

## ARTÍCULO ESPECIAL

1. Docente Extraordinario Experto, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. Académico Honorario, Academia Peruana de Cirugía. Editor, Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. ORCID 0000-0002-3168-6717. Scopus Author ID: 34971781600

Financiamiento: El autor no recibió financiamiento específico para esta revisión

Conflicto de interés: El autor declara que no existe conflicto de interés.

Inteligencia artificial: El autor no utilizó tecnología relacionada a inteligencia artificial

Recibido: 1 marzo 2024

Aceptado: 11 marzo 2024

Publicación en línea: 30 march 2024

Correspondencia:

José Pacheco-Romero

✉ [jpachecoperu@yahoo.com](mailto:jpachecoperu@yahoo.com)

Citar como: Pacheco-Romero J. El enigma del coronavirus – Nuevos conocimientos sobre el COVID prolongado – Vacunas. Rev peru ginecol obstet. 2024;70(1). DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v70i2613>

# El enigma del coronavirus –Nuevos conocimientos sobre el COVID prolongado – Vacunas

## The coronavirus conundrum – New knowledge on Long COVID – Vaccines

José Pacheco-Romero<sup>1</sup>, MD, PhD, MSc, FACOG

DOI: <https://doi.org/10.31403/rpgo.v70i2613>

### RESUMEN

Al finalizar el año 2023, parecía que el SARS-CoV-2 estaba siendo controlado, aunque su variante JN.1 infectaba con mayor facilidad, con hospitalizaciones de adultos mayores y de los no vacunados, pero pocas muertes. Ahora van apareciendo algunas luces sobre el COVID prolongado, el cómo las secuelas afectan los órganos vitales y porqué persisten en un importante número de personas. Desafortunadamente, el cerebro es uno de los órganos más afectados. Por ello, la necesidad de las vacunas. Consideramos importante la presente actualización al empezar el 2024, haciendo un reconocimiento a la labor de Eric Topol como un comunicador científico que proporciona variada información sobre lo que viene ocurriendo con el SARS-CoV-2 y COVID-19. Sobre lo aprendido, aparte de prepararnos para futuras pandemias, consideramos importante evitar la soledad, buscar apoyo emocional, practicar la virtualidad y la telemedicina, seamos creativos, lavémonos las manos, usemos mascarilla que nos protejan de agentes patógenos aéreos y apoyemos las vacunas. **Palabras clave.** Infecciones por coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, Vacunas, Gestante, Feto, Recién nacido

### ABSTRACT

By the end of 2023, it appeared that SARS-CoV-2 was being controlled, although its JN.1 variant was infecting more easily, with hospitalizations of older adults and the unvaccinated, but few deaths. Now some light is emerging on Long COVID, how the sequelae affect vital organs and why they persist in a significant number of people. Unfortunately, the brain is one of the most affected organs. Hence, the need for vaccines. We consider this update important as we begin 2024, recognizing the work of Eric Topol as a science communicator who provides a variety of information on what is happening with SARS-CoV-2 and COVID-19. Regarding what we have learned, apart from preparing ourselves for future pandemics, we consider it important to avoid loneliness, seek emotional support, practice virtuality and telemedicine, be creative, wash our hands, use masks to protect us from airborne pathogens and support vaccines.

**Key words:** Coronavirus infections, SARS-CoV-2, COVID-19, SARS-CoV-2 vaccines, Long COVID, Pregnancy, Fetus, Newborn

### INTRODUCCIÓN

En octubre de 2023, HV.1, variante descendiente de EG.5.1 y XBB, estuvo vinculada a las nuevas infecciones por COVID. Luego, aumentó la variante hipermutada BA.2.86, conocida como Pirola en el Perú, que llevaba más de 40 nuevas mutaciones (34 solo en la proteína de la espiga) de su ancestro BA.2, con la adición de la mutación L455S, y que fue conocida como JN.1. La JN.1 se extendió por muchos países europeos, EE. UU., Israel, Países Bajos, Canadá, Singapur, juntamente con las JN.2 y JN.3, variantes de BA.2.86<sup>(1)</sup>. La JN.1 incrementó las hospitalizaciones principalmente en personas mayores de 70 años, siendo responsable de la cuarta parte de los nuevos casos de coronavirus en los E.E. U.U.<sup>(2)</sup>. Esta variante produjo infecciones de manera casi equivalente a la segunda mayor ola de infecciones en los E.E. U.U., pero luego disminuyó, aunque siguió con importante presencia en las aguas residuales<sup>(3)</sup>.



## COVID PERINATAL

Un importante estudio ha cuantificado los cambios relacionados con la pandemia de COVID-19 en la intervención obstétrica y los resultados perinatales en los E.E. U.U. 2015-2021. La población de estudio incluyó 26'604,392 nacidos vivos y 155,214 nacidos muertos. El período prepandémico se caracterizó por aumentos temporales en las tasas de parto prematuro e inducción del parto prematuro o parto por cesárea y reducciones temporales en la macrosomía, parto postérmino y mortalidad perinatal. El inicio de la pandemia se asoció con una disminución transitoria de las intervenciones obstétricas (especialmente la inducción del parto prematuro o el parto por cesárea) y un aumento transitorio de la mortalidad perinatal, sobre todo en las subpoblaciones de riesgo. La mayoría de los cambios se invirtieron en los meses posteriores al inicio de la pandemia<sup>(4)</sup>.

Estudios previos sugieren que la exposición prenatal a COVID-19 puede activar una cascada inflamatoria en las vías respiratorias del recién nacido. En un estudio se examinó la relación entre la vacunación de madres que se contagiaron con COVID-19 durante la gestación y el distrés respiratorio (DR) neonatal, utilizando una cohorte longitudinal de parejas madre-hijo. Doscientas veintiuna madres con SARS-CoV-2 confirmado durante la gestación y 277 fetos expuestos ingresaron al estudio. Se observó tasas inusualmente altas de DR en lactantes no infectados por SARS-CoV-2 (17%). El odds ratio de DR fue de 3,06 en neonatos a término nacidos de madres no vacunadas frente a los nacidos de mujeres vacunadas antes de la infección. El análisis proteómico revela una fuerte respuesta inflamatoria asociada a la disregulación ciliar y una mayor producción de IgE entre los neonatos no infectados por SARS-CoV-2 con DR. La vacunación materna contra COVID-19 reduce la frecuencia de la DR neonatal<sup>(5)</sup>.

## COVID PROLONGADO

Science ha publicado un importante estudio multinacional y prospectivo de personas con Covid prolongado y controles, realizado para evaluar sistemáticamente a los 6 y 12 meses casi 6,600 proteínas en 268 muestras de sangre y ver cuáles estaban asociadas con el Covid prolongado. Se halló niveles más bajos de antitrombina

III, niveles más altos de trombospondina-1 y factor von Willebrand, factores que se conoce están asociados a la formación de coágulos sanguíneos. Los datos predictores de Covid prolongado fueron la activación del sistema de complemento, que ocasiona que los factores C terminales (inferiores) (C5b, C6, C7, C8, C9) se unan al endotelio del vaso sanguíneo, ayuden a propagar la lesión tisular y promuevan tanto la inflamación como la microcoagulación. Luego se ocasiona una auto amplificación de la activación local del complemento y del daño endotelial, impulsándose más y persistentemente la activación del complemento y la lesión tisular. El hallazgo de agregados de monocitos y plaquetas en los participantes de Covid prolongado concuerda con este descubrimiento. Además de la activación del sistema del complemento, se observó otra activación con anticuerpos específicos contra el citomegalovirus (CMV) y el virus de Epstein-Barr (VEB); la primera se correlacionó con la gravedad de los síntomas. El nuevo informe ofrece la esperanza de que los marcadores del complemento en la sangre puedan ser utilizados como biomarcadores para confirmar el diagnóstico, objetivar la bondad del tratamiento y ayudar a desarrollar tratamientos eficaces. Además, hay fármacos inhibidores del complemento, como pegcetacoplan, iptacopan y verircopan, que se utilizan para enfermedades inmunitarias raras y que podrían ser tenidos en cuenta para probar en el Covid prolongado<sup>(6)</sup>.

Los síntomas cognitivos tras la enfermedad por Covid-19 son bien conocidos. No está claro si existen déficits cognitivos objetivamente medibles ni cuánto tiempo persisten. En un estudio realizado en Inglaterra se invitó a 800,000 adultos a completar una evaluación en línea de la función cognitiva. Los participantes con síntomas persistentes resueltos después de Covid-19 tenían una función cognitiva objetivamente similar a la de los participantes con síntomas de menor duración, aunque el Covid-19 de corta duración seguía asociado con pequeños déficits cognitivos después de la recuperación. La persistencia a largo plazo de los déficits cognitivos y sus posibles implicaciones clínicas continúan siendo inciertas<sup>(7)</sup>.

Un estudio nacional británico de Covid prolongado, al año evaluó a 351 pacientes que requirieron hospitalización y a más de 2,900 controles sanos emparejados. Los déficits cognitivos fue-



ron marcados y equivalentes al impacto de 20 años de envejecimiento. Además, los biomarcadores de lesión cerebral indicaban que el proceso de daño tisular era persistente, y la pérdida de materia gris aumenta la preocupación sobre la magnitud del problema. Una forma diferente de evaluar las lesiones cerebrales por SARS-CoV-2 ha sido el uso de células madre pluripotenciales inducidas humanas en cultivo y la verificación de los hallazgos en muestras de autopsias de pacientes. Resultó que las neuronas dopaminérgicas eran el blanco selectivo de la infección por SARS-CoV-2 y esto inducía al envejecimiento acelerado, lo que también fue observado en autopsias, y los efectos se atenuaban con 3 fármacos: metformina, imatinib y riluzol. Los autores postularon que existe la necesidad de monitorear de cerca a los pacientes con COVID-19 por un mayor riesgo de desarrollar síntomas relacionados con la enfermedad de Parkinson, a la luz del marcado aumento de la enfermedad de Parkinson décadas después de la pandemia de gripe de 1918<sup>(8)</sup>.

En otro estudio proveniente de Inglaterra, casi 113,000 participantes, con o sin infecciones por Covid, completaron una evaluación cognitiva y de la memoria y otra después de 12 semanas, con o sin resolución de los síntomas. La evaluación cognitiva de 8 dominios mostró que el impacto de Covid se observaba principalmente en la memoria, la función ejecutiva y el razonamiento. El impacto cognitivo adverso fue peor con el virus original (ancestral) y la variante alfa, en comparación con las variantes delta y ómicron posteriores, y hubo cierto efecto protector de la vacunación<sup>(7)</sup>. En Noruega, más de 134,000 participantes en un estudio nacional con pruebas Covid completaron un cuestionario de memoria de 13 preguntas antes de la prueba Covid y posteriormente en varios momentos hasta completar 3 años. Aproximadamente la mitad de los casi 112,000 participantes con pruebas Covid dieron positivo o negativo. Antes de tener Covid, sus puntuaciones basales eran las mismas, pero se produjo un descenso significativo en los participantes en cada punto temporal evaluado en los que dieron positivo a Covid durante el seguimiento prolongado<sup>(9)</sup>.

Un estudio sistemático de personas con Covid prolongado y controles, utilizando resonancia magnética, proteína S100β específica del cerebro, ARN-seq de glóbulos blancos, respuesta de

células endoteliales en cultivo, proporcionó nuevos conocimientos sobre la alteración de la barrera hematoencefálica (BHE) en individuos con Covid prolongado y síntomas de niebla cerebral. Más allá de la BHE, los hallazgos notables fueron la desregulación del sistema de coagulación y los efectos proinflamatorios de las células endoteliales<sup>(10)</sup>.

Se ha estudiado en 347 mujeres de América Latina si el estado menopáusico influye en el riesgo de tener COVID prolongado. Las mujeres con COVID prolongado tuvieron un estilo de vida deficiente, síntomas menopáusicos graves, hipertensión, insomnio, depresión, ansiedad, enfermedades/afecciones crónicas, riesgo de hospitalización, trastornos del sueño y baja calidad de vida relacionada con la menopausia, en comparación con las mujeres sin la enfermedad. La ansiedad fue el único factor que se asoció significativamente con el COVID prolongado, mientras que otras covariables resultaron factores confusores<sup>(11)</sup>.

## TRATAMIENTOS

Muchos tratamientos han sido utilizados para COVID con distintos grados de éxito para los pacientes, como la dexametasona, la hidroxycloquina, el remdesivir o una combinación de lopinavir y ritonavir, en base a su eficacia contra otros patógenos con estructura o mecanismo de acción similares al del SARS-CoV-2. Durante la primera oleada de COVID-19, la hidroxycloquina se utilizó de forma no autorizada a pesar de la ausencia de pruebas que documentaran sus beneficios clínicos. Un metanálisis de ensayos aleatorizados mostró que el uso de hidroxycloquina se asoció con aumento del 11% en la tasa de mortalidad<sup>(12)</sup>.

En Hong Kong se ha publicado un ensayo aleatorizado sobre una intervención en el microbioma intestinal en 463 participantes con Covid prolongado con un preparado 'simbiótico' de prebióticos y probióticos combinados que contiene 20.000 millones de unidades formadoras de colonias de tres cepas bacterianas, *B adolescentis*, *Bifidobacterium bifidum* y *Bifidobacterium longum*, con tres compuestos prebióticos, galactooligosacáridos, xilooligosacáridos y dextrina resistente. Este preparado proporcionó a los 6 meses mejoría de la mayoría de los síntomas importantes del Covid prolongado, pero sin mejo-



rar la calidad de vida. La probable modulación a la baja de la respuesta inmunitaria por el microbioma intestinal debe ser comprobada<sup>(13)</sup>.

## NUEVAS VACUNAS

Una actualización del Centro de Control de Enfermedades Infecciosas de los Países Bajos aportó pruebas sólidas de la eficacia del refuerzo monovalente XBB.1.5. La prevención de los ingresos hospitalarios en la UCI para los grupos de edad de 60 años o más fue bastante alta. Esta buena noticia se correlaciona con múltiples estudios de laboratorio que proporcionaron datos imprevistos para la reactividad cruzada de la respuesta inmune entre XBB.1.5 y las variantes circulantes actuales como JN.1<sup>(14)</sup>.

Dado la anterior y a la duda de la población, la Academia Nacional de Medicina del Perú publicó un pronunciamiento señalando que, en el 2021 predominó la variante lambda y, en 2022 y 2023, lo hizo la variante ómicron de alta contagiosidad. En el hemisferio Norte la baja letalidad de ómicron ha ido en aumento desde los sublinajes BA.2/BA.4, BA.5, hasta el sublinaje XBB.1.5. La OMS indica que el sublinaje XBB.1.5 de ómicron podría producir incremento de casos a nivel global y por tanto sugiere la necesidad de buscar nuevas vacunas con efectividad para las nuevas variantes. La vacuna bivalente actualmente en el Perú tiene actividad para el SARS-COV-2 original. La segunda fracción de la bivalente es para la ómicron BA.4-5 y puede tener acción sobre los sublinajes conocidos de esta cepa viral, pero probablemente mínima o nula sobre los nuevos sublinajes. Es fundamental que la población confíe que las vacunas son seguras<sup>(15)</sup>.

No hay un reconocimiento adecuado del riesgo de Covid prolongado o de la protección que ofrece la vacunación. Si pensamos que hasta 2 millones de estadounidenses se infectan en un día, incluso si solo el 1% llega a padecer Covid crónico, que puede ser profundamente debilitante, eso representa 20,000 nuevos Covid prolongados eventuales añadidos a los millones ya afectados. La oleada reciente lleva semanas y se calcula que entre el 4% y el 5% de los estadounidenses se habrán infectado<sup>(3)</sup>.

Un metaanálisis reciente de 24 estudios sobre si las vacunas Covid protegen del Covid prolongado aporta pruebas alentadoras de que el riesgo

se reduce en un 70% (al menos 30% a 50%)<sup>(16)</sup>. Esta cifra solo es superada por la de no tener Covid que, por supuesto, proporciona una protección del 100% frente al Covid prolongado<sup>(17)</sup>.

Se está ensayando nuevas vacunas prometedoras para la inmunidad de las mucosas de las vías respiratorias superiores y así ayudar a bloquear las infecciones del virus SARS-CoV-2 y su propagación. Una de ellas es un aerosol nasal que fue probado durante la oleada ómicron en China. Estas vacunas amplifican notablemente los anticuerpos neutralizantes y la respuesta de las células T, y se esperaría que ayudaran a prevenir el COVID grave<sup>(18)</sup>.

## LOS GRANDES ERRORES

El éxito macroeconómico de Perú y su moderado índice de seguridad sanitaria se combinaron paradójicamente con uno de los niveles más elevados de mortalidad por COVID-19 en el mundo y con una desigualdad significativa en los resultados sanitarios de la pandemia. La paradoja estuvo relacionada con la concentración del riesgo y la vulnerabilidad en los hogares urbanos de ingresos bajos, las diferencias en las condiciones sociales y la incapacidad de abordar los déficits en los sistemas de atención primaria y la protección social de los hogares vulnerables. Las respuestas a la pandemia deben articularse con estas realidades, invertir en las condiciones sociales y los sistemas sanitarios locales, conectar a la población con los servicios públicos y la protección social, y regenerar la confianza pública<sup>(19)</sup>.

## QUÉ HEMOS APRENDIDO

Hace 4 años, en el mes de marzo empezó la pandemia de COVID-19 que produjo gran letalidad, incluyendo a familiares y amigos, y cantidad de hospitalizaciones. Ahora, empezamos a aprender sobre la complejidad del Covid prolongado, que incluye fatiga, dolor articular o muscular, dolor torácico, mareos, cambios en el gusto, olfato y, lo más complejo, desregulación inmunológica y dificultad para pensar o concentrarse, la 'niebla cerebral'. Por otro lado, han quedado algunas nuevas costumbres, como el aprendizaje virtual, la desinfección de locales de dispendio de comidas, entre otros. Un artículo reciente se refiere a 6 lecciones aprendidas con esta pandemia: 1) La soledad es perjudicial para la salud; por ello la



necesidad de contar con la familia, amigos y nuevas amistades. 2) Hablamos con mayor fluidez sobre nuestro bienestar emocional y buscamos apoyo; los psicólogos y psiquiatras tienen más tarea. 3) La telemedicina funciona y se quedó. En una encuesta realizada por la Asociación Médica Americana en 2023 se halló que más de 74% de los médicos hacía uso de la telemedicina con sus pacientes; es otra forma del acercamiento médico-paciente. 4) Las mascarillas son efectivas para reducir la propagación de agentes patógenos en el aire. 5) Ahora tenemos más aficiones que implican creatividad, compromiso sensorial, autoexpresión, relajación y estimulación cognitiva. 6) Practicamos una mejor higiene, como el lavado de manos frecuente<sup>(20)</sup>. Seguiremos atentos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Topol E. The Virus Takes a Detour in its Evolutionary Arc. Ground Truths. Yahoo. October 25, 2023.
2. Smith-Schoenwalder C. What to Know About the Latest COVID. |9 Variant. HV.1. U.S.News. Nov. 9, 2023.
3. Topol E. STOP: State-of-the-Pandemic. GroundTruths. Yahoo. January 6, 2024.
4. Simon S, Sid J, Lisonkova S, Razaz N, Muraca GM, Boutin A, Bedaiwy M, Brandt JS, Ananth CV, Joseph KS. Obstetric Intervention and Perinatal Outcomes During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Obstet Gynecol.* October 12, 2023;10.1097/AOG.0000000000005412. DOI: 10.1097/AOG.0000000000005412
5. Man OM, Azamor T, Cambou MC, Fuller TL, Kerin T, Paiola SG, Cranston JS, Mok T, Rao R, Chen W, Jung JU, Martinez VF, Foo SS, Nielsen-Saines K. Respiratory distress in SARS-CoV-2 exposed uninfected neonates followed in the COVID Outcomes in Mother-Infant Pairs (COMP) Study. *Nat Commun.* 2024 Jan 24;15(1):399. doi: 10.1038/s41467-023-44549-5
6. Topol E. Lighting up Long Covid. GroundTruths, Yahoo. January 19, 2023.
7. Hampshire A, Azor A, Atchison C, Trender W, Hellyer PJ, Giunchiglia V, Husain M, Cooke GS, Cooper E, Lound A, Donnelly CA, Chadeau-Hyam M, Ward H, Elliott P. Cognition and Memory after Covid-19 in a Large Community Sample. *N Engl J Med.* 2024 Feb 29;390(9):806-18. doi: 10.1056/NEJMoa2311330
8. Michael B, Wood G, Sargent B, Ahmad Z-UI-A. Post-COVID cognitive deficits at one year are global and associated with elevated brain injury markers and grey matter volume reduction: national prospective study. *Nature portfolio.* Posted 05 Jan, 2024. Doi: 10.21203/rs.3.rs-3818580/v1
9. Ellingjord-Dale M, Brunvoll SH, Søråas A. Prospective Memory assessment before and after Covid-19. *NEJM.* 2024;390:863-5. DOI: 10.1056/NEJMc2311200
10. Greene C, Connolly R, Brennan D, Laffan A, O'Keeffe E, Zaporozhan L, et al. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. *Nat Neurosci.* 2024;27:421-32. Doi: 10.1038/s41593-024-01576-9
11. Pérez-López FR, Blümel JE, Vallejo MS, Rodríguez I, Tserotas K, Salinas C, et al. Anxiety but not menopausal status influences the risk of long-COVID-19 syndrome in women living in Latin America. *Maturitas.* 2023 Nov 2;180:107873. doi: 10.1016/j.maturitas.2023.107873
12. Pradelle A, Mainbourg S, Provencher S, Massy E, Grenet G, Lega JC. Deaths induced by compassionate use of hydroxychloroquine during the first COVID-19 wave: an estimate. *Biomed Pharmacother.* 2024 Feb;171:116055. doi: 10.1016/j.biopha.2023.116055
13. Lau RI, Su Q, Lau ISF, Ching JYL, Wong MCS, Lau LHS, et al. A symbiotic preparation (SIM01) for post-acute COVID-19 syndrome in Hong Kong (RECOVERY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2024 Mar;24(3):256-65. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00685-0
14. van Werkhoven CH, Valk A-W, Smagge B, de Melker HE, Knol MJ, Hahné SJM, van den Hof S, de Gier B. Early COVID-19 vaccine effectiveness of XBB.1.5 vaccine against hospitalization and ICU admission, the Netherlands, 9 October - 5 December 2023. *medRxiv* 2023.12.12.23299855. doi: 10.1101/2023.12.12.23299855
15. Academia Nacional de Medicina. Sobre la Extensión de vida Útil de las Vacunas contra la COVID-29. Lima 12 de enero de 2024. <https://www.anmperu.org.pe/>
16. Català M, Mercadé-Besora N, Kolde R, Trinh NTH, Roel E, Burn E, et al. The effectiveness of COVID-19 vaccines to prevent long COVID symptoms: staggered cohort study of data from the UK, Spain, and Estonia. *Lancet Respir Med.* 2024 Mar;12(3):225-36. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00414-9
17. Topol E. A Covid Update. GroundTruths. Yahoo. December 16, 2023.
18. Mi H, Chen Q, Lin H, He T, Zhang R, Ren S, et al. Short-term effectiveness of single-dose intranasal spray COVID-19 vaccines against symptomatic SARS-CoV-2 Omicron infection in healthcare workers: a prospective study. *eClin Med.* January 2024;67:102374. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.102374
19. Villar E, Francke P, Loewenson R. Learning from Perú: Why a macroeconomic star failed tragically and unequally on Covid-19 outcomes, SSM - Health Systems, 2023. doi: 10.1016/j.ssmhs.2023.100007
20. Capetta A, Grumman Bender R. Masks work, telehealth is here to stay - and other health lessons we've learned since the pandemic started 4 years ago. Yahoo. March 1, 2024.