

## Síndromes clínicos en la infección aguda y crónica de la COVID-19 en población nativa y residente de altura durante la primera y segunda ola

Ingrid Gaby Melgarejo Pomar<sup>1,a</sup>; Elfride Balanza Erquicia<sup>2,b</sup>

### RESUMEN

**Objetivo:** Clasificar los síntomas de la infección aguda y crónica de la COVID-19 en síndromes clínicos, en un grupo poblacional que vive en altura, durante la primera y segunda ola.

**Materiales y métodos:** Estudio prospectivo y longitudinal. Se aplicó un cuestionario virtual a personas infectadas por el SARS-CoV-2 durante la primera y segunda ola, en el periodo marzo del 2020 a diciembre del 2021.

Las medidas de tendencia central se expresaron en promedios y porcentajes, con un intervalo de confianza del 95 %. La prueba de ji al cuadrado asoció variables y consideró un valor  $p \leq 0,05$ . Se utilizó el paquete estadístico SPSS 22.

**Resultados:** Participaron 87 mujeres y 63 varones, con una edad promedio de 44,12 ( $\pm 14,56$ ) años. El 48,70 % se contagiaron en la primera ola y 51,30 %, en la segunda.

Los 59 síntomas identificados se agruparon en 19 síndromes correspondientes a la fase aguda y 18 correspondientes a la fase crónica. Los síndromes más frecuentes en la fase aguda fueron el tóxico-infeccioso agudo incompleto, con 79,30 %; el de disfunción del gusto y olfato, con 60,70 %, y el ansioso-depresivo, con 56,79 %. La fase crónica se denominó síndrome pos-COVID-19 y fue subdividida en tres fases, la posaguda, la crónica y la de transportador prolongado. En las fases posaguda y crónica aparecen el síndrome de agotamiento muscular y el doloroso, que persisten hasta la fase de transportador prolongado, en donde los síntomas residuales se consideran secuelas. El síndrome pos-COVID-19 se presentó en 64,55 % de los participantes.

**Conclusiones:** Este estudio ha demostrado una frecuencia mayor de síntomas dependientes de la invasión del virus al sistema nervioso central y periférico tanto en la fase aguda como en el síndrome pos-COVID-19. Es posible que la hipoxia hipobárica al prolongar la inflamación y estimular el estrés oxidativo determine un síndrome pos-COVID-19 más prolongado, y que este tenga mayor repercusión en el sistema nervioso.

**Palabras clave:** COVID-19; Hipoxia; Altitud (Fuente: DeCS BIREME).

## Clinical syndromes of acute and chronic COVID-19 infection among an indigenous high-altitude population during the first and second waves

### ABSTRACT

**Objective:** To classify into clinical syndromes the symptoms of acute and chronic COVID-19 infection among a high-altitude population during the first and second waves.

**Materials and methods:** A prospective and longitudinal study. An online questionnaire was administered to people infected with SARS-CoV-2 during the first and second waves from March 2020 to December 2021. The measures of central tendency were expressed as means and percentages with a 95 % confidence interval. The chi-square test associated the variables and considered a  $p$  value  $\leq 0.05$ . IBM SPSS Statistics statistical software V22 was used.

**Results:** A total of 87 women and 63 men with an average age of 44.12 ( $\pm 14.56$ ) years participated in the research, out of whom 48.70 % and 51.30 % were infected in the first and second waves, respectively. The 59 reported symptoms were grouped into 19 syndromes for the acute phase and 18 for the chronic phase. The most frequent syndromes in the acute phase were incomplete acute toxic infectious disorders (79.30 %), taste and smell disorders (60.70 %) and anxiety and depressive disorders (56.79 %). Chronic COVID was called post-COVID-19 syndrome and was subdivided into three phases: post-acute, chronic and long-haul. In the post-acute and chronic phases, muscle fatigue and weakness as well

1 Universidad Mayor de San Andrés, Facultad de Medicina, Enfermería, Nutrición y Tecnología Médica, Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA). La Paz, Bolivia.

2 Universidad Mayor de San Andrés, Facultad de Medicina, Enfermería, Nutrición y Tecnología Médica, Instituto Boliviano de Biología de Altura (IBBA).

a Médico especialista en neumología, docente investigador emérito.

b Licenciada en Bioquímica, asistente de Investigación I.

\*Autor corresponsal.

as pain and aches appeared, persisting until the long-haul phase, where lingering symptoms were considered sequelae. Post-COVID-19 syndrome occurred in 64.55 % of the participants.

**Conclusions:** This study has shown an increased frequency of symptoms affecting the central and peripheral nervous system in both the acute phase and post-COVID-19 syndrome. It is possible that hypobaric hypoxia, by prolonging inflammation and stimulating oxidative stress, may lead to a longer post-COVID-19 syndrome, with a greater impact on the nervous system.

**Keywords:** COVID-19; Hypoxia; Altitude (Source: MeSH NLM).

## INTRODUCCIÓN

En diciembre del 2019, en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei-China, se reportó un brote de neumonía viral, provocado por un nuevo coronavirus, denominado SARS-CoV-2, que provoca la entidad clínica COVID-19 <sup>(1,2)</sup>.

El SARS-CoV-2 comienza su replicación en el momento en que el virus se une a la célula huésped a través de interacciones entre la proteína de la espícula (proteína S) del virus y la proteína diana de la célula. En esta fase, el virus interactúa con la enzima ACE2 y con una serina proteasa transmembrana de tipo 2 (TMPRSS2) de la superficie externa de la membrana celular; dentro de la célula, comienzan las fases de replicación y transcripción.

La infección por COVID-19 causa un síndrome inflamatorio multisistémico por la acción inmunológica del virus, que compromete severamente la función de todos los órganos y sistemas. Los síntomas en casos leves son fiebre, escalofríos, cefalea, mialgias, faringitis, rinorrea, náuseas, vómitos y diarrea o síntomas del tracto respiratorio inferior, como tos. Los síntomas típicos son la pérdida del gusto y del olfato en etapas tempranas de la enfermedad <sup>(1,2)</sup>.

En casos severos se advierten síntomas de insuficiencia respiratoria, complicaciones sistémicas como la neumonía y la falla renal aguda, las cuales son determinadas por la presencia de altos niveles de citoquinas proinflamatorias como interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-2), interleucina 6 (IL-6), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), quimiocina 10 (IP-10) y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), condición que se denomina tormenta de citoquinas <sup>(2)</sup>.

Se considera fase aguda de la COVID-19 al periodo de dos semanas posteriores a la aparición de los síntomas, que se puede prolongar hasta por cuatro semanas en casos moderados a severos <sup>(3)</sup>.

Se han reportado síntomas residuales y se ha observado que a los 12 meses después del contagio solo el 22,9 % eran asintomáticos <sup>(4)</sup>. La persistencia de síntomas después de la infección aguda ha permitido establecer el término de

síndrome pos-COVID-19, cuyo diagnóstico contempla la presencia de signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección aguda y que continúan durante más de 4 semanas y no se explican por un diagnóstico alternativo <sup>(5-7)</sup>.

Los síntomas que más se prolongan en el tiempo son fatiga física, dificultad para respirar, mialgias, artralgias, cefalea, tos, dolor en el pecho, alteración del olfato, del gusto y persistencia de deposiciones líquidas, deterioro cognitivo, pérdida de la memoria, ansiedad y trastornos del sueño; la persistencia de tales síntomas disminuye la calidad de vida <sup>(8)</sup>. En Bolivia no existe evidencia científica propia sobre las características clínicas de la fase aguda ni del síndrome pos-COVID-19.

Un registro aproximado del inicio y fin de las dos primeras olas de la COVID-19 muestra que la primera ola empezó el 9 de marzo del 2020 y terminó el 8 de agosto del mismo año; la segunda ola se inició el 18 de noviembre del 2020 y finalizó el 30 de enero del 2021 <sup>(9)</sup>.

En el contexto de un ambiente de altura (2000-4150 metros sobre el nivel del mar [m s. n. m.]), es importante generar evidencia científica que permita clasificar el cuadro clínico agudo y crónico de esta infección, y partir del hecho de que la hipoxia hipobárica puede actuar como un factor de riesgo adicional. Asimismo, se conoce que el habitante de altura de esta región no ha logrado aún la adaptación genética a la altura y que las complicaciones severas de la COVID-19 se inician con el compromiso pulmonar y el intercambio gaseoso, aunque alguna evidencia científica en algún momento consideró que esta condición ambiental podría comportarse como un factor protector, hecho que en el tiempo no se ha podido comprobar <sup>(10,11)</sup>.

El objetivo del estudio consistió en clasificar la infección aguda y crónica de la COVID-19 en síndromes clínicos, en un grupo poblacional que vive en altura, de marzo del 2020 a diciembre del 2021.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### *Diseño y población de estudio*

Estudio prospectivo y longitudinal, realizado en población nativa y residente de altura (2000-4150 m s. n. m.), que se infectó con el SARS-CoV-2, COVID-19, durante el periodo de marzo del 2020 a diciembre del 2021 (primera y segunda ola).

Se utilizó el muestreo por conveniencia, los sujetos se reclutaron mediante una encuesta, elaborada en Google Forms y enviada de manera virtual por correo electrónico, WhatsApp y/o por teléfono.

La encuesta consideró las variables sociodemográficas, antecedentes patológicos importantes y síntomas de la fase aguda; además, incluyó la opción de mencionar síntomas que no están en el listado. La fase crónica se denominó síndrome pos-COVID-19 y fue subdividida en tres fases, la posaguda, la crónica y la de transportador prolongado o paciente con COVID-19 persistente. Para el seguimiento del síndrome pos-COVID-19, la encuesta se envió cada tres semanas, y se incluyeron síntomas considerados residuales. Participaron 223 sujetos y se seleccionaron 150 según los criterios de inclusión y exclusión.

### *Variables y mediciones*

Se consideraron variables sociodemográficas, como procedencia y residencia, la edad, el género, la profesión y la ocupación. Se indagó acerca de síntomas agudos y crónicos; se proporcionó información sobre estos últimos cada tres semanas hasta completar las treinta y seis semanas.

Se excluyeron a las personas que nacieron o viven en regiones del llano boliviano, así como a las que no completaron el cuestionario de seguimiento y los sujetos con antecedentes de enfermedades de base, menores de 17 años y reinfectados.

### *Análisis estadístico*

Las medidas de tendencia central fueron expresadas en promedios y porcentajes con la respectiva desviación estándar y nivel de significancia. Las variables se asociaron utilizando la prueba de ji al cuadrado, se consideró un valor  $p \leq 0,05$ , con un intervalo de confianza al 95 %. Los resultados fueron procesados con el paquete estadístico SPSS 22.

### *Consideraciones éticas*

El estudio cumple con las normas éticas internacionales para la investigación en seres humanos, fue aprobado por la comisión de ética institucional.

## RESULTADOS

Se analizaron los datos de 150 participantes. El 92,00 % son oriundos del departamento de La Paz; el 5,30 %, de Oruro; el 1,30 %, de Cochabamba; el 0,70 %, de Potosí, y

el 0,70 %, de Chuquisaca. El 95,30 % reside en la ciudad de La Paz; el 3,30 %, en la ciudad de El Alto, y el 1,30 %, en la ciudad de Cochabamba.

Participaron 87 mujeres y 63 varones. El 48,70 % de sujetos se contagiaron en la primera ola, de los cuales 28,00 % fueron mujeres y 20,70 %, varones. En la segunda ola se contagiaron 51,30 %, de los cuales 30,00 % fueron mujeres y 21,30 %, varones.

El promedio de edad fue de 44,12 años (DS  $\pm$  14,56; IC: 41,77-46,47); 44,21 (DS  $\pm$  15,29) para mujeres y de 44 (DS  $\pm$  15,293) para varones.

El 54,00 % de sujetos eran casados; el 31,30 %, solteros; el 8,00 %, divorciados; el 5,30 %, viudos, y el 1,40 %, concubinos.

El 38,00 % son profesionales y el 20,70 %, universitarios; el 17,30 % realizaron un posgrado; el 5,30 % son técnicos superiores y el 4,70 %, técnicos medios; el 11,30 % terminaron el nivel secundario y el 2,70 % cursaron solo la primaria.

Los 59 síntomas se dividieron en dos grupos: 19 síndromes de la fase aguda y 18 de la fase crónica.

**1. Síndrome tóxico-infeccioso agudo completo:** caracterizado por la presencia de fiebre (temperatura  $\geq 38$  °C), malestar general, astenia, adinamia, hiporexia, odinofagia, disfonía, afonía, artralgias, mialgias, diaforesis, escalofríos y cefalea.

**2. Síndrome tóxico-infeccioso agudo incompleto:** conformado por alzas térmicas o febrícula (temperatura 37-37,5 °C) y todos los síntomas del síndrome tóxico-infeccioso completo, a excepción de la fiebre.

**3. Síndrome tóxico-infeccioso crónico incompleto:** se presenta posterior a la cuarta semana de infección, constituido por todos los síntomas del síndrome tóxico-infeccioso incompleto agudo, excepto la febrícula.

**4. Síndrome de dificultad respiratoria:** presencia de dificultad respiratoria o disnea.

**5. Síndrome bronquial no productivo:** tos seca.

**6. Síndrome bronquial productivo:** tos con expectoración mucosa, mucopurulenta o hemoptoica.

**7. Síndrome gastrointestinal:** presencia de náuseas, vómitos, diarrea, cólico hepático y estreñimiento.

**8. Síndrome de agotamiento muscular:** presencia y percepción de debilidad muscular, pérdida de fuerza muscular y pérdida de masa muscular.

**9. Síndrome de disfunción del gusto y el olfato:** caracterizado por la presencia de anosmia, ageusia, disgeusia, alteración de los sabores, fantosmia y parosmia.

**10. Síndrome ansioso-depresivo:** presencia de alteraciones en el estado de ánimo, ansiedad, depresión y alteraciones del sueño (insomnio o polisomnia diurna).

**11. Síndrome neurosensorial:** percepción de parestesias en la cara, palmas de manos y plantas de los pies.

**12. Síndrome de dolor ocular:** percepción de dolor periorbitario y sensación de ardor en los ojos, y/o pérdida de la agudeza visual.

**13. Síndrome dermatológico y anexos:** pérdida de cabello, alopecia, alteraciones en la textura de las uñas, lesiones dermatológicas (manchas, máculas, etc.).

**14. Síndrome autonómico:** presencia de palpitaciones y mareos ortostáticos con cambios posicionales.

**15. Síndrome doloroso:** presencia de dolor dorsal, lumbar y dolor precordial.

**16. Síndrome de dolor torácico:** presencia de dolor costal o intercostal.

**17. Síndrome odontálgico:** presencia de dolor en las piezas dentarias o encías.

**18. Síndrome de disfunción cognitiva:** presencia de falta de concentración, pérdida de la memoria y lagunas mentales.

**19. Síndrome otológico:** presencia de dolor en el oído, *tinnitus*, acúfenos y zumbidos.

A la fase crónica se la denominó síndrome pos-COVID-19 y se dividió en tres fases: a) fase posaguda, de la semana cuatro a la semana doce; b) fase crónica, de la semana trece a la semana veintitrés; y c) fase de transportador prolongado, de la semana veinticuatro a la semana treintaisés.

La siguiente tabla muestra que los síndromes más frecuentes en la fase aguda fueron el síndrome tóxico-infeccioso agudo incompleto, el de disfunción del gusto y el olfato y el ansioso-depresivo (Tabla 1).

**Tabla 1.** Frecuencia de síndromes clínicos: fase aguda COVID-19, olas 1 y 2

Síndromes clínicos	Fase aguda COVID-19 - Primera y segunda ola					
	Primera ola N = 73		Segunda ola N = 77		Total primera y segunda ola	
	n	%	n	%	n	%
Tóxico-infeccioso agudo incompleto	59	39,30	60	40,00	119	79,30
Disfunción aguda del gusto y olfato	47	31,30	44	29,30	91	60,70
Ansioso-depresivo agudo	43	28,70	42	28,00	85	56,70
Doloroso agudo	38	25,30	41	27,30	79	52,70
Agotamiento muscular agudo	36	24,00	45	30,00	81	54,00
Gastrointestinal agudo	24	16,00	25	16,70	49	32,70
Dificultad respiratoria aguda	24	16,00	25	16,70	49	32,70
Dolor ocular agudo	19	12,70	23	15,30	42	28,00
Bronquial no productivo agudo	15	10,00	28	18,70	43	28,70
Disfunción cognitiva aguda	19	12,70	14	9,30	33	22,00
Autonómico agudo	11	7,30	19	12,70	30	20,00
Neuroperiférico agudo	14	9,40	15	10,10	29	19,50
Dermatológico y anexos agudos	12	8,00	17	11,30	29	19,30
Bronquial productivo agudo	8	5,30	13	8,70	21	14,00
Dolor torácico agudo	4	2,70	9	6,00	13	8,70
Tóxico-infeccioso agudo completo	3	2,00	10	6,70	13	8,70
Dolor dental agudo	8	5,30	4	2,70	12	8,00
Asintomáticos	7	4,70	3	2,00	10	6,70
Otológico agudo	3	2,00	2	1,30	5	3,30

Síndromes clínicos en la infección aguda y crónica de la COVID-19 en población nativa y residente de altura durante la primera y segunda ola

En el síndrome tóxico-infeccioso agudo incompleto, el malestar general se presentó en el 60,70 % de sujetos, la cefalea en el 58,00 %, las mialgias en el 50,00 %, las artralgias en el 40,00 %, la hiporexia en el 40,00 %, la diaforesis nocturna en el 38,00 %, la odinofagia en el 37,30 %, los escalofríos en el 37,30 % y el alza térmica en el 29,30 %.

El síndrome de disfunción gusto-olfativa aguda fue referido por el 60,70 % de participantes, de los cuales el 48,70 % refirieron anosmia; el 45,30 %, ageusia; el 28,70 %, congestión nasal; el 22,70 %, alteración de los sabores, y el 13,30 %, rinorrea.

El 56,70 % refirieron síntomas del síndrome ansioso-depresivo; el 45,30 %, ansiedad; el 32,00 %, depresión; el 30,00 %, insomnio, y el 25,30 %, polisomnía.

A continuación, se describen los síndromes por fases del síndrome pos-COVID-19.

En la fase posaguda, el síndrome tóxico-infeccioso incompleto posagudo fue referido por el 66,00 % de participantes; el 33,30 % de ellos presentaron malestar general; el 27,30 %, cefalea; el 26,00 %, mialgias; el 21,30 %, artralgias; el 17,30 %, odinofagia; el 16,70 %, diaforesis nocturna; el 14,00 %, hiporexia, y el 5,3 %, escalofríos. El síndrome de disfunción del gusto y el olfato fue referido por el 35,30 % de sujetos; el 48,70 % manifestaron anosmia; el 45,30 %, disgeusia; el 28,70 %, obstrucción nasal; el 22,70 %, alteraciones en la percepción de sabores, y el 13,30 %, rinorrea. El síndrome ansioso-depresivo se presentó en el 30,00 % de participantes, el 21,30 % percibió ansiedad, el 19,30 % refirió depresión, el 16,00 %, insomnio, y el 15,30 %, hipersomnía diurna (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencia de síndromes clínicos: fase posaguda COVID-19, olas 1 y 2

Síndromes clínicos	Fase posaguda COVID-19 - Primera y segunda ola					
	Primera ola N = 73		Segunda ola N = 77		Total primera y segunda ola	
	n	%	n	%	n	%
Tóxico-infeccioso incompleto posagudo	52	34,70	47	31,30	99	66,00
Disfunción gusto-olfativa posaguda	26	17,30	27	18,00	53	35,30
Ansioso-depresivo posagudo	24	16,00	21	14,00	45	30,00
Agotamiento muscular posagudo	25	16,70	19	12,70	44	29,30
Doloroso posagudo	29	19,30	13	8,70	42	28,00
Dificultad respiratoria posaguda	18	12,00	13	8,70	31	20,70
Dermatológico y anexos posagudo	15	10,00	13	8,70	28	18,70
Gastrointestinal posagudo	15	10,00	11	7,30	26	17,30
Disfunción cognitiva posaguda	15	10,00	10	6,70	25	16,70
Bronquial no productivo posagudo	10	6,70	12	8,00	22	14,70
Dolor dental posagudo	11	7,30	7	4,70	18	12,00
Dolor ocular posagudo	8	5,30	9	6,00	17	11,30
Autonómico posagudo	11	7,30	5	3,30	16	10,70
Neuroperiférico posagudo	14	9,30	2	1,30	16	10,70
Asintomáticos posagudo	9	6,00	5	3,30	14	9,30
Tóxico-infeccioso completo posagudo	3	2,00	5	3,30	8	5,30
Bronquial productivo posagudo	4	2,70	3	2,00	7	4,70
Dolor torácico posagudo	4	2,70	2	1,30	6	4,00
Otológico posagudo	3	2,00	1	0,70	4	2,70

En la fase crónica, el 36,70 % de los participantes eran asintomáticos, el síndrome tóxico-infeccioso incompleto crónico se presentó en el 28,70 % de sujetos y la cefalea fue referida por el 18,00 % de participantes; el 10,70 % refirieron artralgias; el 9,30 %, mialgias; el 6,70 %, diaforesis nocturna; el 5,30 %, odinofagia, y el 2,70 %, hiporexia (Tabla 3).

En esta fase, el síndrome doloroso persiste en el 18,00 % de participantes. Los síntomas del síndrome de disfunción del gusto y el olfato aún son referidos en el 16,70 % de los participantes; el 6,70 % manifiesta alteración de los sabores; el 4,0 %, disgeusia; el 4,0 %, fantosmia (percepción de olores inexistentes); el 2,0 %, parosmia (percepción de olores diferentes a los reales), y el 0,7 %, anosmia.

**Tabla 3.** Frecuencia de síndromes clínicos: fase crónica COVID-19, olas 1 y 2

Síndromes clínicos	Fase crónica - Primera y segunda ola					
	Primera ola N = 73		Segunda ola N = 77		Total primera y segunda ola	
	n	%	n	%	n	%
Asintomáticos crónicos	18	12,00	37	24,70	55	36,70
Tóxico-infeccioso incompleto crónico	27	18,00	16	10,70	43	28,70
Doloroso crónico	16	10,70	11	7,30	27	18,00
Disfunción crónica del gusto y el olfato	15	10,00	10	6,70	25	16,70
Agotamiento muscular crónico	16	10,70	7	4,70	23	15,30
Ansioso-depresivo crónico	16	10,70	6	4,00	22	14,70
Gastrointestinal crónico	4	2,70	1	0,70	22	14,70
Disfunción cognitiva crónica	12	8,00	8	5,30	20	13,30
Dermatológico y anexos crónicos	10	6,70	9	6,00	19	12,70
Dolor ocular crónico	6	4,00	10	6,70	16	10,70
Dificultad respiratoria crónica	8	5,30	7	4,70	15	10,00
Autonómico crónico	13	8,70	2	1,30	15	10,00
Dolor dental y encías crónico	7	4,70	5	3,30	12	8,00
Neuroperiférico crónico	7	4,70	4	2,70	11	7,30
Bronquial no productivo crónico	3	2,00	5	3,30	8	5,30
Otálgico crónico	3	2,00	2	1,30	5	3,30
Bronquial productivo crónico	1	0,70	3	2,00	4	2,70
Dolor torácico crónico	0	0,00	1	0,70	1	0,70
Tóxico-infeccioso completo crónico	0	0,00	0	0,00	0	0,00

Existe asociación entre el síndrome de agotamiento muscular y el número de ola. Ji al cuadrado: 0,029. Existe asociación entre el síndrome de agotamiento muscular y el género ji al cuadrado 2: 0,032.

En la fase de transportista prolongado, el 60,00 % de los participantes fueron asintomáticos, el 21,30 % refirieron el síndrome tóxico-infeccioso incompleto crónico. De ellos, el 10,70 % presenta aún cefalea; el 8,70 %, artralgias; el 5,30 %, mialgias; el 4,00 %, hiporexia; el 2,70 %, odinofagia, y el 0,7 %, malestar general. El 12,07 % de participantes manifiesta como síntoma residual la fatiga muscular y el 11,30 %, dolor muscular dorsal (Tabla 4).

**Tabla 4.** Frecuencia de síndromes clínicos: fase transportador prolongado COVID-19, olas 1 y 2

Síndromes clínicos	Fase de transportador prolongado COVID-19 - Primera y segunda ola					
	Primera ola N = 73		Segunda ola N = 77		Total primera y segunda ola	
	n	%	n	%	n	%
Asintomáticos	35	23,3	55	36,70	90	60,00
Tóxico-infeccioso incompleto transportador prolongado	23	15,30	9	6,00	32	21,30
Agotamiento muscular transportador prolongado	12	8,00	7	4,70	19	12,70
Doloroso transportador prolongado	12	8,00	3	2,00	15	10,00
Ansioso-depresivo transportador prolongado	9	6,00	5	3,30	14	9,30
Dermatológico y anexos transportadores prolongados	7	4,70	5	3,30	12	8,00
Disfunción cognitiva transportador prolongado	9	6,00	2	1,30	11	7,30
Disfunción del gusto y el olfato transportador prolongado	2	1,30	8	5,30	10	6,70



Síndromes clínicos en la infección aguda y crónica de la COVID-19 en población nativa y residente de altura durante la primera y segunda ola

Síndromes clínicos	Fase de transportador prolongado COVID-19 - Primera y segunda ola					
	Primera ola N = 73		Segunda ola N = 77		Total primera y segunda ola	
	n	%	n	%	n	%
Dificultad respiratoria transportador prolongado	8	5,30	2	1,30	10	6,70
Dolor ocular transportador prolongado	4	2,70	5	3,30	9	6,00
Neuroperiférico transportador prolongado	6	4,00	2	1,30	8	5,30
Dolor dental y encías transportador prolongado	5	3,00	2	1,30	7	4,70
Autonómico transportador prolongado	4	2,70	2	1,30	6	4,00
Bronquial no productivo transportador prolongado	3	2,00	0	0,00	3	2,00
Dolor torácico transportador prolongado	3	2,00	0	0,00	3	2,00
Bronquial productivo transportador prolongado	1	0,70	0	0,00	1	0,70
Otológico transportador prolongado	1	0,70	0	0,00	1	0,70
Tóxico-infeccioso completo transportador prolongado	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Gastrointestinal transportador prolongado	0	0,00	0	0,00	0	0,00

La siguiente tabla resume la frecuencia de las fases del síndrome pos-COVID-19 (Tabla 5).

Tabla 5. Frecuencia de síndrome pos-COVID-19 vs. olas 1 y 2, según la identidad sexual

Fases COVID-19	Número de ola													
	Primera ola						Segunda ola						Total primera y segunda ola	
	♀		♂		Total		♀		♂		Total			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Posagudo	38	43,70	26	41,30	64	87,60	43	49,40	28	44,40	71	92,20	135	90,00
Crónico	36	41,40	17	27,00	53	72,60	30	34,50	11	17,50	41	53,20	94	66,66
Transportador prolongado	25	28,70	14	22,20	39	53,42	15	17,20	6	9,50	21	27,27	60	40,00

## DISCUSIÓN

Ante la escasa evidencia científica sobre el comportamiento de la infección causada por el SARS-CoV-2 en una población expuesta crónicamente a la hipoxia hipobárica, urge la necesidad de describir los síntomas que permitan clasificar la clínica específica de la fase aguda y crónica de la enfermedad. Por tal razón, este estudio clasificó los síntomas de la fase aguda y crónica de la COVID-19 en diferentes síndromes clínicos.

En Bolivia, la primera ola se inició entre el 9 y 10 de marzo del 2020 y terminó cerca del 4 de agosto del mismo año; la segunda ola comenzó el 11 de noviembre del 2020 y finalizó en enero del 2021. En ambas olas, en Bolivia no se disponía de la vacuna contra el virus SARS-CoV-2 <sup>(12)</sup>.

En este estudio se incluyeron personas que contrajeron la infección en la primera y segunda ola (confirmada a través de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real [RT-qPCR] y/o una prueba

rápida), y que cursaron con un cuadro de leve a moderado. La enfermedad se trató en sus domicilios con o sin la ayuda del personal médico, de manera presencial o virtual, y no fue necesario la hospitalización.

Todos los participantes son nativos y residentes de altura, entre 2500 y 4150 m s. n., de los cuales una gran mayoría residen en la ciudad de La Paz, a 3600 m s. n. m.

Los resultados de este estudio muestran que, en la fase aguda, los síndromes tóxico-infeccioso agudo incompleto, el de disfunción del gusto y el olfato y el ansioso-depresivo fueron los más frecuentes.

Los síntomas que constituyen el síndrome tóxico-infeccioso incompleto se presentan en cualquier infección viral y dependen de la actividad inflamatoria sistémica; sin embargo, en el contexto de la COVID-19, estos síntomas son más intensos y se deben a que la respuesta inmunitaria innata es atípica, dado que se produce una liberación sostenida de interleucinas proinflamatorias <sup>(13,14)</sup>.

En relación con el síndrome de disfunción del gusto y el olfato, diferentes estudios han determinado que está vinculado con la infección por el SARS-CoV-2, tal es así que la hiposmia, la anosmia y la disgeusia son considerados síntomas patognomónicos de esta infección. En este estudio, la anosmia fue el principal síntoma. Su presencia responde a que la inflamación disminuye la función sensorial de las neuronas olfativas, además, hay una predilecta acción citotóxica del virus sobre las células nerviosas y células perivasculares. El epitelio lingual es rico en receptores ACE2 y receptores de ácido siálico; al unirse a estos, el virus aumenta el umbral gustativo, lo que provoca la disgeusia y/o la ageusia.

La prevalencia de este síndrome es variable; sin embargo, se citan prevalencias de hasta el 50 % y se conoce que hay una subestimación de la cifra por el hecho de que no es diagnosticada precozmente. La frecuencia que se encontró en este estudio supera el 50 % <sup>(5,15,16)</sup>.

Otro síndrome frecuente en la fase aguda fue el síndrome ansioso-depresivo. Los síntomas, responden a la activación de los receptores tipo toll que, luego de varias reacciones moleculares, disminuyen la generación de serotonina y dopamina. A esto se suma el hecho de que, durante la primera y la segunda ola, en Bolivia —como en todo el mundo— se tomaron medidas de restricción como la cuarentena estricta, con las respectivas consecuencias sobre la salud mental <sup>(5,17,18)</sup>.

En la fase posaguda del síndrome pos-COVID-19, el síndrome tóxico-infeccioso incompleto posagudo fue también el más frecuente y la cefalea, el síntoma más mencionado. En esta fase se denomina cefalea posinfecciosa, su presencia y persistencia evidencian la acción neuroinvasora del virus y el aumento de la IL-6, responsables de la inflamación meníngea y activación del sistema trigémino vascular; se presenta sin preferencia de género, en personas de mediana edad, personas con antecedentes de migraña y generalmente se acompaña con alteraciones del gusto y el olfato <sup>(19-21)</sup>.

En la fase crónica, si bien un buen porcentaje de sujetos es asintomático, se advierte que persiste el síndrome tóxico-infeccioso incompleto crónico, también con la cefalea como el síntoma más frecuente. En esta fase, este síntoma predice un síndrome pos-COVID-19 más prolongado <sup>(19-21)</sup>.

Igualmente, se menciona el síndrome de dolor muscular como un síntoma frecuente en la fase crónica. Se ha determinado que este junto con la ansiedad, la depresión y el síndrome de disfunción cognitiva constituyen un síndrome importante conocido como síndrome de fatiga crónica, entidad debilitante en cuya fisiopatología (al igual que en la COVID-19) se considera la alteración del

sistema inmunitario, la inflamación crónica, el aumento de citoquinas y el efecto neuroinvasor del virus <sup>(22,23)</sup>.

En la fase de transportador prolongado persiste el síndrome tóxico-infeccioso y la cefalea es el síntoma residual más frecuente. Este cuadro se denomina cefalea persistente, caracterizada por su localización bilateral u holocraneana, intensidad de moderada a severa; además, como en las fases anteriores, surge de la sostenida acción de las citoquinas inflamatorias en el sistema nervioso central <sup>(21)</sup>.

Un síndrome que amerita especial consideración es el síndrome de disfunción cognitiva, que, si bien en este estudio es poco frecuente, su presencia en el síndrome pos-COVID-19 ha sido ampliamente discutida, y es descrito como una secuela importante por sus consecuencias negativas en la calidad de vida. Las alteraciones permanecen en el tiempo, y afectan especialmente la concentración y la memoria, lo que se conoce como “niebla mental” <sup>(24-26)</sup>.

Los resultados de este estudio revelan una importante frecuencia de síntomas dependientes de la afección viral en el tejido nervioso, que es invadido por las vías transneuronal y hematogena retrógrada. Por tanto, está comprobado que el SARS-CoV-2 es neurotrópico, y se produce un compromiso neurológico en todas las etapas <sup>(19,27)</sup>.

Las secuelas de la infección y la forma de tratarlas son una preocupación. Actualmente, se afirma que el síndrome pos-COVID-19 se debe a una respuesta antiinflamatoria compensatoria (CARS, por sus siglas en inglés) que dura un tiempo aún desconocido sin poder determinarse su final y conduce a una inmunosupresión posinfecciosa. Esto sucede con la finalidad de contrarrestar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, por lo que el paciente entra en un estado de inmunosupresión prolongado y catabolismo, responsable de los síntomas residuales <sup>(28,29)</sup>.

En el contexto del ambiente de hipoxia hipobárica, está establecido que la hipoxia tiene una importante influencia sobre la inflamación, lo que induce el aumento de citoquinas proinflamatorias. A su vez, la hipoxia hipobárica genera especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), lo que origina un aumento del estrés oxidativo que, junto con la inflamación, establece un estado de oxiinflamación. Este mecanismo provoca mayor daño orgánico y tisular con una tendencia a que los síntomas residuales duren más tiempo, sobre todo en el tejido nervioso <sup>(30)</sup>.

El elemento limitante más importante de este estudio fue que, al aplicar el cuestionario virtual, no se verificaron los síntomas, por lo que la referencia por parte de los participantes pudo haber sido sesgada por una inadecuada percepción.

En conclusión, este estudio ha demostrado que los



## Síndromes clínicos en la infección aguda y crónica de la COVID-19 en población nativa y residente de altura durante la primera y segunda ola

síndromes clínicos más frecuentes en la fase aguda y en el síndrome pos-COVID-19 son consecuencia del proceso inflamatorio atípico y del neurotropismo del virus SARS-CoV-2, asimismo, el síndrome pos-COVID-19 es más frecuente en este grupo poblacional que en la población que vive en el llano. Es posible que la hipoxia hipobárica, al prolongar la inflamación y estimular el estrés oxidativo, determine un síndrome pos-COVID-19 más prolongado y que este tenga mayor repercusión en los sistemas nervioso central y periférico, lo cual amerita mayor investigación.

**Contribuciones de los autores:** IGMP participó sustancialmente en la concepción y diseño del estudio, la logística, el análisis e interpretación de los datos, la redacción de los borradores y el documento final, así como en la redacción y aprobación de la versión final del artículo. EBE cooperó en la concepción y diseño del estudio, la logística y la aprobación del contenido de la versión final.

**Fuentes de financiamiento:** El estudio fue financiado por el Instituto Boliviano de Biología de Altura de la Facultad de Medicina, Enfermería, Nutrición y Tecnología Médica de la Universidad Mayor de San Andrés.

**Conflictos de interés:** Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Llover MN, Jiménez MC. Estado actual de los tratamientos para la COVID-19. *FMC*. 2021;28(1):40-56.
- Scavone C, Brusco S, Bertini M, Sportiello L, Rafaniello C, Zoccoli A, et al. Current pharmacological treatments for COVID-19: What's next? *Br J Pharmacol*. 2020;177(21):4813-24.
- Gutiérrez Bautista D, Mosqueda Martínez EE, Joaquín Vilchis H, Morales Fernández JA, Cruz Salgado AX, Chávez Aguilar JE, et al. Efectos a largo plazo de la COVID-19: una revisión de la literatura. 2021;19(3):421-8.
- Seeble J, Waterboer T, Hippchen T, Simon J, Kirchner M, Lim A, et al. Persistent symptoms in adult patients 1 year after coronavirus disease 2019 (COVID-19): a prospective cohort study. *Clin Infect Dis*. 2022;74(7):1191-8.
- Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144.
- Fernández-de-las-Peñas C. Long COVID: current definition. *Infection*. 2022;50(1):285-6.
- Aiyegbusi OL, Hughes SE, Turner G, Rivera SC, McMullan C, Chandan JS, et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med*. 2021;114(9):428-42.
- Barja G. Graphing and measuring COVID-19's first wave impact on the Bolivian economy: facing the unknown. *LAJED*. 2021;(36):7-42.
- Pun M, Turner R, Strapazzon G, Brugger H, Swenson ER. Lower incidence of COVID-19 at high altitude: facts and confounders. *High Alt Med Biol*. 2020;21(3):217-22.
- Arias-Reyes C, Carvajal-Rodríguez F, Poma-Machicao L, Aliaga-Raduán F, Marques DA, Zubieta-DeUrioste N, et al. Decreased incidence, virus transmission capacity, and severity of COVID-19 at altitude on the American continent. *PLoS One*. 2021;16(3):e0237294.
- Machicado CG. Las olas del COVID-19 y la necesidad de nuevas estadísticas [Internet]. Instituto de Estudios Avanzados en Desarrollo. 2022 [citado 26 de julio de 2023]. Disponible en: <https://inesad.edu.bo/dslm/2022/02/las-olas-del-covid-19-y-la-necesidad-de-nuevas-estadisticas/>
- Singhal T. A review of coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020;87(4):281-6.
- Fernández-de-las-Peñas C, Navarro-Santana M, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, García-Azorín D, Arendt-Nielsen L, et al. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature. *Eur J Neurol*. 2021;28(11):3820-5.
- Díaz-Reyna D, Pineda-Cásares F, Andrade-Galicia A, Aguilar-García CR, Gutiérrez-Ortiz M, Gelover-Manzo R, et al. Frecuencia de anosmia y disgeusia en pacientes hospitalizados con SARS-CoV-2. *Med Int Méx*. 2021;37(1):56-61.
- Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020;16(11):636-44.
- Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O, et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90-111.
- Valero Cedeño NJ, Vélez Cuenca MF, Duran Mojica AA, Torres Portillo M. Afrontamiento del COVID-19: estrés, miedo, ansiedad y depresión? *Enferm Inv*. 2020;5(3):63-70.
- Caronna E, Ballvé A, Llauro A, Gallardo VJ, Ariton DM, Lallana S, et al. Headache: a striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia*. 2020;40(13):1410-21.
- Fernández-de-las-Peñas C, Cuadrado ML, Gómez-Mayordomo V, Torres-Macho J, Pellicer-Valero OJ, Martín-Guerrero JD, et al. Headache as a COVID-19 onset symptom and post-COVID-19 symptom in hospitalized COVID-19 survivors infected with the Wuhan, Alpha, or Delta SARS-CoV-2 variants. *Headache*. 2022;62(9):1148-52.
- Dono F, Consoli S, Evangelista G, D'Apolito M, Russo M, Carrarini C, et al. New daily persistent headache after SARS-CoV-2 infection: a report of two cases. *Neurol Sci*. 2021;42(10):3965-8.
- Yong SJ, Liu S. Proposed subtypes of post-COVID-19 syndrome (or long-COVID) and their respective potential therapies. *Rev Med Virol*. 2022;32(4):e2315.
- Pérez Hernández C. Encefalitis miálgica o síndrome de fatiga crónica: implicaciones para su abordaje desde las unidades del dolor en la era post-COVID. *Rev Soc Esp Dolor*. 2021;28(5):250-1.
- Cheng Q, Yang Y, Gao J. Infectivity of human coronavirus in the brain. *EBioMedicine*. 2020;56:102799.
- Lamprecht B. Gibt es ein Post-COVID-Syndrom? *Pneumologie*. 2020;17(6):398-405.
- Becker JH, Lin JJ, Doernberg M, Stone K, Navis A, Festa JR, et al. Assessment of cognitive function in patients after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2130645.
- Hingorani KS, Bhadola S, Cervantes-Arslanian AM. COVID-19 and the brain. *Trends Cardiovasc Med*. 2022;32(6):323-30.
- Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronskey A, Kesari S, Lybeck M, et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):66-74.
- Mendoza Chávez R, Mendoza Rodríguez M, López González A, Cortés Munguía JA, Mendoza Chávez R, Mendoza Rodríguez M, et al. Aspectos epidemiológicos del síndrome de inmunosupresión, inflamación y

catabolismo persistente en pacientes crónicos críticamente enfermos.  
Med Crit. 2019;33(1):21-5.

30. Eltzhig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. N Engl J Med. 2011;364(7):656-65.

**Correspondencia:**

Ingrid Gaby Melgarejo Pomar

Dirección: Zona Miraflores Complejo Hospitalario de Miraflores, Calle Claudio Sanjinés. La Paz, Bolivia.

Celular: + 591 701 365 68


Correo electrónico: [ingridmeldany@gmail.com](mailto:ingridmeldany@gmail.com) / [igmelgarejo@umsa.bo](mailto:igmelgarejo@umsa.bo)

Recibido: 31 de mayo de 2023

Evaluado: 19 de junio de 2023

Aprobado: 24 de julio de 2023

© La revista. Publicado por la Universidad de San Martín de Porres, Perú.

 Licencia de Creative Commons. Artículo en acceso abierto bajo términos de Licencia Creative Commons. Atribución 4.0 Internacional. (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

**ORCID iD**

Ingrid Gaby Melgarejo Pomar  <https://orcid.org/0000-0002-2485-9894>

Elfride Balanza Erquicia  <https://orcid.org/0000-0002-2128-3973>