

## Dolor neuropático en pacientes con COVID-19: una perspectiva actual

Diana Laura Ortega-Paniagua, Lidia Jaqueline Rodríguez-Hernández, Lizzet Berenice Vázquez-Elizarraraz, Jaqueline Hernández-Aguilar, Julissa Gisela Ramírez-Jaramillo, Samantha Abigail González-Mendoza, Monserrat Fernández-Moya, Osmar Antonio Jaramillo-Morales<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Enfermería y Obstetricia, División de Ciencias de la Vida, Campus Irapuato-Salamanca, Universidad de Guanajuato. Carretera Irapuato-Silao km. 9, El copal, complejo 2 de la DICIVA, Irapuato, Guanajuato, México

### Resumen

La enfermedad por COVID-19 ha demostrado ser todo un reto para la comunidad científica y el personal sanitario, pues la infección por SARS-CoV-2 no solo afecta el sistema respiratorio, sino que ha demostrado un gran alcance a otros sistemas y sus órganos, incluidos el sistema nervioso dentro sus divisiones; sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP). En este contexto, estudios clínicos han reportado la prevalencia de dolor neuropático en pacientes COVID-19, los cuales no suelen tener una buena respuesta al tratamiento farmacológico. Sin embargo, no está bien establecido en qué sentido la enfermedad de COVID-19 modifica la percepción del dolor o los mediadores químicos que están involucrados, así como su mecanismo de acción. El presente artículo tiene como objetivo dar una revisión actualizada de estos temas, dado que el transcurso de la enfermedad ha tomado un rumbo diferente del que se tenía previsto y ha tenido complicaciones distintas durante su diagnóstico y tratamiento.

**Palabras clave:** Covid-19; dolor neuropático; relación.

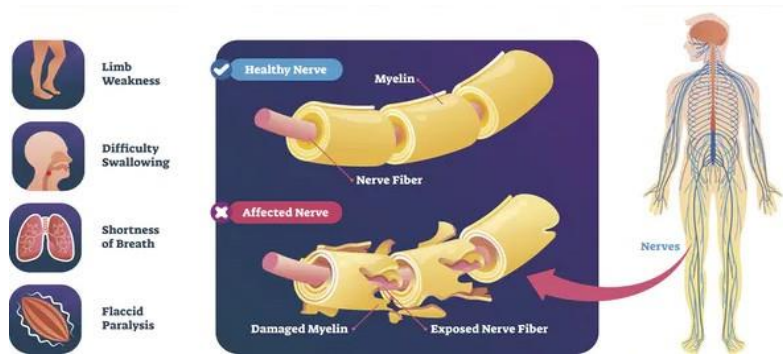
### Generalidades de la COVID-19

La COVID-19 es un síndrome respiratorio agudo severo que se asocia con enfermedad respiratoria y fiebre. El virus causante de esta enfermedad lleva por nombre coronavirus SARS-CoV-2, se originó en Wuhan, China y hasta ahora, se ha esparcido por todo el mundo. Además de los síntomas respiratorios que presentan la mayoría de los pacientes, se puede presentar cefalea, accidente cerebrovascular, convulsiones, encefalitis, hipogeusia y neuralgia [1]. El 11 de marzo de 2020 la Organización Mundial de la Salud (OMS), declaró la enfermedad del coronavirus 2019 como pandemia. El epicentro de esta enfermedad fue China y se desplazó con rapidez hacia Europa y a los Estados Unidos de América en unas semanas [2].

El SARS-CoV-2 infecta las células a través del receptor 2 de la enzima convertidora de angiotensina, con la ayuda de proteasas que preparan la proteína de pico del virus para mejorar la entrada celular. Esta enzima está presente en varios tejidos del cuerpo, tales como el sistema nervioso y el músculo esquelético [3].

Por otra parte, las neuropilinas 1 y 2 (NRP1 y NRP2) actúan como factores de entrada viral adicionales. La infección por SARS-CoV-2 causa la enfermedad COVID-19. El SARS-CoV-2 es un virus de ARN de sentido positivo, por lo que produce ARN monocatenario estructurado extracelular. Estos ácidos nucleicos extracelulares (ARN o ADN) son signos de infección o daño celular y, por lo tanto, inducen una fuerte respuesta inmunitaria. [4]

En términos generales, los coronavirus están asociados con casos de parálisis flácida aguda, encefalitis y con el Síndrome de Guillain-Barré [Figura 1], también se conoce que son neuroinvasores y que posiblemente usen el transporte axonal para su propagación. Así mismo, se le ha asociado con la presencia de anosmia, gracias a que invade el bulbo olfatorio, pero curiosamente, en un estudio se dio a conocer que los pacientes que presentaban anosmia tenían hasta diez veces menos de probabilidades de ser hospitalizados [5]. La infección viral tiene manifestaciones neurológicas no solo en el Sistema Nervioso Central (SNC) sino también en el Sistema Nervioso Periférico (SNP). En el SNC, se puede manifestar con convulsiones, mareos, cefalea, ataxia, encefalitis, alteración del sensorio y accidente cerebrovascular, mientras que en el SNP se refiere más a lesiones del sistema músculo esquelético y afectación de nervios periféricos, en forma de hiposmia e hipogeusia [2]. En conjunto, puede generar un cuadro clínico con una variedad de síntomas y síndromes como dolor de cabeza, mareos, confusión, ataxia, epilepsia, accidente cerebrovascular isquémico, dolor neuropático y miopatía. Por otro lado, la hiposmia puede ser el síntoma único en los portadores de COVID-19 [3].



**Figura 1.** El síndrome de Guillain-Barré (GBS) es una neuropatía postinfecciosa inmunomediada que no es muy frecuente y normalmente provoca debilidad cada vez más fuerte. Este síndrome se ha destacado por ser una posible secuela del COVID-19 [1].

Imagen encontrada en: H-Y. Chou, S., Sarwal, A., & Dangayach, N. S. (2020, 24 julio). Síndrome de Guillain-Barré raro trastorno neurológico relacionado con COVID-19. The Conversation.

<https://theconversation.com/sindrome-de-guillain-barre-raro-trastorno-neurologico-relacionado-con-covid-19-143308>

## Dolor Neuropático

El dolor neuropático se puede definir como aquel dolor resultante a causa de una lesión o enfermedad en el sistema nervioso somatosensorial. Al ser resultado de alguna enfermedad como un síntoma latente, podemos mencionar los siguientes padecimientos: neuropatía periférica, trastornos a la médula ósea, esclerosis múltiple, accidente cerebrovascular e infección [6]. Es un síntoma muy poco frecuente dentro de la pandemia y aún faltan más investigaciones que confirmen el daño causado al sistema nervioso por el virus SARS-CoV-2, sin embargo, las primeras manifestaciones neurológicas encontradas en pacientes que han dado positivo a COVID-19 indican: cefalea, mareos, alteración de la conciencia, alteración sensitiva, convulsiones, ataxia, accidente cerebrovascular y encefalitis como señal de afectación al sistema nervioso central [7, 2]. Cuando el virus invade los nervios periféricos (SNP), las investigaciones revisadas informan que los principales indicadores para detectar la infección por SARS-CoV-2 se manifiestan mediante la alteración del gusto, el olfato, la visión, dolor nervioso y compromiso musculoesquelético al dañar las fibras nerviosas [6, 7]. Muchas interrogantes quedan por contestar pues no es el mismo desarrollo de la enfermedad en pacientes con COVID-19, ya que la severidad no es un factor claro que asegure el impacto al sistema nervioso.

Otras complicaciones poco frecuentes resultantes de la pandemia COVID-19 han sido casos de pacientes diagnosticados con el Síndrome de Guillain-Barré (SGB) como consecuencia de una complicación neurológica [1].

La infección ataca a los pacientes de distintas maneras y es vital conocer las afecciones que esto pueda ocasionar, algo que está preocupando al personal sanitario son las secuelas que el virus deja tras contraer la infección o durante su progreso. Varios estudios han concluido encontrar la cepa del virus en el Líquido Cefalorraquídeo y es un signo alarmante, ya que varias de las complicaciones al sistema nervioso resultan proceder de esta afección. La meningitis viral y la encefalitis han sido complicaciones que resultan de pacientes infectados por el SARS-CoV-2 y es fundamental reconocer su derivación al momento de la atención, pues si no se presta atención puede afectar el sistema somatosensorial [2]. Así mismo, la desmielinización de la médula ósea a causa del COVID-19 es otra de las consecuencias de esta enfermedad. Hasta el momento no hay evidencias de que sea una complicación frecuente y por tal motivo se debe estar pendiente de los primeros síntomas que la relacionen [8]. La gravedad de la infección hace que su identificación a otras secuelas sea muy difícil de diagnosticar, y por otra parte, es vital para frenar el deterioro neurológico en los pacientes de COVID-19. Al ser un virus que compromete la homeostasis corporal, la afectación al sistema respiratorio puede ser, como lo mencionan varios autores, responsable de causar lesiones en el sistema nervioso [2].

Uno de los casos reportados en China indica a un paciente infectado por SARS-CoV-2 que ha sido diagnosticado con mielitis aguda y es posible que esté afectando la médula espinal, los primeros síntomas neurológicos coinciden con el transcurso de la enfermedad COVID-19, y se muestra avances de desmielinización parainfecciosa lo que ocasiona debilidad en sus extremidades [2].

Sheraton y cols, plantean la hipótesis de que las complicaciones neurológicas manifestadas son resultado de distintos mecanismos de afectación, los síntomas que aquejan al SNC pueden ser producto de ciertos mecanismos inflamatorios, en cambio, la afectación al SNP puede ser ocasionado por procesos inmunomediados, aunque todavía no se puede confirmar debido a la falta de investigación en la relación del COVID-19 con el dolor neuropático [7].

Aunque no se han descrito muchos informes que relacionen los síntomas referentes al dolor neuropático y la

infección por SARS-CoV-2, los pocos resultados que si lo demuestran indican la percepción que tienen los pacientes a las manifestaciones neurológicas ocasionadas por la enfermedad de COVID-19 que describen dolor neuropático como una sensación de picazón o ardor, sensación parecida a una descarga eléctrica, sensación de hormigueo y/o entumecimiento, sensación de hipersensibilidad al dolor o relacionado con el dolor que provocan las quemaduras [Figura 2] [5, 6].

Por tanto, la invasión viral al sistema nervioso todavía no es del todo clara, pues la infección por SARS-CoV-2 es un reto para predecir el impacto que tendrá en los pacientes y sobre todo en aquellos con enfermedades degenerativas y comorbilidades. Estos factores de riesgo predisponen una mayor atención durante el transcurso de la enfermedad, ya que las secuelas al contraer COVID-19 pueden ser bastante graves y variar desde una convulsión, hasta provocar lesiones cerebrales o cardiovasculares [2].

Sin embargo, cualquier indicio de una infección viral puede ser primordial para comenzar a estudiar las posibles afectaciones al sistema nervioso; los pacientes que han demostrado un alto grado de complejidad durante la enfermedad por COVID-19 y aquellos que tras su recuperación todavía tienen consecuencias por la infección del virus SARS-CoV-2, han sido el resultado del desconocimiento que se tiene sobre esta pandemia, pues en un principio se tenía documentado el transcurso de la enfermedad y se creía que solamente afectaría el sistema respiratorio en general y esto ocasionó la omisión de síntomas latentes y leves que indicaban afectación multiorgánica que se pasaron por alto [3]. Como hemos observado, el transcurso de la enfermedad ha tomado un rumbo diferente del que se tenía previsto y ha tenido complicaciones distintas durante su diagnóstico y tratamiento.



**Figura 2.** Los pacientes refieren este tipo de sensaciones al hablar de su dolor, y un 7 a 10% de la población europea presenta dolor neuropático por un funcionamiento anormal del sistema nervioso, que interpreta los estímulos de forma errónea [2].

Imagen encontrada en: Fuentes, D. M. (s.f.). *Dolor.com*. Obtenido de <https://www.dolor.com/para-sus-pacientes/tipos-de-dolor/dolor-neuropatico>

## Covid-19 y Dolor Neuropático

La enfermedad por COVID-19 ha demostrado ser todo un reto para la comunidad científica y el personal sanitario, pues la infección por SARS-CoV-2 no solo afecta el sistema respiratorio, sino que ha demostrado un gran alcance a otros sistemas y sus órganos, incluidos el sistema nervioso dentro sus divisiones; sistema nervioso central (SNC) y sistema nervioso periférico (SNP) [Figura 3] [3]. En este contexto, estudios clínicos han reportado la prevalencia de dolor neuropático en pacientes COVID-19, los cuales no suelen tener una buena respuesta a diferentes terapias, aunado a que se acompañan de trastornos psiquiátricos como depresión y, por lo tanto, disminuyen la calidad de vida del paciente. [6]

Existen pocos avances para comprender totalmente la interacción entre los virus y los nociceptores (receptores que detectan estímulos causantes del dolor), entre estos se encuentra el descubrimiento de una de las formas más comunes de dolor neuropático “la neuralgia post herpética” causada por el virus de la varicela-zóster. La manera en cómo afecta este virus a los nociceptores es permaneciendo latente en las neuronas del DRG (ganglio de la raíz dorsal) o del TG (ganglio trigémino) después de la varicela hasta que se reactiva causando un caso agudo de herpes zóster, sin embargo, aunque se han realizado avances recientes es probable que esta enfermedad neuropática sea erradicada mediante la vacunación antes de comprender totalmente los mecanismos básicos que causan el dolor [4].

Con respecto al COVID-19, el dolor neuropático no se manifiesta de la misma manera en cómo sucede con el virus de la herpes zóster, ya que este causa dolor unilateral en un patrón radicular o dermatológico que suele incluir la cara

anterior del nivel afectado (Bennett y Watson, 2009) [5]. En cambio, en pacientes hospitalizados por COVID-19 el dolor neuropático se presenta bilateral afectando a una zona inervada por múltiples niveles de nervios espinales y puede ser limitado a una zona en particular como la espalda, como es el caso de una mujer de 40 años que en su segundo día de admisión desarrolló un dolor de cuello y espalda que era constante, de calidad ardiente, y exacerbado por el tacto ligero y el calor, llevar ropa le causaba dolor e interfería con su sueño, la zona era sensible a un ligero golpe de dedo. Por lo que se sabía hasta el momento, este tipo de dolor bilateral no era un patrón descrito previamente para un dolor neuropático vírico [5]. A pesar de que el dolor se encuentra entre una de las protecciones corporales, la nocicepción debe ser controlada. En un estudio realizado en 13 hospitales ubicados en Indonesia, se obtuvieron resultados de los cinco principales síntomas clínicos de los pacientes que sufren dolor neuropático, que son, sensación de picazón, sensación parecida a una descarga eléctrica, quemaduras, parestesia e hiperalgesia [6].

En la actualidad no está bien establecido el mecanismo molecular por el cual se originan estos síntomas característicos del dolor neuropático en pacientes que han presentado la COVID-19. Hasta la fecha se ha descubierto que el genoma del SARS-CoV-2 codifica 27 proteínas, entre ellas se encuentra la proteína spike que por lo que se sabe hasta el momento se une a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), sin embargo esta proteína también puede ser dividida por la furina que es una enzima proteasa que se encuentra en muchos tejidos como en los pulmones, el hígado y el intestino delgado, esto hace que la proteína se una a la NRP1 (neuropilina 1) y NRP2 (neuropilina 2), que son receptores de la transmembrana que afectan a muchos procesos. Estas interacciones aumentan la probabilidad de que la célula sea invadida por el SARS-CoV-2 [4], aunado a que este virus de ARN actúa sobre el receptor tipo Toll 3 activando la producción de interferones de tipo I en las células del huésped, este es el primer paso de la respuesta antiviral [4,3]. Como sabemos los interferones son un grupo de glicoproteínas que pertenecen a la clase de proteínas conocidas como citocinas, y estas son moléculas que se emplean para la protección del sistema inmunitario participando en la eliminación de patógenos, como virus en este caso.

Recientemente, evidencia clínica en pacientes COVID-19 indican que la incidencia del dolor musculoesquelético se asocia a un aumento de las respuestas inflamatorias, estas se dan por un aumento de las citoquinas (o citocinas) proinflamatorias que pueden llegar a inducir la formación de prostaglandina E2, la función de este tipo de prostaglandina es mediar el dolor con su efecto sobre los receptores periféricos del dolor. Por lo tanto el aumento de las citoquinas proinflamatorias puede llegar a provocar tormentas de citocinas. Las tormentas de citocinas son respuestas inflamatorias incontroladas que resultan en la liberación en grandes cantidades de mediadores químicos (citoquinas y quimiocinas proinflamatorias) que se producen por la infección del SARS-CoV-2. De acuerdo con los resultados observados en otro estudio clínico se encontró que en los casos más graves se presentaban niveles elevados de interleucina 2R (IL-2R), IL-6, IL-10 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Por lo que se llegó a la conclusión de que altos niveles de citoquinas y quimiocinas proinflamatorias daba lugar a un empeoramiento de la respuesta inflamatoria, provocando daños en los tejidos y fallos en los órganos. De esta manera se puede pensar que estas tormentas de citoquinas que se producen con el aumento de citocinas proinflamatorias pueden tener un rol importante en la conducta nociceptiva presente en estos pacientes [6].

Gracias a esta información se han podido elaborar y probar hipótesis en donde se da a conocer que los 2 interferones de tipo I,  $\alpha$  y  $\beta$ , podrían estar relacionados con la causa del dolor mediante la acción directa que tiene sobre los nociceptores. Estudios preclínicos han demostrado que los interferones de tipo I causan dolor que es inducido por el virus a través de una acción sobre las neuronas sensoriales en las que las proteínas antivirales producen una respuesta de señalización distinta que provoca el aumento de la excitabilidad en los nociceptores, sin embargo aún no se ha comprobado que el ARN tenga una acción directa sobre los nociceptores. Aunque con este estudio se llega a la conclusión de que los interferones de tipo I producidos en los pacientes con COVID-19 podrían ser uno de los principales factores que provocan el dolor de cabeza y los dolores generales que se asocian con la enfermedad [4].

También se reportó que la infección por COVID-19 aumenta los niveles plasmáticos de OSM (oncostatina-M), un miembro de la familia IL-6, la cual se sabe que participa en la modulación del dolor neuropático, De manera que, es posible postular que OSM (oncostatina-M) podría contribuir a agudizar los estados de dolores presentes [4].

Otro mecanismo es la unión que tiene este virus con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) ya que este se determina como el receptor funcional del SARS-CoV 2, encontrado en el sistema nervioso y los músculos esqueléticos; (confirmado en otras afecciones por CoV, como el SARS-CoV y MERS-CoV). Entre los estudios, se encontró el ácido nucleico del SARS-CoV presente en el líquido cefalorraquídeo y en el tejido cerebral de los pacientes positivos al virus; se codificó el ARNm de varias proteínas de este virus, y se observó, que al igual que el SARS-CoV, este utiliza el pico de proteína S1, siendo que este permite la unión de viriones con la membrana celular al momento en el que interactúa con el receptor ACE2 en el huésped.[6]

Entre los demás mecanismos que se relacionan con la infección por coronavirus, y que provocan daños en el sistema nervioso, encontramos los siguientes:

1. Lesión por infección directa:



Tanto la proteína como el material genético del virus pueden ser detectados en el líquido cefalorraquídeo o en el tejido cerebral, esto indica compromiso del sistema nervioso dañado a causa de los virus [6].

2. Vías de circulación sanguínea:

Esto puede ser ejemplificado con el virus de la encefalitis japonesa, este tipo es un virus atípico y entra al SNC por medio de la circulación sanguínea a través de las picaduras de los mosquitos; posteriormente es liberado en la sangre para así replicarse en macrófagos mononucleares por todo el cuerpo; esto aumenta la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, y permite la entrada del virus al cerebro, causando así una encefalitis viral. Aunque en diferentes estudios se demuestra que es muy rara la vez en que el sistema nervioso es atacado por el virus a través de esta vía [6].

3. Vías de las neuronas:

Las terminaciones nerviosas sensoriales o motoras son infectadas de manera retrógrada o anterógrada por los virus a través de las proteínas motoras, como lo son, dineína y quinesina. Una de las vías neuronales es el transporte de neuronas olfativas. Lo que permite que el CoV ingrese al cerebro entre el pasaje del epitelio nasal y el SNC (formado por el nervio olfatorio, el bulbo olfatorio en la cavidad nasal y el prosencéfalo). Posteriormente de haber infectado las células nasales, el virus entra en el nervio olfatorio y en el bulbo olfatorio para lograr así, llegar al cerebro y al líquido cefalorraquídeo para replicarse e invadir hacia el sistema nervioso central [6].

4. Lesión hipóxica:

La rotura de los alvéolos es provocada gracias a la multiplicación del virus en el tejido pulmonar, lo que provoca hipoxia en el SNC. La vasodilatación cerebral, el edema intersticial, la obstrucción del flujo sanguíneo cerebral e incluso, el dolor de cabeza debido a isquemia, son provocados por el ambiente ácido de la zona. Es muy común que los pacientes con COVID-19 sufran de hipoxia severa lo que favorece que sea capaz de causar daño al sistema nervioso [6].

5. Inmunidad:

Una infección viral puede causar SRIS (síndrome de respuesta inflamatoria sistémica), como ejemplo tenemos una neumonía grave. Como sabemos, el SARS y el COVID-19 causaron una alta mortalidad. Se ha demostrado en diferentes estudios que un gran número de factores inflamatorios muestran aumento en la infección por CoV [6].

6. Otras causas:

El SNC consta de una gran estructura parenquimatosa, es decir, una barrera para que los virus puedan atravesar mediante esta capa. Sin embargo, una vez que el virus logra tener acceso al SNC, es muy difícil poder eliminarlo pues se carece de la concentración de antígenos complejos en las células nerviosas, y la eliminación del virus en las células nerviosas depende únicamente del papel de las células T citotóxicas [6].

## Manual COVID-19 para el neurólogo general

Editores  
David Ezpeleta  
David García Azorín

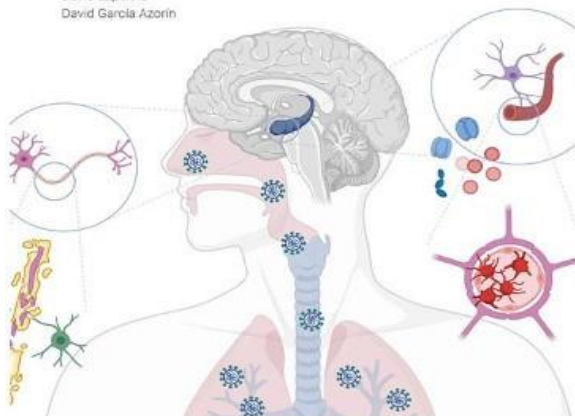


Figura 3. Cefaleas, mareo, confusión, alteraciones del gusto y olfato, dolor muscular y debilidad son los principales síntomas neurológicos de los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2.

Algunos de los mecanismos de daño del sistema nervioso debido al proceso de infección por COVID-19, juegan un papel en el desarrollo del dolor neuropático. Está asociado con el hecho de que el dolor neuropático es el resultado de una enfermedad o de una lesión en SNC o en el SNP, entonces las lesiones pueden ocurrir en cualquier momento. Estas fibras nerviosas dañadas, envían una señal incorrecta a los demás centros del dolor lo que podría convertirse en dolor neuropático. [6] Sin embargo, no está bien establecido en qué sentido la enfermedad de COVID-19 modifica la percepción del dolor o los mediadores químicos que están involucrados, así como su mecanismo de acción.

## Tratamiento farmacológico

Durante la pandemia de COVID-19 el personal sanitario se ha encontrado con grandes retos al intervenir a pacientes infectados por SARS-CoV-2 ya que las afectaciones y consecuencias son más devastadoras de lo que se esperaba en los primeros pronósticos durante el transcurso de la enfermedad; por tal motivo la detección oportuna a los primeros síntomas es crucial para determinar las posibles manifestaciones que este padecimiento pueda ocasionar y de esta manera contribuir con el tratamiento correspondiente adecuándose a las necesidades del paciente.

Como hemos observado, los pacientes infectados por el virus SARS-CoV-2 no solo han demostrado signos correspondientes a la infección o complicaciones en el sistema respiratorio ya que las investigaciones también demuestran compromiso del sistema nervioso. Los profesionales de la salud evalúan el dolor mediante escalas basadas en la percepción que se tiene en ese momento, por el contrario, ha sido un problema para aquellos pacientes inconscientes o en intervenciones médicas de alto grado [7]. El dolor neuropático se comenzaba a estudiar más a profundidad antes de la pandemia por COVID-19 y se han creado numerosas recomendaciones terapéuticas para el alivio del dolor; NeuPSIG (en inglés, Special Interest Group on Neuropathic Pain) y la IASP (International Association for the Study of Pain) publicaron una guía para el tratamiento farmacológico del dolor neuropático [9].

Los AINES y analgésicos no opioides han mostrado ser la primera línea de acción terapéutica y aunque se cree que pueden causar complicaciones en el tratamiento o efectos adversos en pacientes de COVID-19, la OMS ha evaluado estudios tanto en niños como adultos y no ha encontrado evidencia suficiente que compruebe esta suposición [7]. De la misma manera, dentro de este grupo, se ha demostrado que los medicamentos antidepresivos tricíclicos (ADT) especialmente la amitriptilina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) singularmente la duloxetina han sido efectivos para tratar varias situaciones de dolor neuropático. Aunque pueden tener efectos secundarios como somnolencia, mareos, hipotensión ortostática y causar prolongación del intervalo QT sobre todo en adultos mayores, por ello antes de administrar los fármacos se debe investigar los posibles efectos que puedan tener en el paciente según su condición física [9].

El ibuprofeno es un AINE ampliamente disponible que se utiliza como tratamiento en pacientes con síntomas clínicos leves o moderados. Sin embargo un informe realizado por un especialista francés en enfermedades infecciosas, que posteriormente fue confirmado por el Ministro de Sanidad francés y la OMS demuestra controversia por la seguridad del uso de este fármaco, ya que menciona el desarrollo de síntomas graves en una fase temprana de la infección en cuatro niños con la administración de este. Además en este mismo estudio se informó que el uso prehospitalario del AINE en el tratamiento de los síntomas de neumonía adquirida estaba relacionada con el empeoramiento limitado de la gravedad en la neumonía, prolongación en la hospitalización y ocasionando derrames pleurales más graves. Por otro lado se menciona que la OMS publicó algunas recomendaciones subrayando que no existían pruebas en donde se comprobará la descompensación de este fármaco en pacientes con COVID-19, sin embargo en varios estudios se sugiere que estos efectos deben ser considerados para el tratamiento de COVID-19 [7].

Hasta el momento no se ha encontrado evidencia para que los pacientes con algún tratamiento crónico y que se tengan sospechas o sean diagnosticados con la infección por SARS-CoV-2 deban suspender la terapia con AINES por otros analgésicos no opioides. Por ende, los pacientes con comorbilidades cardiovasculares o cerebrovasculares enfermos de COVID-19 obstaculizan el tratamiento de los síntomas con analgésicos no esteroideos (AINES). Las complicaciones como insuficiencia cardíaca y daño cardíaco sustancial hacen imposible que los AINES sean utilizados para el tratamiento de los síntomas por COVID-19, lo que ha ocasionado el 12% de las muertes por la infección de SARS-CoV-2 [7].

Dentro de los medicamentos de primera línea de acción se menciona la efectividad de la pregabalina y gabapentina durante el tratamiento de las afecciones que atacan el sistema nervioso periférico (SNP) y causan dolor neuropático; especialmente la pregabalina es un fármaco sumamente recomendado para el alivio del dolor neuropático en el sistema nervioso central (SNC) [9].

En el caso de una paciente de 40 años que llegó al hospital con cuatro días desde que se le empeoró la tos seca,

disnea, dolores en todo el cuerpo en general y escalofríos, se menciona que fue diagnosticada con neumonía COVID-19 y de acuerdo a los protocolos de la institución en la que se le trató, se indicó medicación domiciliaria con hidroxyclorequina y apixaban, también se le administró prednisona oral, albuterol e ipratropios nebulizados por presunta EPOC y exacerbación del asma. No se le trató con fluoroquinolonas ni con algún otro antibiótico. Al paso de los días, presentó un dolor constante al tacto ligero y al calor, el cual describió con una intensidad de 7/10, a pesar de que se le trató con acetaminofén, un AINE, oxicodona y tramadol, no se alivió el dolor de la paciente. Hasta que se administró gabapentina se le pudo aliviar, incluida la sensación de dolor al usar ropa y la sensibilidad al calor. Al cabo de cuatro días, sus síntomas mejoraron y después de un mes el dolor seguía disminuyendo gracias a la gabapentina. Por tal motivo, la gabapentina puede ser eficaz para aliviar el dolor neuropático relacionado a la enfermedad de COVID-19 [5].

El metamizol es otro de los medicamentos que hasta el momento han sido eficaces para combatir el dolor ocasionado por la infección del virus SARS-CoV-2 pues no interactúa con los agentes terapéuticos usualmente utilizados durante el tratamiento. Se ha observado que afecta a la proteasa principal del virus por lo que su transcripción y replicación se ve afectada. Por tanto, la administración de metamizol no es del todo clara debido a que causa agranulocitosis lo que puede ocasionar un gran efecto adverso en pacientes con COVID-19 [7].

Los medicamentos considerados segunda línea de acción farmacológica incluyen agentes tópicos indicados para el alivio del dolor neuropático periférico como los apósitos de lidocaína al 5% que tienen un efecto analgésico local en los nervios dañados. La capsaicina es un bloqueador del receptor de potencial transitorio vaniloide tipo 1 (TRPV1) lo que produce dolor y eritema; la aplicación del parche de capsaicina al 8% es utilizado para el rápido alivio del dolor en pacientes con el sistema nervioso periférico comprometido que ocasiona dolor evitando así la medicación analgésica. La aplicación tópica como tratamiento local ayuda a saltar el metabolismo hepático lo que reduce efectos farmacológicos indeseados [9]. En pacientes con enfermedades pulmonares y/o complicaciones respiratorias se han tratado con el uso de opioides en pequeñas cantidades y sus resultados han sido efectivos y seguros ya que interactúan sobre el quimiorreflejo que influye en el impulso respiratorio. La inmunosupresión es otra característica de los opioides y aunque todavía no se conoce demasiada información Wiese y cols han observado que la inmunosupresión ocasionada por los opioides influye en la frecuencia de las infecciones. Otros opioides como el tramadol y buprenorfina parecen ser más adecuados para aliviar las complicaciones respiratorias, ya que ninguno de ellos cuenta con propiedades inmunosupresoras y por lo tanto no prolongan la diseminación viral [7].

El tramadol ha sido eficaz para aliviar el dolor neuropático periférico. Es parte de los opioides y aunque es débil se recomienda dejarlo en segundo plano para el uso terapéutico debido a que la mayoría de los opioides genera dependencia y complicaciones después de su administración [9].

Por otra parte, cabe mencionar que para combatir una pandemia de tal magnitud, es necesario reunir toda la información posible sobre cómo se transmite y cuáles son las manifestaciones clínicas comunes, con la finalidad de buscar un tratamiento farmacológico que sea eficaz [2].

## Conclusión

Como hemos observado, hasta el momento aún queda mucho por investigar y determinar cómo es que la infección por SARS-CoV-2 compromete el sistema nervioso que consecuentemente llega a causar dolor neuropático en los pacientes enfermos por COVID-19. Sin embargo, la actual información que se encuentra disponible refleja las complicaciones que esta infección ha ocasionado. El cuadro clínico que se presenta por COVID-19 es muy amplio y varía de acuerdo con edades y género y cada vez surgen más nuevos síntomas. Es muy importante no bajar la guardia y seguir las recomendaciones que nos brindan en el sector de salud para evitar más contagios mientras se siguen con las investigaciones para poder llegar a su fisiopatología y tratamiento farmacológico eficaz.

## Referencias

1. May Yung Tiet & Nazar AlShaikh. (2020, 8 July). Case report: Guillain-Barré syndrome associated with COVID-19 infection: a case from the UK. *DOBMJ Case Reports*, 13(7), 1-4. DOI: 10.1136 / bcr-2020-236536
2. Ardila, A. & Lahiri, D. (2020, April). COVID-19 Pandemic: A Neurological Perspective. *Cureus*, 12(4), 1-9. DOI: 10.7759/cureus.7889
3. Ayşe Nur Özdağ Acarli, Bedia Samanci, Esmé Ekizoğlu, Arman Çakar, Nermin Görkem Şirin, Tuncay Gündüz, Yeşim Parman, Betül Baykan. (2020, June). Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From the Point of View of Neurologists: Observation of Neurological Findings and Symptoms During the Combat Against a Pandemic. *Archives of Neuropsychiatry*, 57 (2), 154-159. DOI: 10.29399 / npa.26148
4. McFarland, A. J., Price, T. J., Shiers, S., & Yousuf, M. S. (2021, 7 January). Neurobiology of SARS-CoV-2 interactions with the peripheral nervous system: implications for COVID-19 and pain. *Pain Reports*, 6(1), 1-10. DOI: 10.1097 / PR9.0000000000000885
5. Aksan, F., Nelson, E. A., & Swedish, K. A. (2020, August). A COVID-19 patient with intense burning pain. *Journal of NeuroVirology*, 26(5),1-2. DOI: 10.1007/s13365-020-00887-4



6. I Putu Eka Widyadharma, Ni Nyoman Shinta Prasista Sari, Kadek Enny Pradnyaswari, Kadek Tresna Yuwana, I Putu Gede Danika Adikarya, Clarissa Tertia, I A Sri Wijayanti, I A Sri Indrayani, Desak Ketut Indrasari Utami. (2020, 27 December). Pain as clinical manifestations of COVID-19 infection and its management in the pandemic era: a literature review. *Nature Public Health Emergency Collection*, 56(1), 121. DOI: [10.1186/s41983-020-00258-0](https://doi.org/10.1186/s41983-020-00258-0)
7. Sylwester Drozdal, Jakub Rosik, Kacper Lechowicz, Filip Machaj, Bartosz Szostak, Paweł Majewski, Iwona Rotter and Katarzyna Kotfis. (2020, 20 July). COVID-19: Pain Management in Patients with SARS-CoV-2 Infection-Molecular Mechanisms, Challenges, and Perspectives. *Brain Sciences*, 10(7), 1-16. DOI: <https://doi.org/10.3390/brainsci10070465>
8. Ritwick Mondal, S. D.-L. (21 de March de 2021). National Center for Biotechnology Information. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7981271/>
9. Alcántara Montero, A., Alonso Verdugo, A., Ibor Vidal, P. J. & Trillo Calvo, E. (2019, November-December). Update in the pharmacological treatment of neuropathic pain. *Medicina de Familia. SEMERGEN*, 45 (8), 535-545. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semerg.2019.05.008>