

Dificultad respiratoria y COVID-19: Un llamado a la investigación

Lisa Hentsch^a Sara Cocetta^b Gilles Allali^{c,d} Isabelle Santana^e Rowena Eason^f
Emily Adam^g Jean-Paul Janssens^h

^aDivisión de Medicina Paliativa, Hospitales de la Universidad de Ginebra, Ginebra, Suiza; ^binvestigador independiente, Udine, Italia;

^cDivisión de Neurología, Hospitales de la Universidad de Ginebra y Facultad de Medicina, Universidad de Ginebra, Ginebra, Suiza;

^dDepartamento de Neurología, División de Envejecimiento Cognitivo y Motor, Albert Einstein College of Medicine, Yeshiva University, Bronx, NY, Estados Unidos; ^eUniversidad Federal de Bahía, Bahía, Brasil; ^fPhyllis Tuckwell Hospice Care, Surrey, Reino Unido; ^gInvestigador independiente, Londres, Reino Unido; ^hDivisión de Enfermedades Pulmonares, Hospital de la Universidad de Ginebra, Ginebra, Suiza

Palabras clave

COVID-19 · SARS-CoV-2 · Dificultad respiratoria · Disnea ·
Neuroinvasión

Resumen

La dificultad respiratoria, también conocida como disnea, es un síntoma frecuente que causa debilidad. Varios reportes han destacado la ausencia de disnea en un subgrupo de pacientes que padecen COVID-19, en la llamada hipoxemia «silenciosa» o «feliz». Los reportes también han mencionado la falta de una relación clara entre la gravedad clínica de la enfermedad y los niveles de disnea referidos por los pacientes. Se ha demostrado en gran medida que entre las complicaciones cerebrales del COVID-19 hay alta preva-

lencia de encefalopatía aguda, que podría afectar el procesamiento de las señales aferentes o bien la modulación descendente de las señales de disnea. En esta revisión pretendemos destacar los mecanismos implicados en la disnea y resumir la fisiopatología del COVID-19 y sus efectos en la interacción cerebro-pulmón. Posteriormente, presentamos hipótesis sobre la alteración de la percepción de la disnea en pacientes con COVID-19 y sugerimos formas de investigar más a fondo este fenómeno.

© 2021 S. Karger AG, Basilea

Introducción

La dificultad respiratoria, también conocida como disnea, es un síntoma común y desagradable. Se ha definido como una experiencia subjetiva de malestar respiratorio, caracterizada por sensaciones cualitativamente diversas que varían en intensidad [1]. Muchas afecciones distintas, como las enfermedades pulmonares, la insuficiencia cardíaca crónica y algunos padecimientos neurodegenerativos, provocan sensaciones subjetivas similares. Por tanto, se ha planteado la hipótesis de que puede haber una vía común en el sistema nervioso central involucrada en la percepción de la disnea, cualquiera que sea la causa subyacente [1].

A finales de 2019, se registró por primera vez en Wuhan (China) una nueva infección respiratoria, la enfermedad por coronavirus 19 (coronavirus disease 2019, COVID-19), causada por un nuevo coronavirus, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2). Aunque la prevalencia de la enfermedad grave era alta, la ocurrencia de disnea en pacientes con COVID-19 era relativamente baja en comparación con otros coronavirus, como el del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV) o el del síndrome respiratorio de Oriente Medio (middle east Respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) [2]. Los niveles de disnea parecen variar significativamente entre pacientes con COVID-19, oscilando entre

18.6% y 59% [3, 4]. En una revisión sistemática y un metaanálisis, Rodríguez-Morales encontró una prevalencia global de disnea de 45.6% (Intervalo de confianza (IC) 95%: 10.9–80.4%) [5]. Más recientemente, Li et al. realizaron una revisión sistemática que incluía datos de 1994 pacientes. El porcentaje global de pacientes que experimentaron disnea fue 21.9% [6]. La variación en la prevalencia de la disnea en un mismo estudio y entre distintos estudios puede explicarse en parte por diferencias en la forma de investigarla y documentarla. Dicha variación también puede estar relacionada con el entorno. En un estudio prospectivo sobre la evolución clínica de pacientes hospitalizados con COVID-19, Huang et al. encontraron una prevalencia de disnea de hasta 92% entre los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos, contra 37% en pacientes en unidades de cuidados no-intensivos [7]. Muchos estudios incluidos en las revisiones sistemáticas son retrospectivos y reportan los síntomas al ingreso, extraídos retrospectivamente de la historia clínica de los pacientes [8, 9]. No está claro cómo, cuándo y quién evaluó la disnea, lo que se discutirá más adelante.

Aun cuando la dificultad respiratoria se asocia significativamente con una mayor mortalidad en adultos con COVID-19 (Odds Ratios (OR) = 4.34, IC95%: 2.68–7.05, $p < 0.001$, $I^2 = 69.2\%$, $p < 0.001$, modelo de efectos aleatorios) [10], no siempre se correlaciona con la gravedad de la enfermedad. De hecho, Guan et al. hallaron un nivel de disnea tan bajo como 18.6% en un análisis retrospectivo de datos de 1099 pacientes, a pesar de que 86% de ellos mostraron resultados anormales en la TAC y una baja relación $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ [3]. Otros estudios de casos han demostrado que la llamada «hipoxemia silenciosa» se observa incluso en pacientes con PaCO_2 elevada que, combinada con una PaO_2 baja, debería inducir disnea. De hecho, como se comentará más adelante, los centros respiratorios son extremadamente sensibles a los incrementos de CO_2 , que aumentan rápidamente la ventilación por minuto y, en general, provocan malestar respiratorio [11]. Esto se ha observado en pacientes con y sin comorbilidades [11].

El motivo por el que determinados pacientes presentan una hipoxemia «silenciosa» o «feliz» aún no está claro. Ciertos grupos de pacientes, sobre todo ancianos y pacientes con diabetes, pueden tener un mayor riesgo por razones que se discutirán más adelante. Hasta la fecha, no se han asociado claramente las características de los pacientes o las comorbilidades con una alteración de la percepción de la disnea. Li et al. han sugerido que el potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2 puede ser responsable de la variación en la percepción de la disnea debido a su efecto sobre el tronco cerebral y el centro cardiorrespiratorio medular de los pacientes infectados [12]. Otros han sugerido que la falta de percepción de la disnea se debe a efectos en las estructuras corticales, más que en las subcorticales [13]. La disminución de la percepción de la disnea también podría deberse a la alteración de las estructuras periféricas, como una percepción alterada del esfuerzo muscular, una reducción en la distensibilidad torácica o alteraciones en la entrada de los mecanorreceptores del tracto respiratorio y la pared torácica [14]. También se ha planteado la hipótesis de que, al afectar directamente al nervio vagal, el SARS-CoV-2 impide el funcionamiento de los receptores mecánicos y químicos de dicho

nervio, que generalmente son responsables de la exacerbación de la disnea [15, 16].

En este artículo resumimos la evidencia disponible sobre los mecanismos implicados en la modulación de la disnea en pacientes con COVID-19. A continuación, ofrecemos hipótesis sobre las posibles causas de una menor percepción de «falta de aire» en estos pacientes, y sugerimos otras áreas de investigación para mejorar el conocimiento no sólo del COVID-19, sino de los mecanismos que subyacen a la dificultad respiratoria de manera general.

Mecanismos para la percepción de la disnea

Al contrario que en síntomas como el dolor, los mecanismos fisiopatológicos de la disnea son poco conocidos [17]. Implican la activación de receptores en la pared torácica, el parénquima pulmonar y las vías respiratorias, así como la estimulación del centro respiratorio en el tronco cerebral por parte de quimiorreceptores periféricos y centrales [1].

La disnea, al igual que el dolor, es un síntoma que se experimenta de forma subjetiva, lo que dificulta la medición de su gravedad. Tanto el dolor como la disnea son procesados en parte por el sistema límbico [18]. Estos síntomas alertan al cuerpo de condiciones amenazantes y de una posible pérdida de la homeostasis, lo que motiva al sujeto a buscar ayuda y a adoptar comportamientos adaptativos [19]. Sin embargo, los individuos suelen experimentar dolor en sus primeros años de vida y, por tanto, son capaces de reconocerlo y describirlo, mientras que la disnea es un síntoma menos frecuente, y la falta de exposición previa podría dificultar su reconocimiento [19].

La experiencia de disnea implica dimensiones sensoriales y afectivas [17]. La gravedad (intensidad sensorial) y el malestar (intensidad afectiva) de la disnea se procesan en diferentes áreas del cerebro [17]. La gravedad de la disnea afecta al sistema talámico lateral y al córtex sensorial primario [20]. El malestar de la disnea implica la activación del sistema límbico, la ínsula anterior derecha y la amígdala [20].

En el pulmón y el tracto respiratorio inferior, las fibras C no mielinizadas y las fibras A δ mielinizadas de diámetro pequeño transmiten señales mecánicas y químicas al núcleo del tracto solitario en el tronco cerebral a través de los nervios vagales aferentes. Estas fibras se activan sólo cuando son excitadas por un estímulo nocivo, por lo que se consideran nociceptivas [21]. Tras converger en el núcleo del tracto solitario, estas fibras se transmiten al cerebro, más concretamente a la corteza somatosensorial y a otras regiones cerebrales que participan en la interpretación de dichas señales, generando la percepción de «falta de aire» [21].

Los niveles de dióxido de carbono se controlan esencialmente a nivel central mediante quimiorreceptores medulares, pero también intervienen quimiorreceptores periféricos. Por otro lado, los niveles de oxígeno en la sangre son controlados periféricamente por quimiorreceptores situados en los cuerpos aórticos y carotídeos. Estas señales periféricas son transmitidas por el nervio glosofaríngeo y el nervio vagal al núcleo del tracto solitario, desde donde se envían a estructuras cerebrales superiores [21].

Tales estímulos parecen percibirse e interpretarse de forma diferente en función de las experiencias pasadas, las emociones y las creencias de la persona, independientemente de su estado respiratorio objetivo [22–24]. De hecho, la percepción de la disnea puede variar significativamente entre individuos [25, 26].

El comportamiento individual de una persona depende de su respuesta afectiva al síntoma y, en algunos casos, esto puede inducir una infrapercepción de la disnea, con la consiguiente incapacidad para reconocer la gravedad de su enfermedad [27]. Un mayor número de reportes de disnea a menudo se corresponde con niveles más altos de ansiedad, además de resultar en ingresos hospitalarios más frecuentes [25, 26].

Las dimensiones sensoriales y afectivas de la «falta de aire» siguen vías neuronales diferentes. La información sobre los aspectos afectivos de la disnea sigue la vía límbica, viajando desde las aferencias vagales en los pulmones y las vías respiratorias hasta el tronco cerebral y la médula, proyectándose después a la amígdala y a las áreas dorsales mediales del tálamo, y terminando en la ínsula y la corteza cingulada. La hipercapnia es un fuerte estímulo para la activación de la vía límbica, aumentando la dimensión afectiva de la disnea [28].

Las dimensiones afectivas de la disnea podrían tener una gran influencia en las valoraciones subjetivas de la sensación de falta de aire, lo que llevaría a una percepción excesiva del síntoma [29]. Las emociones negativas tienen un impacto importante en la percepción de falta de aire, mientras que las emociones positivas reducen la intensidad de la percepción de dificultad para respirar [30].

Las consecuencias conductuales de la dificultad respiratoria repercuten en las actividades diarias del individuo, afectando su bienestar psicológico y su vida social [31]. Evitar el ejercicio para reducir la «falta de aire» inicia un círculo vicioso que puede conducir a un deterioro del desempeño general y a que la persona dependa del cuidado de terceros, así como al aislamiento social, una menor autoestima, y ansiedad. Los episodios súbitos de falta de aire pueden percibirse como una experiencia cercana a la muerte, causando síntomas de estrés postraumático [31]. Las limitaciones sociales, como una menor actividad, el miedo a infectarse, la pérdida del empleo, las dificultades económicas y la carga de los cuidadores podrían convertirse en problemas importantes en pacientes que padecen disnea post-COVID.

Elementos que contribuyen a la percepción de falta de aire

Hay pruebas de que los ancianos tienden a manifestar niveles más bajos de disnea [27]. Además de provocar cambios fisiológicos en los órganos sensoriales, como los relacionados con el oído y el olfato, el envejecimiento afecta también las estructuras periféricas. Por ejemplo, los cambios en los receptores periféricos de los cuerpos carotídeos se han comparado con una denervación fisiológica que aparece con la edad [32]. Se ha demostrado que la percepción periférica de la hipercapnia, la respuesta a la hipoxia y la percepción de las cargas restrictivas o elásticas añadidas se reducen en sujetos ancianos sanos [27, 33, 34].

Los factores psicológicos también influyen en la percepción y la notificación de la disnea entre los ancianos. Por ejemplo, se ha descrito el denominado «efecto positivo» como la tendencia de las personas mayores a desviar la atención de una situación negativa y centrarse en la información positiva para conservar el sentido de bienestar [27]. El miedo a la hospitalización y la soledad también pueden contribuir a ello, así como los bajos niveles de apoyo social [27].

La diabetes es una comorbilidad frecuente en pacientes afectados por COVID-19 [35–37], y se relaciona con un mayor riesgo de enfermedad grave, ingreso en cuidados intensivos y mortalidad [38]. En la mayor gravedad de la infección entre pacientes diabéticos inciden varios factores, como el deterioro de la respuesta inmunitaria, una menor eliminación del virus, una predisposición a la hiperinflamación, una mayor liberación de citocinas y la presencia de enfermedades cardiovasculares concomitantes [39, 40].

Además de afectar la función cardiovascular y renal, la diabetes provoca daños en el tejido pulmonar, aunque el motivo no se comprende del todo [41]. Los mecanismos involucrados en la disfunción pulmonar incluyen la glicosilación de las proteínas del tejido pulmonar secundaria a la hiperglucemia, estrés oxidativo, cambios en el tejido conectivo, deterioro del surfactante y daños en los capilares de los alveolos y otros vasos pulmonares [41]. Estos mecanismos afectan la función de los pulmones y la capacidad de difusión pulmonar. El engrosamiento de la lámina basal pulmonar, observado en autopsias de pacientes diabéticos, probablemente contribuya a reducir la difusión pulmonar, mientras que el daño vascular provoca disfunción endotelial [42]. La reducción la limpieza mucociliar aumenta también la vulnerabilidad a las infecciones [41]. Asimismo, la función pulmonar de los pacientes diabéticos se ve afectada como consecuencia de la neuropatía autonómica, que puede provocar un deterioro de la respuesta a la hipoxemia [41]. Esto puede dar lugar a un retraso en la percepción de disnea.

Es probable que la infección por SARS-CoV-2 exacerbe los mecanismos de inflamación y daño vascular establecidos en la diabetes, contribuyendo a aumentar la frecuencia y gravedad de resultados adversos observados en pacientes diabéticos.

Fisiopatología del COVID-19

Los hallazgos radiológicos en tomografía computarizada (TC) de pacientes con COVID-19 incluyen neumonía y opacidades con aspecto de vidrio esmerilado, como resultado de una inflamación sistémica y localizada [43]. Los pacientes de edad avanzada presentan un cuadro clínico más grave debido, en parte, a la mayor prevalencia de comorbilidades como hipertensión, diabetes y enfermedades cardio-cerebrovasculares [5]. Se han reportado tasas de mortalidad de 8.3% en mayores de 50 años y de 18.8% en mayores de 80 años [44]. Las enfermedades cardio-cerebrovasculares y la diabetes, en particular, son importantes predictores de resultados adversos [45].

Hay tres posibles mecanismos principales por los que el SARS-CoV-2 podría modular la dificultad respiratoria: inflamación en

los alveolos y el tejido pulmonar, trombosis y microcoágulos asociados, y neuroinvasión.

Inflamación en los alveolos y el tejido pulmonar

La inflamación de los alveolos y el tejido pulmonar es responsable del deterioro en la capacidad de difusión de gases y de la derivación intrapulmonar, lo que provoca hipoxemia con normo- o hipocapnia [46].

Los resultados de la autopsia en pacientes con COVID-19 confirmado han identificado daño alveolar difuso con congestión capilar grave, edema y hemorragia alveolar [47]. Asimismo, se ha observado necrosis de los neumocitos, formación de membranas hialinas y trombos de plaquetas y fibrina [48]. La inflamación y el edema causados por el SARS-CoV-2 aumentan la distancia entre los alveolos y los capilares [47]. Esto puede contribuir al deterioro del intercambio gaseoso, por lo que el dióxido de carbono sigue difundándose debido a su mayor coeficiente de difusión, pero la difusión de oxígeno se reduce [49, 50]. Además, como consecuencia del edema pulmonar y la consiguiente reducción del espacio aéreo alveolar, se produce una derivación intrapulmonar debido a la persistencia de la perfusión arterial en el tejido pulmonar no aireado [46]. La hipoxemia, detectada por los quimiorreceptores periféricos de los cuerpos aórticos, aumenta el estímulo de la ventilación, induciendo hipocapnia [49]. Los pacientes afectados por COVID-19 leve a moderado presentan un aumento adecuado del estímulo ventilatorio en respuesta a la hipoxemia, y mantienen niveles normales a bajos de dióxido de carbono [3, 7, 51].

Trombosis y microcoágulos

La trombosis y los microcoágulos son responsables de un aumento en el desequilibrio ventilación/perfusión y del espacio muerto fisiológico (VD), es decir, zonas normalmente ventiladas pero mal perfundidas. La redistribución de la perfusión hacia el lecho vascular no afectado reduce la relación entre el aire que llega a los alveolos por minuto y el gasto cardiaco (VA/Q), y provoca hipoxemia. Si el impacto sobre el lecho vascular es importante y la relación entre el espacio muerto y el volumen corriente es elevada (VD/VT), esto puede por sí mismo limitar la eliminación de CO₂ y causar hipercapnia.

Hay evidencia de que la infección por SARS-CoV-2 causa la activación de la cascada de coagulación y el subsiguiente daño endotelial, lo que resulta en un estado protrombótico [47, 52, 53]. Esto se ha observado ampliamente en pacientes con COVID-19 [47, 54, 55], y la activación de la coagulación y la disfunción endotelial se reconocen como predictores de un mal pronóstico y de la muerte [54, 56, 57]. Se han observado respuestas protrombóticas similares en otros coronavirus, como el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 1 (SARS-CoV-1) y el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) [57, 58]. Estas respuestas pueden ser un intento de prevenir la hemorragia alveolar difusa, pero empeoran la insuficiencia respiratoria debido a la extensa formación y depósito de fibrina [57, 58]. La presencia de múltiples trombos en los vasos pulmonares puede afectar la perfusión, aumentando el espacio muerto funcional en los alveolos [50].

Neuroinvasión

Al igual que otros coronavirus, el SARS-CoV-2 tiene potencial neuroinvasivo, y se le ha identificado en el tejido cerebral en estudios post mortem [59–63]. Se ha propuesto que el SARS-CoV-2 llega al cerebro luego de entrar por el epitelio nasal, y después por la vía nerviosa periférica a través de los nervios craneales [15, 64, 65].

En un segundo mecanismo, probablemente simultáneo, el virus entra al cerebro desde el torrente sanguíneo o el sistema linfático gracias al receptor celular de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) situado en los vasos del interior de la mucosa en las vías respiratorias [12, 66], y luego pasa al sistema nervioso central a través de la barrera hematoencefálica [66].

La entrada a través del nervio craneal I (olfatorio) está respaldada por la evidencia de una invasión neural similar en otros coronavirus, y por el reporte de síntomas olfatorios al inicio de la evolución de la enfermedad en pacientes infectados por el SARS-CoV-2 [64]. Muchos pacientes con COVID-19 han reportado anosmia y disgeusia [67], que también pueden ser resultado de la invasión de los nervios craneales VII (facial), IX (glossofaríngeo) y X (vago). Por otra parte, estos tres nervios llevan información al núcleo del tracto solitario en la médula del tronco cerebral. El núcleo del tracto solitario se halla en la proximidad de los centros respiratorios del tronco encefálico. El deterioro de estas vías nerviosas debido a la infección por SARS-Cov-2 puede alterar la función de los centros respiratorios en la médula y provocar disnea neurogénica [12, 64].

Entre las complicaciones neurológicas del COVID-19, son comunes el delirio y la alteración de la conciencia [68–71]. Se estima que hasta un tercio de los pacientes con COVID-19 desarrollarán delirio, con un riesgo mayor en la población en cuidados intensivos y con una mayor mortalidad, especialmente en ancianos [69–74]. La etiología del delirio en el contexto del COVID-19 es multifactorial debido a la gravedad de la enfermedad, los cambios metabólicos (hipoxemia, deshidratación, fiebre), el uso de medicamentos sedantes, el aislamiento social y el entorno hospitalario con personal que lleva equipo de protección personal. La neuroinvasión debe considerarse un factor relevante [70, 75]. Además, se ha descrito un tipo inusual de encefalopatía aguda en pacientes con COVID-19 [76–78]. La presentación clínica de esta encefalopatía es heterogénea, variando desde el subdelirio hasta el coma, y puede incluso preceder a la aparición de síntomas respiratorios [77]. Aún no se ha determinado el mecanismo fisiopatológico de esta encefalopatía, y aunque se han descrito algunos casos de encefalitis verdadera en el contexto del COVID-19 [79], no se ha demostrado la presencia del virus por RT-PCR en esta encefalopatía, y el recuento normal de glóbulos blancos en el líquido cefalorraquídeo sugiere un mecanismo independiente de la presencia directa del virus [76]. Las características biológicas que indican una alteración de la barrera hematoencefálica, además de los signos neurológicos que favorecen una endotelitis intracerebral, pueden sugerir un mecanismo inflamatorio para esta encefalopatía aguda [78]. Sin embargo, por el momento esto sigue siendo una hipótesis.

Hipótesis sobre la alteración neurológica de la percepción de disnea en pacientes con COVID-19

La percepción de «falta de aire» en todos los estados patológicos, incluido el COVID-19, es multifactorial. Sin embargo, los mecanismos sensoriales y neuronales precisos que intervienen en la percepción de falta de aire, y la respuesta de un individuo a esa falta de aire todavía no están claros [1, 16, 17].

Como se demostró anteriormente, parece haber un fuerte componente cognitivo en la percepción de la falta de aire en cualquier estado patológico, y es probable que esto tenga un papel importante en la percepción de disnea en el COVID-19, especialmente en pacientes con encefalopatía aguda.

Es probable que el impacto del componente cognitivo en la percepción de dificultad respiratoria varíe en los distintos subgrupos de pacientes. Los pacientes con COVID-19 presentan una gran variedad de fenotipos respiratorios, como una menor saturación de oxígeno, taquipnea y una amplia gama de patologías intrapulmonares, que no parecen estar estrechamente correlacionadas con la presencia o ausencia de disnea [80–82]. De hecho, como se observa en la práctica clínica, subgrupos de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica grave pueden presentar un nivel muy leve de disnea a pesar de una baja muy grave en la saturación durante el esfuerzo, incluso con hipoxemia en reposo. Esto también se observa en pacientes con derivación anatómica de derecha a izquierda (p. ej., en el síndrome de Eisenmenger). Además, el espectro clínico de síntomas neurológicos en pacientes con COVID-19 es amplio, y va desde la ausencia de síntomas cognitivos hasta el coma.

Proponemos que la percepción de «falta de aire» en pacientes con COVID-19 puede estar alterada por el daño en el procesamiento neural de la percepción de disnea en el cerebro, que puede ser en sí mismo similar a la modulación cortical de la percepción del dolor. Dado que los aspectos sensoriales y afectivos de la disnea son mediados por la corteza sensorial límbica e insular, respectivamente, se deduce que el procesamiento neural de la disnea implica la comunicación cruzada entre ambas áreas. Proponemos que el SARS-CoV-2 podría modificar el procesamiento cortical y la modulación de la percepción de la disnea a través de tres mecanismos diferentes:

- 1 El SARS-CoV-2 podría interrumpir las vías de señalización sensorial aferente, impidiendo a las estructuras corticales responsables de procesar los aspectos sensoriales de la disnea recibir las entradas aferentes del tronco cerebral. También es posible que el daño directo del virus a los receptores mecánicos o irritantes del tracto respiratorio o de la pared torácica impida que las señales aferentes lleguen al tronco del encéfalo y se transmitan a las estructuras cerebrales superiores.
- 2 El SARS-CoV-2 podría interferir con la capacidad de las estructuras corticales para reconocer o procesar las señales sensoriales aferentes de disnea procedentes del tronco cerebral. Esto podría deberse directamente al efecto del SARS-CoV-2 sobre las fibras nerviosas o indirectamente, a través de una encefalopatía aguda inflamatoria o de complicaciones cere-

brovasculares, como un accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico [76, 83].

- 3 Las estructuras corticales implicadas en la percepción de «falta de aire» podrían tener un efecto potenciador en dicha percepción, como ocurre con el dolor, que podría verse interrumpido por el SARS-CoV-2. Se ha demostrado que la inhalación experimental de CO₂ al 35% induce ataques de pánico relacionados con la disnea en pacientes con daños bilaterales en la amígdala, con niveles autorreportados de pánico y miedo significativamente mayores que en el grupo de control neurológicamente intacto. Esto podría sugerir que el CO₂ activa directamente estructuras cerebrales extralímbicas, que luego son reguladas a la baja por la amígdala.

La importancia absoluta o relativa de cualquiera de estos tres mecanismos propuestos aún no está clara, y cualquier combinación de los tres mecanismos podría estar en juego. Además, el alcance variable del daño pulmonar y cerebral también puede contribuir a la alteración de la percepción de la disnea, como se discute en la hipótesis antes mencionada [84].

Sin embargo, también está claro que muchos pacientes con COVID-19 desarrollan dificultad respiratoria, y que la prevalencia de disnea parece ser mayor en los pacientes con enfermedad pulmonar más grave, y con peor pronóstico [80, 81, 85].

Nuestra hipótesis es que los efectos neuroinvasivos directos del SARS-CoV-2 podrían mitigar o reducir la percepción de falta de aire, por uno o varios de los tres mecanismos propuestos anteriormente. Por el contrario, los efectos indirectos del SARS-CoV-2 en el sistema cardiorrespiratorio, que provocan inflamación intersticial y trombosis, dañan la capacidad ventilatoria de los pulmones, lo que en última instancia provoca una interrupción en el intercambio de gases y fallo orgánico.

Proponemos que el tiempo es un factor, porque el daño neuronal y la pérdida de percepción de la «falta de aire» predominan en la fase más temprana de la enfermedad. Dado que complicaciones neurológicas como la encefalopatía aguda pueden incluso preceder a los síntomas respiratorios, podemos plantear la hipótesis de que el fenómeno de hipoxemia «feliz» o «silenciosa» puede representar un síntoma preclínico del virus. En el caso de los pacientes con enfermedad leve, este fenotipo predominará durante todo el curso de la enfermedad. Si se produce disnea, como se observa en casos más graves, esto ocurrirá más tarde, una vez que se haya establecido el daño cardiopulmonar [14]. La figura 1 resume esta cronología.

Por último, proponemos que el impacto del SARS-CoV-2 en el procesamiento neural central de la disnea mantiene un equilibrio con los efectos de la inflamación cardiorrespiratoria y la trombosis. En pacientes con enfermedad leve o temprana prevalece una menor percepción de la disnea resultante de la interferencia del SARS-CoV-2 en la función cerebral, lo que lleva a la aparente desconexión observada entre el estado fisiológico y la disnea. En los pacientes con enfermedad grave, el daño a la capacidad ventilatoria de los pulmones inclina la balanza a favor de la disnea, porque el organismo ya no puede ignorar las señales fisiológicas resultantes de una falla orgánica inminente. Es probable que la percepción

Fig. 1. Cronología del desarrollo de la disnea en pacientes que padecen neumonía por COVID-19. Los síntomas neurológicos, como la anosmia y la hipogeusia, están presentes al inicio de la enfermedad y reflejan una posible neuroinvasión del SARS-CoV-2. En pacientes que desarrollan COVID-19 grave, los cambios fisiológicos incluyen la presencia de inflamación en los pulmones, anomalías en la difusión, trombosis y un desequilibrio en la ventilación/perfusión, que generalmente aparecen después de los primeros siete días de la infección. La dificultad respiratoria se hace más presente en esta etapa y puede persistir en la fase post-COVID.

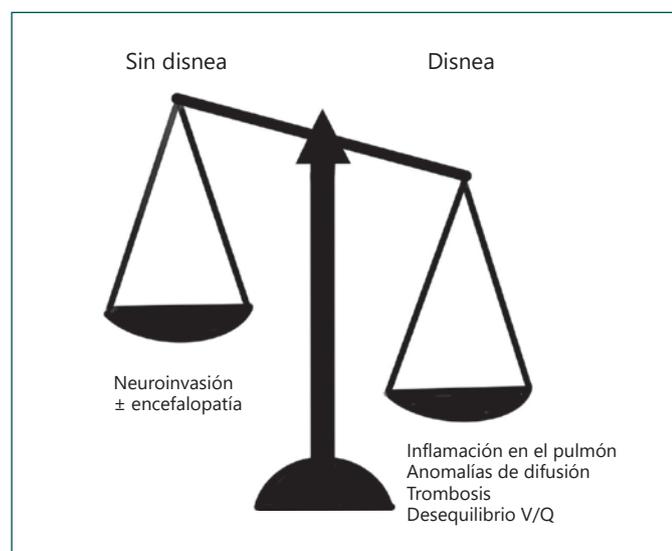
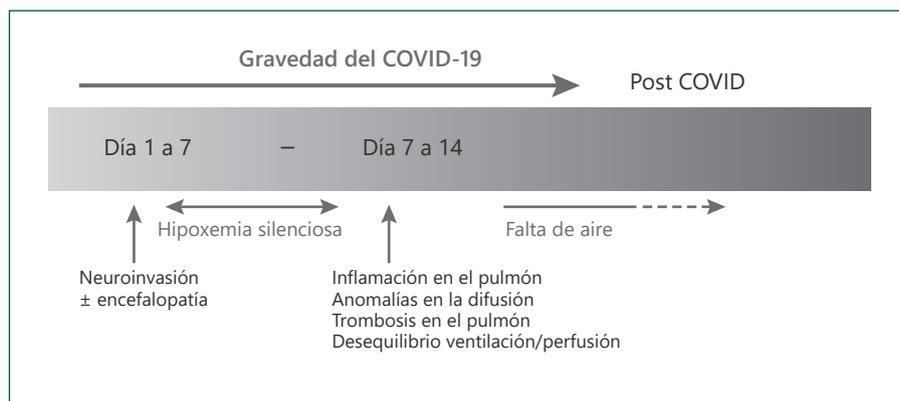


Fig. 2. La dificultad respiratoria en el COVID-19: un equilibrio entre los factores que influyen en la percepción de los síntomas. La neuroinvasión y la encefalopatía parecen reducir la disnea al principio de la enfermedad. En los casos más graves, a medida que la enfermedad avanza, la inflamación, una alteración en la difusión, la trombosis y el desequilibrio V/Q superan la posible percepción alterada de la disnea causada por la neuroinvasión del SARS-CoV-2, y los pacientes sufren disnea.

de «falta de aire» aumente conforme disminuye la función pulmonar, aunque los más afectados son incapaces de valorar sus síntomas por estar ventilados bajo sedación (véase la Figura 2).

Perspectivas y oportunidades de investigación

Discusión

La fisiopatología de la disnea implica la combinación de múltiples y complejos mecanismos en la interacción cerebro-pulmón. Éstos incluyen procesos mecánicos, neurológicos y cognitivos. Los factores individuales del paciente, no relacionados con el COVID-19, incluyendo la edad y comorbilidades como la diabetes, también tienen un papel, así como los factores sociales y ambientales. En el caso del COVID-19, se ha observado ampliamente la falta de

percepción de dificultad respiratoria en pacientes hipóxicos, lo que dificulta nuestra comprensión de los mecanismos que subyacen a este síntoma.

Como se señaló anteriormente, el rango de dificultad respiratoria reportado en los estudios es amplio. Parte de esta variabilidad puede explicarse por las diferentes herramientas empleadas para evaluar la disnea, porque éstas no se especifican en la mayoría de los trabajos que analizaron la prevalencia de los síntomas en el COVID-19. Podrían haberse empleado diferentes herramientas, como la escala de Borg modificada o la escala de calificación numérica [86]. Sin embargo, también es posible que la disnea se documentara en los expedientes médicos según la evaluación de los médicos tratantes o investigadores con base en signos clínicos objetivos como la taquipnea, la expresión facial o el uso de los músculos respiratorios accesorios. La disnea es subjetiva, y los signos físicos o clínicos pueden subestimar o, en su caso, sobreestimar el malestar de los pacientes [87]. Además, en los metaanálisis no se documentó la gravedad de la disnea, sólo si estaba presente o ausente, por lo que no fue posible evaluar el impacto clínico del signo. Por último, la disnea es un síntoma común en la población general y los pacientes pueden desarrollar COVID-19 cuando ya sufren disnea. Esto podría llevar a una sobreestimación del número de pacientes que experimentan disnea relacionada con el COVID-19. Por tanto, el uso de la variación en la dificultad respiratoria podría proporcionar una medida más precisa de la disnea causada por el COVID-19, y debería considerarse en futuros estudios.

A partir de la bibliografía disponible, hemos analizado los mecanismos de percepción de la disnea y cómo pueden verse afectados durante la infección por el SARS-CoV-2. Estos incluyen la inflamación del tejido pulmonar, el desarrollo de microtrombos en la circulación pulmonar y complicaciones neurológicas, como eventos cerebrovasculares o encefalopatía aguda. Hemos propuesto tres hipótesis basadas en procesos neuropsicológicos para explicar el fenómeno de la menor percepción de «falta de aire» que se ha observado en pacientes con COVID-19, además de proponer relaciones entre los componentes cognitivos y fisiológicos de la disnea, y cómo interactúan con el tiempo. Sin embargo, se requiere más evidencia para validar estas hipótesis.

En reportes recientes se ha destacado la prevalencia de la disnea en el seguimiento post-COVID-19 [88]. Es interesante observar que, aunque la mayoría de los síntomas parecen desaparecer con el tiempo, sigue reportándose disnea y fatiga dos meses después de la aparición de los primeros síntomas de COVID-19 [89].

Aunque se ha demostrado que la gravedad de los síntomas posteriores al COVID-19 se relaciona con la gravedad de la infección en su fase aguda, aún no está claro qué pacientes sufrirán disnea persistente [88]. Muchos pacientes presentan disnea y otros síntomas relacionados que comenzaron o permanecen después del periodo inicial de la infección aguda, como tos crónica, opresión en el pecho, disfunción cognitiva y fatiga, lo que se denomina comúnmente «COVID persistente». Todavía no se sabe si los pacientes que no sufrieron disnea en la fase aguda del COVID-19 la desarrollarán luego de la enfermedad. Esto podría indicar que el SARS-CoV-2 afecta la percepción de «falta de aire». Una hipótesis alternativa para explicar esta disnea emergente en pacientes sin dificultad respiratoria durante la fase aguda puede relacionarse con los complejos y aún no resueltos mecanismos fisiopatológicos de la COVID persistente, como las reacciones inmunológicas e inflamatorias en respuesta a la infección aguda.

La fatiga se relaciona estrechamente con la dificultad respiratoria, y los mecanismos de la fatiga inducida por el COVID podrían extrapolarse para ampliar nuestra comprensión de la dificultad respiratoria relacionada con la enfermedad. Por ejemplo, la presencia de fatiga mental y física, combinada o no con el síndrome disejectivo, parece ser resultado del impacto del COVID-19 en el funcionamiento del cerebro. La literatura sugiere que la fatiga podría verse acentuada por el deterioro funcional de los principales circuitos inhibitorios en la corteza motora primaria, como se demostró mediante estimulación magnética transcraneal (EMT) [90]. Los resultados de la EMT abonan a la hipótesis de que el COVID-19 puede causar deterioro en los circuitos intracorticales GABAérgicos, y es posible que la infección tenga efectos similares en las vías corticales de la disnea [90–92].

Por último, aunque los reportes han mostrado que los pacientes corren el riesgo de desarrollar dolor crónico en la fase posterior al COVID-19 [93, 94], recientemente se sugirió que la infección aguda por SARS-CoV-2 puede reducir la percepción nociceptiva del dolor [95]. De hecho, aunque aún no hay evidencia en esta fase, se ha demostrado que el SARS-CoV-2 inhibe la señalización del dolor neuropático al unirse a los receptores de neurotensina-1 en las neuronas sensitivas en modelos animales [96]. En este caso, la modulación del dolor parece provenir de los nervios periféricos y no de la señalización intracerebral. Aunque estos resultados aún requieren confirmación, pueden aportar información útil sobre la forma en que el virus afecta no sólo el dolor, sino también la disnea.

Limitaciones

El COVID-19 es una enfermedad nueva, y el conocimiento sobre ella evoluciona continua y rápidamente. Por tanto, nuestro artículo se limita a lo que se sabe hasta el momento a partir de la literatura observacional publicada y a un pequeño número de estu-

dios post mortem. Además, los autores no realizaron una evaluación de la calidad de la literatura presentada en este artículo.

Implicaciones para la práctica clínica

El fenómeno de una menor percepción de «falta de aire» en los pacientes con COVID-19 involucra mecanismos que podrían aprovecharse para mejorar el tratamiento de la disnea en el futuro. Profundizar en el conocimiento de las vías fisiológicas que conducen a la variabilidad entre los pacientes de la percepción de la disnea podría permitirnos distinguir a quienes tienen mayor o menor probabilidad de desarrollar o experimentar disnea, y orientar mejor los recursos disponibles. Debe prestarse especial atención a los pacientes que no sienten dificultad para respirar, porque su estado clínico podría deteriorarse rápidamente.

La respuesta a la pandemia de COVID-19 ha requerido aplicar un enfoque multidisciplinario, que abarca un grupo de trabajo con múltiples habilidades, incluyendo especialistas en medicina interna, geriatría, neumología, neurología, cuidados primarios, críticos y paliativos, además de patólogos. Al fomentar la atención integrada entre estas disciplinas, la pandemia de COVID-19 permitió establecer vínculos entre las especialidades.

La bibliografía aquí presentada es de interés para el grupo de trabajo multidisciplinario. Un enfoque integrado es precisamente lo que se necesita para comprender mejor esta enfermedad y la compleja fisiología que subyace a sus síntomas. Esto también tendrá implicaciones para pacientes que no padecen el COVID-19, incluidos los que sufren cáncer, enfermedades pulmonares, insuficiencia cardíaca y trastornos neurodegenerativos, y experimentan síntomas similares de dificultad respiratoria.

Implicaciones para la investigación

Al crear una respuesta sintomática inusual, el COVID-19 pone en cuestión nuestra comprensión de los mecanismos de la dificultad respiratoria y sus posibles vías, y ofrece una oportunidad para investigar el tratamiento de un síntoma tan debilitante como difícil de tratar.

No existe estándar de oro para medir la disnea [97]. Las herramientas validadas pueden clasificarse en tres categorías. Habitualmente se utilizan instrumentos unidimensionales para medir la disnea, como la escala visual analógica, la escala de valoración numérica o la escala de Borg modificada. Sin embargo, estas escalas unidimensionales están limitadas por el hecho de que sólo registran la intensidad de la disnea. Las herramientas multidimensionales permiten realizar una evaluación más profunda, ya que pueden incluir otros ámbitos, como el físico, el emocional u otros aspectos de la calidad de vida relacionados con la salud, como ocurre con la escala Dyspnea-12 o las escalas de disnea de instrumentos específicos para una enfermedad, como el Chronic Respiratory Questionnaire [98–100]. Otros instrumentos permiten evaluar aspectos específicos, como la escala de disnea del Consejo de Investigación Médica, que mide la limitación de la actividad relacionada con la disnea [97, 101, 102]. Aunque la disnea es un síntoma subjetivo, se han validado herramientas que no requieren la participación del paciente, y éstas deberían utilizarse

[103]. Además, debería considerarse un estudio más exhaustivo de la correlación entre los reportes de disnea de los pacientes y la gravedad de la enfermedad, como puede medirse mediante los gases sanguíneos y marcadores biológicos y físicos.

La evidencia presentada en este artículo es amplia y describe consideraciones importantes que podrían ser de interés para un público multidisciplinario. Por tanto, es posible proponer varias preguntas de investigación, relacionadas tanto con factores fisiopatológicos como del paciente, que son relevantes para diversas disciplinas. En futuras investigaciones debería considerarse la posibilidad de utilizar herramientas validadas para medir la disnea de forma unidimensional y multidimensional, con el fin de cuantificar la evolución de su intensidad en el curso de la enfermedad y en la fase post-COVID. Dado el potencial neuroinvasivo del SARS-CoV-2, podría utilizarse la resonancia magnética funcional para comprender mejor las diferencias en la actividad cerebral observadas entre pacientes con COVID-19, y cómo esto contribuye a la variación en la percepción de la disnea. Por último, patólogos e investigadores de ciencias básicas deberían seguir estudiando los mecanismos neurotrópicos del SARS-CoV-2 y cómo éstos podrían influir en la percepción de la dificultad respiratoria.

Conclusión

La «falta de aire» es un síntoma debilitante y frecuente entre los pacientes con enfermedades avanzadas. Dado que varios reportes han demostrado que la disnea a menudo es baja o inexistente en los pacientes que padecen COVID-19, a pesar de los graves cambios fisiológicos y anatómicos que presentan los pulmones, ha quedado claro que el COVID-19 afecta la forma como se percibe la dificultad respiratoria.

Dado que los pacientes con COVID-19 leve siguen respondiendo fisiológicamente a la hipoxemia, aumentando el estímulo ventila-

torio, nuestra hipótesis es que las estructuras corticales superiores están implicadas en la alteración de la percepción de la disnea, ya sea afectando directamente la interpretación de las señales aferentes o su regulación descendente. Además, creemos que existe una fuerte correlación entre la disnea y el nivel progresivo de daño que se produce en los pulmones.

Por el momento, quedan muchas interrogantes, y la investigación futura deberá centrarse en aclarar y mejorar nuestro conocimiento de este fenómeno. Un enfoque multidisciplinario será crucial para determinar los mecanismos fisiopatológicos implicados en la alteración de la disnea en los pacientes con COVID-19.

Agradecimientos

Los autores desean agradecer a todos los pacientes y familiares que están contribuyendo a aumentar nuestros conocimientos sobre el COVID-19.

Conflictos de interés

Los autores no tienen conflictos de interés que declarar.

Financiamiento

Esta investigación no recibió subvención específica alguna de organismos de financiamiento del sector público, comercial o sin fines de lucro.

Contribuciones de los autores

LH, SC, IS, RE y EA escribieron el manuscrito. Todos los autores revisaron la literatura, editaron y comentaron el manuscrito. SC creó las figuras. Todos los autores revisaron y aprobaron el manuscrito final para su publicación.

Referencias

Las referencias están disponibles en www.karger.com/Article/Fulltext/000521663.