

COVID prolongado. Una análisis de la fisiopatología y el tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica

Dr. Roberto O. H Jacobino DM. rjacobino@gmail.com

Centro de Medicina Hiperbárica Buenos Aires. 2021

Una cantidad muy significativa de pacientes que padecieron la infección aguda con el nuevo coronavirus (SARS-COV2) presentan una serie de signos y síntomas después del episodio agudo o del alta epidemiológica, cuadro clínico denominado COVID prolongado o long COVID. En general, se trata de la extensión de trastornos iniciados durante la etapa aguda, o la aparición posterior de nuevos procesos. Además del aparato respiratorio, múltiples órganos y sistemas pueden ser comprometidos, situación que refleja el cuadro inflamatorio sistémico que el virus provoca en el organismo.

No existe un criterio uniforme en relación a la duración de las etapas de esta enfermedad. Una de las clasificaciones más aceptadas corresponde a la guía NICE, que describe 3 fases ¹:

- COVID-19 agudo hasta 4 semanas a partir del inicio de la enfermedad.
- COVID-19 postagudo o prolongado (o long COVID-19), cuando los síntomas y signos se desarrollan más allá de la 4° semana de iniciado el cuadro agudo.

A su vez se subdivide en:

- COVID-19 subagudo o COVID-19 en curso (ongoing symptomatic COVID-19), cuando el cuadro clínico se desarrolla entre las 4 y 12 semanas posteriores al inicio de la fase aguda.
- Post COVID-19 o COVID-19 crónico, el cuadro clínico se desarrolla luego de las 12 semanas de iniciada la fase aguda.

El estudio “Characterizing long COVID in an international cohort: 7 month of symptoms and their impact” publicado en julio de 2021 en The Lancet, evaluó a 3762 personas de 56 países por hasta 7 meses, partir del evento agudo ². Solo el 6.8% de los casos refirió estar libre de síntomas luego del día 28 de iniciada la enfermedad, es decir que el 93.2% de los casos tenía síntomas luego del evento agudo. El 95.8% de los casos continuaba con algún síntoma luego de la semana 35. Los diferentes síntomas fueron agrupados en múltiples categorías de órganos y sistemas, describiendo la presencia de hasta 203 síntomas. Los hallazgos más comunes se enumeran en el siguiente cuadro.

Sistema u órgano	Cuadro clínico
Sistémico	Fatiga Fiebre , sofocos o calores súbitos, escalofríos, hipotermia.
Neuropsiquiátrico	Trastornos cognitivos (confusión, trastornos de memoria, niebla mental), cefalea, insomnio, trastornos del olfato o gusto
Cardiovascular	Taquicardia o bradicardia, palpitaciones, dolor precordial
Respiratorio	Disnea, tos
Gastrointestinal	Dolor abdominal, constipación, diarrea
Musculoesquelético	Dolor osteoarticular
Dermatológico	Caída de pelo, rash o nuevas alergias
HEENT (cabeza, ojos, oídos, nariz, garganta)	Trastornos de audición, tinnitus o acúfenos, trastornos oculares, dolor faríngeo.

Fisiopatología

Una vez ingresado al organismo, el virus SARS-COV2 comienza su replicación a partir de su unión con el receptor de Angiotensina 2 o ACE2, que es una enzima de membrana ampliamente distribuida (pulmón, endotelio vascular, sistema nervioso central, nariz, cavidad bucal). A nivel pulmonar este receptor se encuentra en los neumocitos tipo 2, células encargadas de la síntesis del surfactante alveolar, una sustancia compuesta por lípidos y proteínas, cuya función es reducir la tensión superficial de los alvéolos pulmonares y por lo tanto evitar el colapso alveolar en la espiración.

Iniciada la replicación y liberación del virus a nivel pulmonar, ocurre una respuesta inmune inicial para eliminar la infección. En los casos que evolucionan desfavorablemente, se produce una vigorosa invasión de células inmunes, sobreproducción de citoquinas inflamatorias y proinflamatorias (la llamada tormenta de citoquinas), un estado procoagulante local y sistémico que puede inducir eventos trombóticos, y fallo multiorgánico.

Los principales factores fisiopatológicos de la infección son:

- Hipoxemia profunda e hipoxia tisular secundaria debido a neumonía, frecuentemente bilateral, o al llamado SDRA (síndrome de distress

respiratorio agudo). Este último clínicamente caracterizado por opacidades pulmonares bilaterales y la falta de mejora de la hipoxemia con la administración de altas concentraciones de oxígeno, incluso mediante ventilación mecánica.

- Respuesta inmune exagerada y estado inflamatorio persistente.
- Estado de hipercoagulabilidad

Los factores asociados a efectos a largo plazo del COVID19 son:

- Trastornos inmunitarios e injuria inflamatoria.
- Síndrome post cuidados intensivos o síndrome post UCI, que se define como la aparición o empeoramiento de anormalidades en las esferas física, cognitiva o psiquiátrica posterior a una enfermedad crítica. La fisiopatología de este síndrome es multifactorial, considerándose entre otros factores la isquemia e injuria microvascular, inmovilización y las alteraciones metabólicas ocurridas durante la fase crítica.
- Cambios patofisiológicos virus específicos.

Alteraciones respiratorias del COVID19 post agudo

Los principales trastornos descritos en la fase post aguda son:

- Dificultad en weaning o de la suspensión de la ventilación mecánica.
- Disnea persistente
- Tos
- Tromboembolismo pulmonar
- Hipertensión pulmonar

El síntoma más común después de la enfermedad aguda es la disnea, que varía entre el 42 y el 60% a los 60-100 días de seguimiento. La distancia media recorrida en la prueba de caminata de 6 minutos es inferior a los valores de referencia normales. Además en muchos casos se requiere oxígeno suplementario debido a hipoxemia persistente, o el uso durante el sueño de dispositivos de presión continua en la vía aérea, u otro método. Los estudios muestran predominantemente una reducción de la capacidad de difusión, que se relaciona directamente con la severidad del evento agudo, y en menor medida compromiso de tipo restrictivo.

En el post-acute COVID-19 Chinese study se reportó que aproximadamente el 50% de 349 pacientes a los que se les realizó tomografía computada de alta resolución de tórax (HRCT o high-resolution computed tomography), presentaba al menos una anormalidad, a los 6 meses después de la enfermedad aguda ³. El patrón de vidrio esmerilado, resultó el más frecuente. Los cambios fibróticos en la tomografía computarizada de tórax, que consisten principalmente en reticulaciones o bronquiectasias por tracción, fueron observados 3 meses después del alta

hospitalaria en aproximadamente 25 y 65% de los supervivientes de casos leves-moderados y casos graves, respectivamente.

Tratamiento

Corticosteroides. El tratamiento puede ser beneficioso en pacientes con enfermedad pulmonar inflamatoria post-COVID, como se sugiere a partir de una observación preliminar de mejoría radiológica y sintomática en una pequeña cohorte de 19 pacientes tratados a las 6 semanas del alta hospitalaria. El uso de esteroides durante el COVID-19 agudo no se asoció con alteración de la difusión y anomalías radiográficas en el seguimiento a 6 meses.

Antifibróticos. El desarrollo de fibrosis pulmonar implica una reducción de la capacidad funcional pulmonar e insuficiencia respiratoria, cuyo tratamiento en casos extremos es el trasplante pulmonar. Una alternativa para evitar la progresión de la fibrosis es el uso de medicación antifibrótica, como pirfenidona y nintedanib, que demostraron reducir la velocidad de declinación de la función pulmonar en aproximadamente un 50% en la fibrosis pulmonar idiopática. El uso de terapias para prevenir la fibrosis pulmonar después de COVID-19 puede ser eficaz, no habiéndose establecido la estrategia exacta de tratamiento

Oxigenoterapia hiperbárica (HBO)

Diferentes estudios muestran efectos positivos del tratamiento con oxigenoterapia hiperbárica de pacientes con COVID-19. La primera publicación, originada en China, reportó resultados dramáticos en cinco pacientes críticamente enfermos tratados con OHB ⁴. Una segunda serie de casos publicada por Thibodeaux, et al. mostró que los pacientes que recibieron oxígeno hiperbárico cuando la intubación parecía inminente fueron capaces de evitar la ventilación mecánica ⁵. Gorenstein y colegas publicaron un estudio de 20 pacientes tratados con oxígeno hiperbárico en comparación con casos controles (pacientes que no reciben el tratamiento específico) concluyendo que el tratamiento OHB es seguro ⁶. El curso típico de oxigenoterapia hiperbárica en estas series fue de cinco tratamientos a una presión de 2.0 ATA.

Mecanismo de acción de la oxigenoterapia hiperbárica (OHB) en el tratamiento de COVID-19 ⁷

- Incremento del oxígeno sanguíneo y tisular, a partir del aumento de la presión parcial de oxígeno inspirado.
- Efecto antiinflamatorio específico sobre citoquinas inflamatorias y proinflamatorias.
- Efecto anticoagulante. Se ha demostrado una reducción del nivel plasmático de dímero D

En el Assaf-Harofeh Medical Center de Israel se inició un estudio prospectivo, randomizado, doble ciego sobre pacientes con deterioro cognitivo post Covid-19 pasados 3 meses de la infección aguda. En este estudio se compara un grupo tratado con 40 sesiones de oxigenoterapia hiperbárica a 2.0 ATA, con un grupo control, que no recibe este tratamiento, evaluando nivel cognitivo (memoria, atención y procesamiento de información por NEURO TRAX), calidad de vida y de sueño, olfato y gusto, test de caminata de 6 minutos, evaluación cardíaca funcional, ecocardiograma, prueba funcional respiratoria, sistema inmune por análisis de sangre, incluyendo nivel de citoquinas, proteína C reactiva, anticuerpos Covid.19⁸.

Referencias

1. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>
2. H.E. Davis et al., Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact, EClinicalMedicine (2021),
<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S2589-5370%2821%2900299-6>
3. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Chaolin Huang, Lixue Huang, Yeming Wang, Lili Ren, Xioying Gu, et al.
:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
<https://www.thelancet.com/action/showPdf?pii=S0140-6736%2820%2932656-8>
4. Chen RY, Tang YC, Zhong XL, et al. Effects of hyperbaric oxygen therapy in treatment of severe patients with COVID-19 pneumonia. AJ SMMU. 2020.
<https://kns8.cnki.net/KCMS/detail/3 1.1001.R.20200429.1212.002.html>. In Chinese.
5. Thibodeaux K, Speyrer M, Raza A, Yaakov R, Serena TE. Hyperbaric oxygen therapy in preventing mechanical ventilation in COVID-19 patients: a retrospective case series. J Wound Care. 2020;29 (supplement).
6. Gorenstein SA, Castellano ML, Slone ES, et al. Hyperbaric oxygen therapy for COVID-19 patients with respiratory distress: treated cases versus propensity-matched controls. Undersea Hyperb. Med. 2020 47(3): 405-413
7. HYPERBARIC OXYGEN AND COVID-19 REVIEW ARTICLE Physiologic and biochemical rationale for treating COVID-19 patients with hyperbaric oxygen UHM 2021, VOL. 48 NO. 1
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04647656>