

Complejos inmunes circulantes y patrón embólico pulmonar subsegmentario periférico en pacientes con post-COVID 19, COVID19 prolongado o post vacuna.

Resumen editorial. Daniel Corsiglia. 2024.

Al comienzo de la pandemia observamos una elevada incidencia de neumonías severas y trombo-embolismo arterial y venoso en pulmón, sistema nervioso central y otros sistemas, mediados por la agresión directa del virus (SARS-CoV-2). El daño endotelial y/o la alteración en el balance de las señales pro y anti-coagulantes con macro y micro- trombosis vascular, propios de este gran proceso inflamatorio se acompañaba de activación plaquetaria, estasis circulatoria y disfunción endotelial, condicionantes, entre otros, de la elevada morbi-mortalidad en esta etapa de la pandemia. Con el paso del tiempo y en estudios más recientes se fue observando que algunos pacientes experimentaban signos y síntomas persistentes, incluso después de la resolución de la infección aguda. El National Institute for Health and Care Excellence (NICE,) ha acuñado el término «COVID prolongado o long COVID en inglés», para designar a la signo-sintomatología que persisten más allá de las 4 semanas de la infección aguda. La bibliografía los denominó también «síndrome post-COVID19», «COVID19 de larga duración», «secuelas post-COVID19» y es probable que podamos incluir también en este grupo a las «secuelas post-vacuna». La fatiga muscular fácil y/o la disnea leve pueden persistir incluso después del 1º año, síntomas similares a los observados en el síndrome de astenia crónica.

En consonancia con algunos estudios, nuestra hipótesis es que estos cuadros podrían ser mediados por complejos inmunes circulantes (CIC) que podrían contribuir al desarrollo de las manifestaciones clínicas, secundaria a vasculitis sistémica, evidenciada y expresadas en el centellograma de ventilación/perfusión (CVQ) como lesiones embólicas subsegmentarias y periféricas y no segmentarias o subsegmentarias centrales y/o mediales como las observadas en el tromboembolismo pulmonar (TEP) secundario a coágulos provenientes de procesos en donde se observa la triada de Virchow (lesión endotelial directa o indirecta, estasis e hipercoagulabilidad) como la trombosis venosa profunda, la trombosis pelviana, los trombos o masas cardíacas, etc.

Según la bibliografía las secuelas y las manifestaciones clínicas del COVID 19 pueden deberse al daño orgánico post fase aguda (secuelas posttrombóticas cardiopulmonares, neuropsiquiátricas u otras), a la hospitalización e inmovilización prolongada con afectación neuromuscular, la fatigabilidad excesiva, alteraciones cognitivas y/o psiquiátricas, a la toxicidad farmacológica u otros efectos secundarios del tratamiento, a la descompensación de enfermedades crónicas previas (cardiovasculares, respiratorias, metabólicas, neuro-psiquiátricas, etc.) e incluso a los procesos autoinmunes inducidos por el virus, que son facilitados por diferentes factores como la predisposición genética, infecciones concomitantes y/o otras causas de desregulación del sistema inmune.

En cambio, en el post-COVID19 los hallazgos más frecuentes, que interfieren con las actividades de la vida diaria, son la astenia y el cansancio fácil (80%-60) y la fatiga o disnea (60%-30%) por lo cual más de la mitad de estos pacientes no se pueden reintegrar a sus tareas laborales en los primeros meses. Posiblemente los mecanismos patogénicos y los aspectos clínicos podrían ser similares a otras enfermedades autoinmunes y es probable que el virus gatille el proceso autoinmune como hacen otros virus (Parvovirus, Epstein Barr virus, Citomegalovirus, Herpes virus y otros) con la consiguiente formación de autoanticuerpos, como se ha visto en el síndrome de astenia crónica.

Es probable que en la mayoría de estos pacientes los estudios de función pulmonar, la exploración radiológica convencional, la tomografía de tórax, la angio-resonancia, las evaluaciones cardiovasculares (examen físico, electrocardiograma, pruebas de perfusión miocárdica con cámara gamma y/o el ecocardiograma) sean normales.

En el lote estudiado, nuestros pacientes presentaban un CVQ anormal permitiendo sospechar que este estudio podría ser un marcador o un indicador de lo que sucede en otros lugares del organismo (vasculitis sistémica por inmunocomplejos) pero que no pueden ser objetivados por los estudios complementario, salvo cuando existen signos o síntomas neurológicos o neuro-psiquiátricos) que se pueden evidenciar en la resonancia de cerebro.

Estas imágenes debieran ser interpretadas como un proceso embólico pulmonar mediada o gatillado por un proceso inflamatorio y no por un proceso trombo-embólico pulmonar clásico. El TEP puede estar mediado por diferentes tipos de émbolos (no necesariamente coágulos) como material graso (fracturas de huesos largos, liposucción, etc.), material infeccioso (osteomielitis, endocarditis, enfermedad inflamatoria pélvica, etc.), líquido amniótico, gas, etc. que requieren tratamientos específicos y no necesariamente

anticoagulación, salvo, que se asocien otros factores etiológicas (primarios) o factores patogénicos, que se desarrollan como consecuencia de la interacción de los primeros. En definitiva el patrón pulmonar (CVQ) de los pacientes estudiados por disnea inexplicable y estudios clínicos cardiopulmonares o hematológicos negativos, con astenia y/o cansancio fácil y antecedentes de COVID y/o vacunación previa, fue muy diferente del hallado en aquellos procesos definidos por los criterios de Wells (método de predicción clínica para TEP y/o TVP) ya que la localización subsegmentaria y fundamentalmente periférica contrasta notoriamente con la presentación segmentaria o subsegmentaria medial o central del TEP leve, moderado o grave generado por coágulos sanguíneos. Estos hallazgos, asociados a una angio-TC pulmonar normal, niveles normales de dímero D y la ausencia de factores de riesgo y/o triada de Virchow permite sugerir que el material embólico se relacione con un proceso inflamatorio acompañado de disfunción endotelial y probablemente de un aumento del nivel de anticuerpos humorales, fracción del complemento y/o complejos inmunes circulantes (CIC).

Esta hipótesis se ve fortalecida por el reciente trabajo de Carlo Cervia & col. del Departamento de Inmunología del Hospital Universitario de Zurich, publicado recientemente en la revista Science (Enero 2024 Vol. 383).¹ Este trabajo denominado “Desregulación persistente del complemento con signos de trombo-inflamación en pacientes con Covid prolongado activo” expresa que algunas personas pueden presentar síntomas persistentes y debilitantes durante muchos meses después de una infección inicial por coronavirus (SARS-CoV-2).

Si bien no se conocen bien los factores que inciden en el COVID prolongado, al comparar la sangre de pacientes con infección confirmada con pacientes control, los primeros presentaban cambios en las proteínas del suero que indicaban activación de la cascada del complemento. Estos hallazgos proporcionan el recurso de biomarcadores potenciales para el diagnóstico y posiblemente para direccionar el tratamiento ya que los factores que contribuyen al COVID prolongado incluyen: autoinmunidad, daño tisular, **reservorios virales e inflamación persistente**. Estos pacientes mostraban una mayor activación del

¹ Carlo Cervia-Hasler & col. Department of Immunology, University Hospital Zurich (USZ), Zurich, Switzerland. Desregulación persistente del complemento con signos de tromboinflamación en pacientes con Covid prolongado activo. Science. Vol. 383, Edición 6680. 19 de enero de 2024

sistema del complemento tanto en la etapa aguda como en el seguimiento aunque estos niveles se normalizaron, en aquellos que se recuperaron en los primeros 6 meses.

El sistema del complemento, al activarse, da como resultado un incremento del complejo terminal del complemento (CoTeCo o TCC en inglés), formado por los componentes del complemento C5b-9 que se integra a las membranas celulares induciendo su activación y lisis celular; en consecuencia, los pacientes con COVID prolongado, mostraron marcadores elevados de lesión tisular en sangre y una firma trombo-inflamatoria. Los bajos niveles de antitrombina III se asociaron a una mayor escisión de la trombina, un impulsor de la formación del CoTeCo; además tenían marcadores de activación plaquetaria y agregados de monocitos-plaquetas elevados, particularmente en los casos en que el cuadro persistió durante 12 meses o más. Estos pacientes también mostraron signos de activación de anticuerpos y a un incremento de los anticuerpos inmunoglobulina G (IgG) anti-citomegalovirus y anti Epstein-Barr virus, elevación de complejos antígeno-anticuerpo y autoanticuerpos, así como una desregulación del sistema de coagulación.

Si bien la unión del virus SARS-CoV-2 con la ACE-2 en fase aguda llevaría a una respuesta inflamatoria sistémica local, daño endotelial y a una alteración en el balance de señales pro y anticoagulantes, con el resultado de macro y micro trombosis vascular, es posible teorizar que las formas de la enfermedad ocurridas luego de la fase aguda (síndrome post o long COVID) pudieran estar mediadas por la formación e incrementos de inmunocomplejos que podrían explicar el embolismo sistémico de pequeños vasos y vasa vasorum expresados en el C V/Q como indicador y/o marcador de la enfermedad. De esta manera podríamos teorizar que el tratamiento de los pacientes con long COVID, de curso evolutivo lento e insidioso, debiera estar apuntando a disminuir la respuesta inflamatoria, la replicación y carga viral y la respuesta inmunológica, usando, eventualmente corticoides, antiinflamatorios no esteroideos inhalatorios y antivirales, como los antiproteasa que evitan que el virus haga copias de sí mismo (paxlovid: nirmatrevil / ritonavir) o la ivermectina (como tratamiento compasivo) ya que inhibe la replicación del SARS-CoV-2 en cultivos celulares, in vitro, a través de la activación de los canales de cloro, aumento de la permeabilidad de membrana, hiperpolarización y apoptosis. Además, al inhibir la interacción entre la proteína viral y la importina puede inhibir la replicación del virus, por lo cual la posiciona como un potencial fármaco antiviral, reduciendo entonces la

carga viral. Esta probable que esta acción antiviral de la ivermectina, combinada con un perfil de seguridad favorable (usando dosis aceptadas por los estudios científicos) permita que se la considere como una posible opción de tratamiento para COVID-19 ²

De cualquier manera el manejo óptimo y sistematizado de estos pacientes no está claro y se necesitan ensayos clínicos que examinen los resultados a mediano y/o largo plazo, evitando el llamado “medical gaslighting” que implica negar la enfermedad o culpar a factores psicológicos por tener síntomas inexplicados, algo muy similar a lo ocurrido, hace años, con el síndrome de fatiga crónica (herpes virus, Epstein-Barr y Citomegalovirus).

²Samaddar A, Grover M, Nag VL. Pathophysiology and potential therapeutic candidates for COVID-19: a poorly understood arena. *Front Pharmacol.* 2020; 11: 585888.