrido neumotórax espontáneo –ya que podría volverlo a sufrir dentro de la cámara–, si ha tenido una cardiopatía severa o descompensada, una bronquitis crónica o un enfisema con bullas que pueda generar un neumotórax, en cuyo caso debe descartarse el tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica. Es indispensable analizar el estado clínico general de la persona, pues algunas son frágiles y no toleran los cambios de presión atmosférica; observar si tiene dispositivos implantados, como marcapasos, válvulas ventriculoperitoneales o cualquier otro dispositivo

que no haya sido censado. Es que, a altas presurizaciones, estos objetos pueden dañarse y afectar al paciente.

Entre tanto, la parte psicosocial también es importante porque, si el individuo tiene un problema de claustrofobia o ansiedad, no podría tolerar una terapia de dos horas dentro de una cámara hiperbárica. Esta sería una contraindicación relativa y, obviamente, hay que dialogarla con el paciente. Por consiguiente, es primordial que haya una visita presencial previa al inicio de las terapias para definir, de manera multidisciplinaria, si la persona se halla dentro del rango terapéutico de este tratamiento. Y la indicación debe ser individualizada de acuerdo con los protocolos de las sociedades que hoy vienen estudiando y aportando para proseguir con la oxigenoterapia hiperbárica en los pacientes Long COVID.

Los estudios actuales sugieren, al final de cuentas, que dicho tratamiento puede mejorar significativamente la calidad de vida de nuestros pacientes. Pero, al mismo tiempo, se requiere de más investigaciones para comprender totalmente su efectividad y su seguridad a largo plazo.

26. Suplementos nutricionales (nutracéuticos)

Dr. Patrick Hanaway (Estados Unidos)

**Expresidente de la Academia Americana de Medicina Integrativa
Holística**

Hoy expondré acerca de los suplementos nutricionales o nutracéuticos que serán de ayuda para el tratamiento del COVID prolongado. Debo señalar, previamente, que existen procesos inflamatorios vinculados con la injuria aguda de los tejidos, la cual genera inflamación en la desregulación inmune. Un mayor daño lleva a una mayor desregulación inmune y a una inflamación, y la inflamación crea más daño, que continúa y se ‘perpetúa’. También nos centraremos en la relación de esto con la persistencia viral y los reservorios virales, en cómo manejamos el tema.

Es necesario tomar en consideración todos esos factores conforme trabajamos para tratar a nuestros pacientes con el soporte nutricional. En la medicina funcional, adicionalmente a examinar las pruebas de laboratorio iniciales, nos preocupamos por la función. Entonces, tenemos un abordaje en el estilo de vida que es imprescindible: mediante una dieta con alimentos enteros (Whole30) y a través de ejercicios en forma gradual, sin presionar a las personas porque, de lo contrario, podría haber malestar postejercicio y el individuo quizá no haga nada. Por lo tanto, el proceso tiene que ser muy suave.

Buscamos mejorar la variabilidad de la frecuencia cardiaca. Hemos escuchado sobre la estimulación del nervio vago, y queremos asegurarnos de que el sueño sea bueno. Al margen de ello, nos centramos en un grupo de suplementos que ayuden en la sintomatología de los pacientes. Sin embargo, en nuestro abordaje, lo primero es asegurar que el estado nutricional y el estilo de vida marchen bien. Se les entrena, se les apoya en el proceso de los síntomas, en entender su funcionamiento global, y les proporcionamos una serie de nutrientes específicos. Si tenemos personas con problemas continuos –por ejemplo, disfunción tiroidea o mala coagulación–, tres meses después podemos agregar suplementos adicionales.

Luego de simplificar el marco de trabajo del post-COVID, quiero apuntar a cinco áreas: el daño tisular, la inflamación y la desregulación, la infección

viral persistente, el microbioma y la disbiosis, y cómo sostener el microbioma. Estas son las áreas base de nuestro programa, en el cual utilizamos varios suplementos, enfocándonos fundamentalmente en las mitocondrias, con nutracéuticos específicos como el resveratrol y una serie de compuestos adicionales, con el uso de acetil L-carnitina y de magnesio. Son los puntos clave para ayudar a las mitocondrias a realizar su actividad, de modo tal que hay un efecto inmunomodulador y una interacción adecuada. De otra parte, si los niveles de vitamina D del individuo están por debajo de 40 nanogramos por mililitro, le damos una suplementación de 10 mil unidades internacionales.

Centrándonos en el daño, es importante el uso de arterosil, que es una combinación de acciones antiinflamatorias; de itis, un antiinflamatorio natural, y de tollovid, que es un inhibidor de la proteasa 3CL.

Con respecto al arterosil, protege el revestimiento endotelial y ayuda a reparar el daño que este pueda sufrir. El glicocálix endotelial –que sufre la acción de la superóxido dismutasa– ayuda a regular la permeabilidad de las células, la inflamación y la coagulación, de manera tal que la microcoagulación se reduce utilizando el ingrediente activo del arterosil: el sulfato de ranman. Este es el punto primario en el daño tisular mediado por la ECA2.

En lo que concierne al itis, sus ingredientes básicos son *Scutellaria baicalensis* (un skullcap chino), curcumina, boswellia y otros. Es un agente particularmente potente en el contexto del post-COVID, ya que es capaz de cruzar la barrera matoencefálica y puede, entonces, regular todos estos métodos.

En cuanto al agente llamado tollovid, tal como mencioné, su utilización inhibe la proteasa 3CL y tiene un efecto antiviral bastante significativo en las formas tempranas de COVID, según algunos estudios. Su ingrediente activo es la denominada raíz de Gromwell. Asimismo, se usa durante 10 días en los pacientes que tienen COVID prolongado por menos de un año y durante más tiempo en los que tienen el síndrome por más de un año. Puede actuar a nivel de las mitocondrias.

También se ha tratado acerca del microbioma y de los abordajes nutricionales que lo benefician y que guardan relación con una dieta de alimentos enteros. Esto nos ayuda a tener un balance porque los probióticos van a mantenerse en el interior del sistema durante 13 a 14 días, generando un cambio en toda la economía del microbioma intestinal. En dicho proceso habrá un aumento

en la producción de más flora comensal antiinflamatoria –incluyendo la *Faecalibacterium* y las bifidobacterias–, presente en los pacientes post-COVID.

Igualmente, estamos trabajando con diversos prebióticos, como fructooligosacáridos y oligosacáridos solubles, y con algunas frutas, tales como arándanos y similares, que ayudan a variar la dirección hacia un efecto antiinflamatorio más benéfico de aquellas bacterias de la flora comensal a las que nos hemos referido.

Entonces, conforme miramos nuestro programa, vemos que en la fase 1 hay beneficios significativos en cuanto a la depresión, la ansiedad, las interacciones sociales, el dolor o la fatiga. Todas esas áreas muestran mejoras funcionales. No obstante, algunos pacientes continúan con la disregulación inmune, la misma que puede requerir el uso de hongos (Chaga, Reishi y otras combinaciones de hongos), de componentes antivirales y de antioxidantes como óxido nítrico, que podría resultar particularmente favorable si existe una disfunción cerebral en curso, vinculada con la pérdida de la función ejecutiva. Puede requerir, además, el uso de antiinflamatorios, incluyendo la cúrcuma, y de flavonoides como la luteolina, que facilita la activación de los mastocitos. Sin embargo, desde mi experiencia –tanto en Estados Unidos como en Sudamérica–, muchos de estos productos no necesariamente se encuentran disponibles.

Lo que trato de hacer es mostrar el principio mediante el cual se ha elegido los compuestos mencionados, de modo tal que se pueda hallar suplementos y soporte en el área donde cada persona vive y que tengan un efecto similar. Y, por cierto, simultáneamente queremos rastrear como están yendo los pacientes, mirar su funcionamiento, su capacidad para el ejercicio, el PROMIS-29 CAT, algún otro tipo de puntajes funcionales de PROMIS y distintos parámetros de guías funcionales de la Organización Mundial de la Salud.

En resumidas cuentas, nos enfocamos en qué podemos hacer para reducir el daño tisular, disminuir la inflamación, apoyar el sistema inmune; para tratar las infecciones virales persistentes, sostener el microbioma y, finalmente, para estar en capacidad de mejorar la función mitocondrial, que es clave en los pacientes con fatiga y nublamiento cerebral. En cada una de esas áreas venimos trabajando con los suplementos para sostener a nuestros pacientes en el manejo del COVID prolongado.

27. Inteligencia artificial

PhD. Oleg Vorontsov (España)
Consultor senior en inteligencia artificial

Cuando hace unos años hablábamos de inteligencia artificial semántica, la gente no nos entendía. Sin embargo, en los últimos tres meses, todo el mundo ya es especialista en el tema desde que apareció ChatGPT. Entonces, ¿qué significa, en realidad, inteligencia artificial semántica y cómo puede ayudar en el sector de la salud, principalmente si nos referimos Long COVID?

La inteligencia artificial (IA) entró en la medicina a través de análisis de imágenes médicas, asistentes virtuales, tareas administrativas, chatbots, dispositivos portátiles, genómica impulsada por IA, descubrimiento de fármacos con IA, etcétera.

¿Y quiénes son los *stakeholders* del sector de la salud con inteligencia artificial? Se trata de: 1) profesionales médicos, que ayudan a automatizar muchas tareas rutinarias, a tomar decisiones, 2) pacientes, que son lo más importante, porque siempre aludimos a una mejor precisión de los diagnósticos y de una personalización de los planes de tratamiento, 3) administración, constituida por los jefes, que constantemente hablan de la optimización de los recursos, de mirar los costes y mejorar la eficiencia, 4) investigadores, quienes ayudan en la búsqueda de información clínica relevante, el desarrollo de nuevos fármacos, la predicción de brotes y enfermedades, 5) industria sanitaria en general: Medtech, farmacéuticas, Consumer Health, y 6) aseguradoras, que buscan prevenir el fraude, mejorar la atención al cliente y la eficacia, entre otras funciones.

Cuando hablamos de inteligencia artificial semántica, primero debemos conocer los datos. Según un estudio de McKinsey, más del 80% de datos de las empresas —y las instituciones médicas se incluyen en esta data— no se usan porque no saben procesarlos. Entonces, lo fundamental es la comprensión del significado de los datos.

La inteligencia artificial ayuda a los humanos a entender el significado de las palabras y de las frases, incluso de las cifras. Combina técnicas de procesamiento del lenguaje natural, del aprendizaje automático y de la lógica. En las últimas semanas, todo el mundo está hablando de la abreviatura LLM (Large Language Models), de ChatGPT o de LLaMa de Facebook; de aplicaciones como la

búsqueda en la web, el análisis de los datos y la traducción automática, que son, de alguna manera, más efectivas y precisas que los métodos tradicionales. La inteligencia artificial nos ayuda mucho, aunque todavía no sustituye la supervisión humana.

Entonces, aparece un nuevo reto mundial: COVID persistente o Long COVID. ¿Cómo podemos ayudar? En los años 70 u 80, con el nacimiento de la internet, uno de los asuntos más importantes era tener un estándar común, sin el cual no podríamos estar aquí hoy. Lo mismo viene ocurriendo con el COVID persistente. La falta de estandarización en la investigación y en la recopilación de datos está frenando la posibilidad de combatir el COVID a gran escala. Por ende, una de las tareas primordiales es instaurar unos estándares que harían fluir todo más rápidamente.

Otra situación que influye mucho actualmente es una base de conocimientos fragmentada: cada uno estudia distintas cosas, y la mayoría de las veces no existe una comunicación. En este caso, la solución es la inteligencia artificial, que vive entre nosotros para ayudar a los médicos y a los investigadores. Tenemos bastantes conocimientos y datos, pero necesitamos “herramientas friendly”, que podemos utilizar para agilizar los estudios y combatir el COVID persistente con una mayor eficacia.

La inteligencia artificial semántica puede ayudar sobremanera en el análisis de grandes cantidades de datos. Por ejemplo, a lo largo de los últimos años, nosotros hemos creado un algoritmo que contiene un millón y medio de conceptos médicos, que son las capas de ontologías médicas: nomexiti, login, mess, meddra. Ese algoritmo no usa keywords, sino conceptos para entender bien los datos; también ayuda a gestionar conocimiento, a buscar *insight*, nuevos productos y servicios en el campo de la medicina; a crear patrones y tratamientos novedosos. Ayuda, además, en el sentido de una mayor colaboración creando, digamos, alguna plataforma útil. Por otro lado, nuestros modelos pueden entender diferentes idiomas; a fin de cuentas, todas las ontologías poseen un código común.

Gracias a todo lo mencionado, surgen investigaciones más eficientes e, inclusive, los datos pueden ser organizados y procesados sin el uso de las tablas de Excel, aun cuando varias farmacéuticas del top 10 las sigan empleando para ensayos o estudios clínicos. Posteriormente, después de condensar la información y de crear conocimiento, viene —en base a tal conocimiento— el “call to action”, el “manos a la obra”. Ahora, cada paciente es un nodo y tiene sus atributos; miles

de millones de atributos crean patrones; es como la teoría del caos: un patrón es un caos, pero si hay un millón de pacientes, ya se ve una tendencia.

¿Y cómo mejoraríamos la comprensión del COVID persistente con las nuevas tecnologías? Integrando miles o millones de fuentes de datos, los cuales pueden proceder de las redes sociales de los pacientes, de PubMed, de The Lancet o de British Medical Journal, de diversos formatos; también, de programas de radio y televisión. Por ejemplo, Facebook, las otras redes sociales, Financial Times, Google, etcétera, utilizan grafos, en los que podemos representar mejor el conocimiento y nada se va a escapar, ni una sola palabra. Asimismo, usamos tecnologías como speech to text-text to speech.

En medicina hay muchas ontologías semánticas reconocidas, y quizá haya que crear una ontología ad hoc para COVID. Esto ayudaría considerablemente en las investigaciones porque, al final, los grafos son la cocina del restaurante, pero ¿qué platos le vamos a servir a un médico, a un estudiante, a un paciente? Entonces, debemos crear una visualización de los datos.

Durante más de seis años estuvimos trabajando en nuestra tecnología Dezzai. Procesamos numerosas fuentes de información, detectamos y clasificamos los datos. Por ejemplo, el médico escribe un texto y de inmediato lo procesamos con nuestro algoritmo, según los distintos conceptos médicos. Todos los datos son estructurados en segundos, organizados con suma rapidez. Luego sigue el proceso de agregación de datos específicos sobre un paciente. El paciente es un nodo, todo a su alrededor son atributos: saber si fuma o no fuma, sus reportes, en qué ambiente vive, si tenía algunas enfermedades crónicas, qué estudios clínicos hubo. Después de él, conectas a millones de pacientes y se puede ver, a gran escala, la salud de un país o la totalidad de los datos sobre COVID persistente en una determinada zona o en el mundo entero.

Se puede igualmente crear diagramas, para que la gente consuma los datos, o utilizar el módulo de preguntas y respuestas Q&A, en lenguaje natural. La enfermera de un hospital no tiene por qué conocer un lenguaje médico tan profundo; en su lenguaje natural podría preguntar “COVID-diabetes-risk” y recibirá una respuesta importante en pocos segundos. No va a tener, como en Google, un millón 200 mil links para echarse a buscar información. Por consiguiente, esa ventaja resulta fundamental cuando hablamos de salvar vidas.

Explorando los casos de usos prácticos de inteligencia artificial semántica en el manejo de los efectos del COVID persistente, podemos mostrar lo que estamos

haciendo: tenemos un buscador semántico que se llama **dezzaisearch.com**, donde hemos procesado casi tres millones de artículos científicos de PubMed, 18 millones de *abstracts* (resúmenes), así como artículos de British Medical Journal, de The Lancet y otras entidades. Además, empleamos la modalidad digital Social Listening (análisis de conversación en redes sociales y medios digitales), porque es valioso ‘escuchar’ las redes, lo que en ellas dicen los pacientes sobre sus enfermedades. Podemos crear un sistema de recomendación para planes de diagnóstico y tratamiento y contenidos formativos; y, finalmente, cuadros de mando con información de valor inteligente (*insights*).

La inteligencia artificial proporciona distintas herramientas a los médicos, a los investigadores y a los estudiantes, como análisis de textos, *Machine Learning*, sintetización de documentos, *Knowledge Graph*, gamificación, sistemas de recomendación, etcétera, todo lo cual puede ayudar –no sustituir– en diferentes ámbitos: trabajo, colaboración, descubrimiento, creación, comunicación, muros sociales, mensajería encriptada, videollamadas, directorio de usuarios y más.

Una razón más para introducir la inteligencia artificial semántica lo antes posible es el hecho de personalizar recomendaciones de contenido. Hoy en día, las empresas grandes saben todo de nosotros: lo que compramos, lo que comemos, por dónde vamos, qué tipos de películas de Netflix vemos, qué libro estamos leyendo... Por una parte, esto nos agobia y, por otra, con la hiperinformación que tenemos gracias a la inteligencia artificial se ahorra tiempo: si a alguien solo le gustan los artículos sobre COVID persistente, puede leer únicamente ese tipo de textos; si alguien busca contenidos recomendados sobre el mismo asunto, solo tendrá esa clase de contenido. La retroalimentación automática puede servir, entonces, para identificar áreas de mejora.

Durante estos siete años hemos interactuado con miles de médicos; y los médicos se reflejan en la sociedad humana, y los humanos somos muchas veces vagos, no nos gusta desaprender y aprender. Por tanto, la inteligencia artificial ayuda a que tengamos un aprendizaje bastante más amigable.

¿Qué hicimos con nuestros algoritmos, conocimientos y experiencia de inteligencia artificial para el COVID? Cuando empezó todo, en 2020, nuestra empresa creó dos aplicaciones: una en España y otra, coincidentemente, en el Perú. Una de estas se llama ‘Escudo Sanitario’, donde los profesionales sanitarios colocaban los datos de cómo se protegían en su trabajo diario, en su lucha cotidiana frente al COVID. Dicha herramienta nos ayudó a entender

la enfermedad y, también, la vida de los profesionales médicos en aquellos momentos.

Es, sin duda, muy importante procesar los datos, pero vamos más allá. Nuestra oferta es crear el Primer Observatorio Iberoamericano de COVID Persistente, una plataforma donde los médicos, en distintos formatos (abiertos y cerrados), pueden compartir los datos; donde nosotros podemos procesarlos, tener *insight*, crear patrones y algunos servicios nuevos, ver las cosas que de repente escapan de los investigadores, de los médicos y de los estudiantes; empoderar al personal sanitario y, lo más interesante, todo *online*, como en las pantallas de la NASA, con información actualizada y en tiempo real. Asimismo, ofrecer a los pacientes y a los investigadores herramientas y tratamientos personalizados, reducir los costes asociados, optimizar los recursos y avanzar en la investigación del COVID persistente.

Como último punto, sería crucial trabajar en la elaboración de guías clínicas de COVID persistente en Iberoamérica, para que todos contemos con las mismas reglas, las mismas regulaciones y las mismas ideas, a fin de remar en la misma dirección.

Esa es nuestra oferta. Podemos hacerlo en conjunto, encontrar a alguien que esté interesado en el tema o a quien tenga la posibilidad de financiar parcialmente el proyecto, el cual ayudaría a combatir con buenos resultados las consecuencias del COVID persistente. En definitiva, el objetivo supremo de la inteligencia artificial semántica es brindar satisfacción y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

28. Telehealth: telemedicina y telemonitorización

Vicente Bayarri Moore (España)
Fundador de Health Tech International

Hablaré sobre el antes y el después del uso de la telemedicina y la telemonitorización, en pacientes crónicos y no crónicos.

Hoy vivimos más y, en consecuencia, las demandas en lo referido a la salud son mayores. Salvo que consigamos optimizar con el uso de la tecnología los recursos finitos con los que hoy contamos en el ámbito de la salud, sería imposible que a corto, medio y largo plazo logremos hacer frente al incremento de dichas demandas.

La pandemia demostró que mediante la telemedicina se puede atender la creciente demanda de atención médica. Por ejemplo, nosotros fuimos contratados por dos grandes aseguradoras en Perú, que antes de la pandemia decidieron aventurarse a instalar un servicio de telemedicina. Esto implica la posibilidad de que los pacientes, a través de un dispositivo electrónico, puedan interactuar con un médico en una consulta médica virtual.

Antes de la pandemia se registraban entre 80 y 150 llamadas mensuales por parte de los pacientes a sus médicos. Y durante la crisis sanitaria hubo meses en que se sobrepasaron las 20 000 consultas mensuales, como consecuencia de la necesidad de contactar a un especialista. Después de la pandemia, las cifras se han estabilizado en un orden de entre 5000 y 6000 consultas mensuales.

La pandemia nos ha llevado a reconocer, a los gobiernos y a nosotros como usuarios de la medicina, que la telemedicina funciona y que, además, resuelve la necesidad de esa atención médica.

Antes de la pandemia muchos gobiernos en Iberoamérica eran reacios al uso de la telemedicina y, más aún, los sistemas legales no apoyaban su utilización.

Como efecto de la pandemia esta situación se ha revertido. Y hoy no solo existe un marco legal que regula el uso de la telemedicina, sino que, los propios gobiernos lo fomentan.

Hoy en día no se concibe la atención médica sin el apoyo de la telemedicina, y es evidente que la evolución tecnológica es clave para atender la creciente demanda de una salud de calidad.

Luego de la pandemia, observamos que hay dos grandes líneas de desarrollo respecto a la atención para pacientes crónicos. Una corresponde a la salud mental, pues hemos experimentado un incremento en la necesidad de resolver los trastornos mentales. Y, por otro lado, está la gestión de los pacientes con enfermedades crónicas como diabetes, cáncer, hipertensión, entre otras.

El número de personas con trastornos mentales ha crecido exponencialmente, sobre todo entre la población más joven. Hemos observado que es necesario crear ecosistemas digitales que permitan la prevención de estos trastornos. Esto se refiere a que estamos en una situación en la que el mercado exige contar con plataformas muy sofisticadas, y que no será posible facilitar todos los procesos requeridos para el tratamiento de este tipo de patologías a partir de una sola empresa. Por lo tanto, nosotros apostamos por la creación de ecosistemas.

Un ecosistema aglutina funcionalidades o módulos de distintas empresas; los une para crear un sistema que permita el tratamiento y la gestión integral de las enfermedades.

Por ejemplo, dentro de los ecosistemas para la gestión de enfermedades mentales, nosotros integramos módulos de inteligencia artificial que nos ayudan a interpretar variables a partir de algoritmos, así como a establecer tratamientos en función de los resultados que estos aportan.

Nosotros consideramos que los métodos tradicionales usados en el tratamiento de determinadas enfermedades, en algún momento no serán suficientes para atender las demandas. El incremento de la necesidad de atención, por ejemplo, en el ámbito de la salud mental, se encontrará con que no habrá la suficiente disponibilidad inmediata de psicólogos o psiquiatras.

Por lo tanto, lo que debemos intentar es prevenir, antes de que sea necesario prescribir un tratamiento. Necesitamos crear ecosistemas que permitan identificar desde un inicio si una persona puede llegar a desarrollar un trastorno mental, en base al comportamiento y a los hábitos que manifestando durante el tiempo que ha sido atendido dentro del ecosistema.

Los métodos tradicionales deben ser respetados, pero además deben apoyarse en estos nuevos ecosistemas que, gracias a la tecnología, van a permitir optimizar los recursos existentes.

Y, por supuesto, nosotros no concebimos ningún ecosistema para el tratamiento de patologías sin el apoyo de la inteligencia artificial.

Otra clave fundamental para el tratamiento de los pacientes crónicos post-COVID es la gestión de los tratamientos a través de un protocolo. Es decir que dentro de nuestro ecosistema digital para el tratamiento de los pacientes crónicos creamos un protocolo que gestionará el tratamiento del paciente durante los siguientes 12 meses. De esta forma la persona se adhiere a un tratamiento. A partir de ahí, en el momento en que el paciente es dado de alta en el ecosistema, es el propio sistema el que toma responsabilidad del tratamiento de la persona. Es decir que en el momento en que el paciente crónico es dado de alta en el ecosistema, este último se comunicará de forma permanente con él.

Hemos observado que la comunicación permanente con el paciente crónico es fundamental. Por ejemplo, una de las principales causas por las que el 50% de los pacientes crónicos abandonan sus tratamientos se debe a que olvidan, o no tienen forma de que se les recuerde, tomar sus medicinas a determinadas horas.

Nuestro ecosistema resuelve este asunto porque está en permanente comunicación con el paciente, a través de mensajes de texto o, incluso, a través de una llamada ejecutada por una enfermera o un técnico que le recuerdan al paciente consumir sus medicinas.

Cuando se tienen 40 000 pacientes crónicos, muchas de estas comunicaciones deben darse de forma virtual, es decir, apoyándonos en el uso de la tecnología. Necesitamos reducir el número de visitas físicas y allí la telemedicina puede aportar mucho.

Nosotros apostamos por la creación de un *hub* de telemedicina. Desde este, el especialista, a través de una videoconsulta, podría comunicarse con las clínicas remotas y evitar su traslado físico a esas áreas lejanas y los tiempos de espera por parte de los pacientes. Lógicamente, este modelo debe sostenerse en un ecosistema que gestione todos los procesos relacionados con el tratamiento de esos pacientes crónicos.

El acceso permanente del médico a la historia clínica digital del paciente, desde cualquier dispositivo electrónico, es clave para la gestión de los pacientes en forma remota.

Por último, otra clave fundamental para el tratamiento de los pacientes crónicos post-COVID tiene que ver con la motivación de estas para asumir una mayor responsabilidad sobre su propia salud. En este sentido, estamos buscando empoderar a los pacientes para que ellos mismos, a través de determinadas funciones dentro del ecosistema digital, sean quienes determinen cuáles son las pautas más cómodas a seguir dentro de su tratamiento, eligiendo entre las diversas opciones. Así, es el paciente quien elegirá, en función de su disponibilidad de tiempo o estilo de vida, las indicaciones le permitan seguir con comodidad su tratamiento.

BIOGRAFÍA DE PONENTES



**Dr. Alexander Ariel Padrón González
(Cuba)**

Especialista en inmunología básica y clínica. Experto en investigación preclínica y desarrollo clínico en inmunooncología.



**Dr. Alfredo Aguilar Cartagena
(Perú)**

Director médico del Centro de Excelencia de Oncología de la Clínica Internacional (Perú). Fundador y pastpresidente de la Sociedad Peruana de Cuidados Paliativos. Miembro del Grupo de Estudios Clínicos Oncología del Perú (GecoPerú), de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y de la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Paliativos (ALCP).



**Dr. Alfredo Corell Almuzara
(España)**

Licenciado y doctor en Biología por la Universidad Complutense de Madrid (UCM), con una estancia postdoctoral en la Fundación Anthony Nolan de Londres. Catedrático de Inmunología de la Universidad de Valladolid

(España). Vicepresidente de la asociación sin ánimo de lucro Paradigmia, una plataforma gratuita de formación *online* para estudiantes de Ciencias de la Salud del mundo hispanohablante. Tiene más de 60 publicaciones científicas en revistas de alto impacto, como New England Journal of Immunology, Lancet, Immunology Today y Mucosal Immunology.



Antonio Maldonado Suarez
(España)

Jefe del Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular del Hospital Universitario Quirónsalud Madrid y del Hospital Universitario de Luz, del Grupo Quirónsalud. Pionero en la introducción de la imagen molecular PET en España desde 1994. Profesor de la Universidad Europea.



Dr. Antonio Pajuelo Gallego
(España)

Especialista en anestesiología, reanimación y tratamiento del dolor. Profesor asociado del Departamento de Cirugía de la Universidad de Sevilla (España). Pastpresidente (2014-2018) del capítulo español de la International Neuromodulation Society (INS). Director de la Unidad de Tratamiento del Dolor del Hospital Fátima (Sevilla). Autor de un buen número de publicaciones científicas en el terreno del tratamiento del dolor crónico refractario y de la aplicación, con dichos fines, de la estimulación no invasiva del nervio vago.



Bruce Patterson
(Estados Unidos)

CEO y fundador de IncellDx. Patólogo viral y biólogo molecular. Exdirector y exprofesor de la Escuela de Medicina de la Universidad de Stanford. Ha investigado el VIH y las secuelas inmunológicas de las infecciones virales crónicas.



Dr. Carlos López Anguita
(España)

Entrenador personal y nutricionista deportivo. Fundador y CEO en Circadian Life Balance.



Dra. Carmen Navarro Muros
(España)

Directora del área de Medicina Ambiental de la clínica Blue Healthcare en España. Licenciada en Medicina y Cirugía. Experta en micronutrición y dietoterapia por la Universidad de Almería (España). Máster en Medicina Integrativa y Humanista. Miembro de la Sociedad Española de Salud y Medicina Integrativa (SESMI), de la Asociación Española de Médicos

Integrativos y de la Sociedad Internacional de Enfermedad de Lyme e Infecciones Asociadas (ILADS). Coordinadora del grupo de trabajo Exposoma Biológico de la Sociedad Catalana de Salud Ambiental (España). Miembro del comité editorial de la Revista de Salud y Medicina Integrativa Española.



Dr. Dardo Vargas Eced
(Argentina)

Creador del programa Engrama Neurobiomecánico de Base Funcional, Fisiológica y Mitocondrial del Paciente Long COVID. Kinesiólogo de la Unidad Post-COVID del Hospital San Luis (Barcelona).



Dr. David Asensio
(España)

Psicólogo colegiado. Máster en Neurociencia Cognitiva y Neuropsicología Clínica. Director de Investigación Neurocientífica de CogniFit. Doctorando en la Universidad Nebrija (España), con experiencia en investigación en el Instituto Pluridisciplinar de la Universidad Complutense de Madrid (España) y con experiencia clínica en evaluación y rehabilitación de personas con parálisis cerebral en el Centro Polibea Norte (Madrid) y de personas con daño cerebral adquirido en la Clínica San Vicente (Madrid), y en la elaboración de evaluaciones y entrenamientos cognitivos computarizados *online* en CogniFit.



**Dr. Eduardo Gotuzzo Herencia
(Perú)**

Médico especialista en medicina interna y enfermedades infecciosas y tropicales. Jefe del Departamento de Enfermedades Infecciosas y Tropicales de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Perú). Director del Gorgas International Course desde 1996. Presidente de la International Society for Infectious Diseases (1998-2000) y de la Federación Internacional de Medicina Tropical (2005-2008). Ha recibido diversos reconocimientos internacionales, entre ellos la distinción de Honor al Mérito Extraordinario (2006), otorgada por el Colegio Médico del Perú.



**Dr. Ernesto Hernández Robledo
(Cuba)**

Licenciado en Microbiología. Máster en Bacteriología y Micología Clínica. Investigador y profesor titular de Microbiología y Parasitología en la Universidad Médica de La Habana (Cuba). Especialista en microbiología y parasitología en el Hospital Pediátrico Juan Manuel Márquez (La Habana). Facultativo de microbiología del Hospital Quirónsalud Sagrado Corazón (Sevilla). Consultor en OncoID Biomarkers - Madrid (España).



Dr. Federico Martínez Zúñiga (Estados Unidos)

Doctor en Medicina licenciado en el estado de Florida (EE. UU.), egresado de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Perú), con estudios de postgrado en State University of New York at Stony Brook School of Medicine, Nassau County Medical Center. Graduado del programa de Endocrinología Avanzada de la Academia Americana de Medicina Antienvejecimiento, Regenerativa y Funcional. Educador certificado de The Institute for Functional Medicine (EE. UU.). Investigador del Young Blood Institute (EE. UU.). Director médico de HealthPark Medical Center en la ciudad del Doral, Florida (EE. UU.). Miembro de la Junta de Directores de la Universidad San Ignacio de Loyola (Perú). Presidente de San Ignacio University en Miami (EE. UU.).



PhD. Francesc Xavier Cos Claramunt (España)

Licenciado en Medicina por la Universidad de Barcelona (España). Doctor en Medicina por la Universidad Rovira i Virgili (España). Especialista en medicina familiar y comunitaria. Profesor asociado en el Departamento de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona desde 2009. Miembro de la Oficina de Soporte a la Innovación e Investigación del Institut Català de la Salut (ICS). Presidente del Primary Care Diabetes Europe (PCDE).



Dr. Francisco Mera Cordero
(España)

Experto en el diagnóstico y tratamiento de síndromes postvirales. Licenciado en Medicina y Cirugía General por la Universidad de Zaragoza (España). Máster en Diabetes y Nutrición por la Universidad Francisco de Vitoria (España). Presidente del Centro de Investigación y Difusión del COVID Persistente - CIR Long COVID (España). Director de la Unidad Long COVID en Blue Healthcare (España). Investigador principal del estudio de investigación para evaluar la influencia y efectividad de una intervención psicológica en la sintomatología y el estado psicológico asociado de pacientes con COVID persistente. Vocal de la junta de la Red Española de Investigación en COVID Persistente (REiCOP). Autor del prólogo del libro *Todo está en nuestros horarios*, de Carlos López. Presentador en el canal iberoamericano @AIREyVIDA2021.



Dra. Hellen Agurto Lescano
(Perú)

Médico especialista en Gastroenterología por la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) y magíster en Epidemiología Clínica por la misma casa de estudios. Médico asistente en la Clínica San Borja y en el Instituto de Gastroenterología (Lima, Perú). Directora de la Unidad Médica para el Tratamiento de la Obesidad (UMO).



Dr. Josep Brugada Terradellas
(España)

Especialista en arritmias y muerte súbita. Catedrático de Cardiología de la Universidad de Barcelona (España). Director del Área de Arritmias en el Hospital Clínic de Barcelona. Ha publicado más de 500 artículos en las revistas internacionales más importantes en medicina y cardiología. Entre los galardones que ha recibido figuran el Premio Rey Jaime I de Medicina Clínica, el Premio Fritz Acker de la Sociedad Alemana de Cardiología y el Premio de Investigación del Colegio Americano de Cardiología.



Dr. Juan Torres Macho
(España)

Doctor en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Infanta Leonor-Virgen de la Torre (España). Coordinador del Grupo de Trabajo de Ecografía Clínica de la European Federation of Internal Medicine.



Dr. Luis Aguilar Mendoza
(Perú)

Doctor en Neurociencia por la Universidad Pablo de Olavide (España), con postdoctorado en Neurociencia por la Universidad de Salamanca (España) y en Neurofisiología por la International Union for Pure and Applied Biophysics (Reino Unido) y la Universidad de la República (Uruguay). Profesor e investigador en la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad San Ignacio de Loyola (Perú). Investigador del Consejo Nacional de Ciencia, Tecnología e Innovación Tecnológica (CONCYTEC).



Dra. María Saravia Bartra
(Perú)

Médico cirujano por la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Perú). Doctora en Nutrición y Alimentos por la Universidad San Ignacio de Loyola (Perú) y directora de la carrera de Medicina Humana de esta casa de estudios. Magíster en Docencia Universitaria por la Universidad Andrés Bello (Chile). Exdirectora ejecutiva de la Dirección de Intercambio Prestacional, Organización y Servicios de Salud del Ministerio de Salud del Perú.



PhD. Oleg Vorontsov
(España)

Licenciado con matrícula de honor en Economía Internacional por la Universidad de Kiev (Ucrania) y doctor en Economía Internacional. Consultor senior en inteligencia artificial y CEO de la empresa Dezzai. En los últimos siete años ha dirigido con éxito la startup líder en España que ha desarrollado tecnología y productos propios, tales como un buscador médico, una plataforma de marketing digital dirigida a la industria farmacéutica y una amplia gama de soluciones de inteligencia artificial semántica, aplicables en diferentes industrias.



Dra. Olga Enciso Giraldo
(España)

Médica hiperbárica titulada por la Universidad de Barcelona (España), en contacto con pacientes que tienen patologías degenerativas, isquémicas agudas y crónicas, en busca de mejorar su calidad de vida. Médica hiperbárica en el Hospital Moisès Broggi (Barcelona).



Dr. Patrick Hanaway
(Estados Unidos)

Médico clínico, educador e investigador en medicina funcional. Exmiembro del Comité Ejecutivo de la Junta Estadounidense de Medicina Integrativa. Expresidente de la Junta Estadounidense de Medicina Holística Integrativa y de la Academia Americana de Medicina Integrativa Holística. Ayudó a dirigir el grupo de trabajo de The Institute for Functional Medicine (EE. UU.) sobre el SARS-CoV-2 en 2020 y 2021. Ha centrado la investigación y educación en el Long COVID durante los últimos 18 meses. Actualmente está desarrollando un curso de formación profesional con protocolos y registros de investigación para un enfoque de biología de sistemas en el Long COVID.



Dr. Rodrigo Abad Rodríguez
(España)

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Oviedo (España). Experto universitario en Competencias Docentes y Digitales en Ciencias de la Salud por la Universidad Cardenal Herrera (Valencia, España). Médico de familia en el Centro de Salud Pola de Siero, en Oviedo. Coordinador nacional del Grupo de Tutores de la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (SEMERGEN).



**Dra. Verónica Azcoitia Martín
(España)**

Licenciada en Medicina por la Universidad CEU San Pablo (España) y máster en Nutrición Clínica en Medicina por la misma casa de estudios. Médico de familia luego del examen MIR (Médico Interno Residente) en Madrid (España). Especialista en medicina comunitaria, microbiota y permeabilidad intestinal. Actualmente en formación en el ámbito de la medicina funcional.



**Dra. Verónica Tíscar González
(España)**

Enfermera por la Universidad del País Vasco. Doctora en Ciencias de la Salud con mención internacional por la Universidad de Lleida y la Universidad de Toronto (Canadá). Coordinadora de Investigación e Innovación en la Organización Sanitaria Integral Bilbao Basurto, centro adscrito al Instituto de Investigación Sanitaria Biocruces Bizkaia. Miembro de la Red Española de Investigación en COVID persistente (REiCOP). Presidenta de la Academia de Ciencias de Enfermería de Bizkaia.



Vicente Bayarri Moore **(España)**

Graduado en Finanzas por la Universidad de Houston (EE. UU.), con un MBA por el Instituto de Estudios Superiores de Administración (IESA) de Caracas (Venezuela). Fundador y CEO de Health Tech International Solutions (HTI). Ha dirigido numerosos startups en distintos países del mundo.

GALERÍA FOTOGRAFICA



Giner Ordoñez Cano, Dra. María Saravia Bartra y Dr. Ricardo Losno



Dr. Eduardo Gotuzzo Herencia





Hellen Agurto Lescano



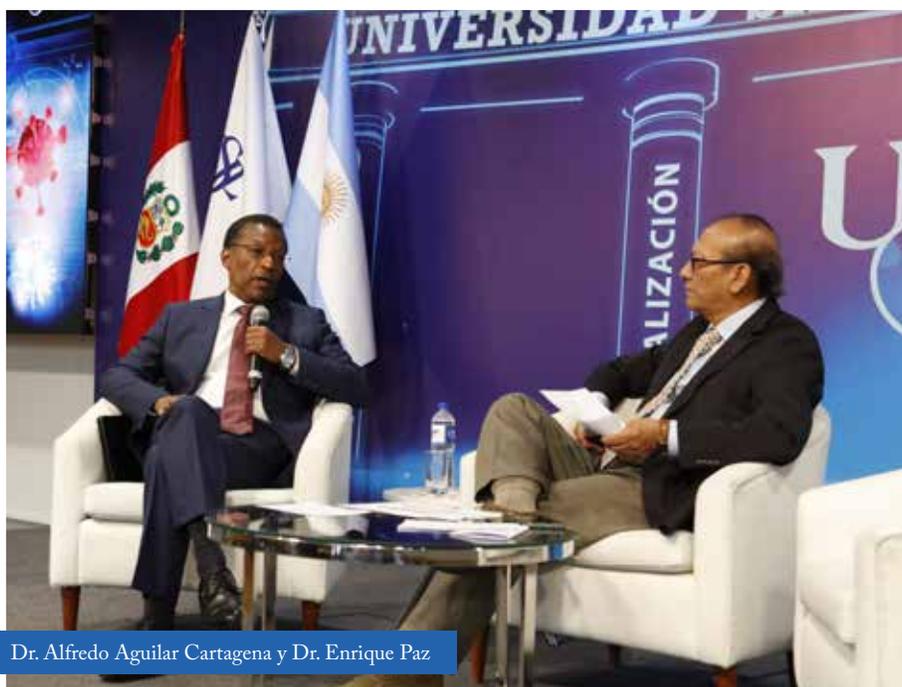
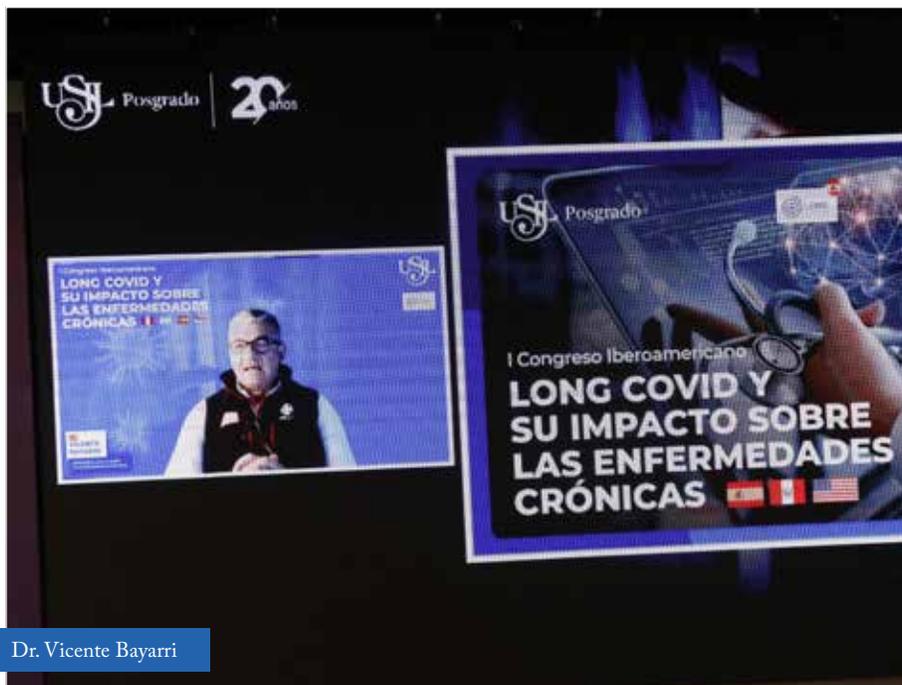
Dra. María Saravia Bartra



Dr. Ricardo Losno, Dra. Ana María Muñoz Jauregui y Mag. Giner Ordóñez Cano



Dr. Ricardo Losno





Dr. Patrick Hanaway



Dr. Rodrigo Abad Rodríguez



Dra. Verónica Azcoitia Martín



Dr. Federico Martínez



Dr. Eduardo Gotuzzo Herencia y Dr. Ricardo Losno



Técnicas de relajamiento



Exhibición de Marinera



Mag. Giner Ordóñez Cano, Dra. María Saravia Bartra y Dr. Ricardo Losno con el equipo de apoyo.

