**COVID PERSISTENTE: ¿DIFERENCIAS ENTRE MUJERES Y HOMBRES?**
*Aconsejo leer antes la ponencia de mis compañeros Martin y Raquel.*

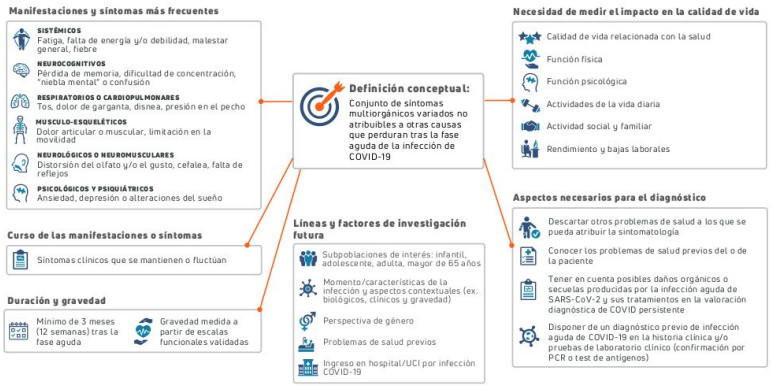
*"Doctora desde que tuve el covid yo no soy la misma"*
He escuchado esta frase en varias ocasiones a pacientes que padecen covid persistente.
La escucha nos obliga a estar atentas y atentos a lo que se esconde detrás de las palabras con las que se expresan las personas a las que acompañamos en nuestras consultas.
Puede parecer que el Covid "nos igualó a todos" como hemos escuchado y leído en diferentes medios de comunicación pero esto no fue así. Y lo mismo pasó con el covid persistente. ¿nos igualó a todos?. ¿A todas?.

## PRIMERO UNOS DATOS. COVID PERSISTENTE (CP) ¿UNA ENFERMEDAD CON ROSTRO DE MUJER? SÍ!!!

Las prevalencias de covid persistente, en función de los diferentes estudios, oscilan entre un 10-15%.[1] Respecto a la población más afectada, en el estudio del Instituto Nacional de Estadística de Reino Unido, se observó una mayor incidencia en **mujeres** [23,6% (IC95%22,2-25,0] versus hombres [20,7% (IC95% 19,3-22,1)],[2]Diferentes estudios refieren que esta prevalencia puede incrementarse notablemente entre las personas que fueron hospitalizadas.
Algunos estudios encontraron que **el sexo femenino** es un factor de riesgo para la persistencia de síntomas (éstas presentaron con más frecuencia mialgias, fatiga, ansiedad o depresión, dolor torácico y alteraciones de la difusión pulmonar, problemas neurológicos y cognitivos, y dolor anginoso).
En otro estudio el primer factor de riesgo asociado a la persistencia de síntomas fue el **sexo femenino**, seguido por tener más de 5 síntomas, presentar disnea, tener trastornos psiquiátricos previos, y la presencia de alteraciones en biomarcadores específicos como el Dímero D, la proteína C reactiva, y el recuento de linfocitos. [3]
En Dinamarca, Blidal et al concluyeron que los factores de riesgo para la presencia de síntomas persistentes fueron ser de **sexo femenino** (44% de mujeres frente a un 24% de hombres) y tener alto índice de masa corporal.
En el informe ciberpostcovid de 2022 del Ministerio de Sanidad en el apartado "Potenciales factores de riesgo y perfiles predisponentes" el factor de riesgo más mencionado es el perfil de mujer y mayoritariamente, de mediana edad.[4]
**La tipología de pacientes con secuelas de la COVID-19 es varón, de unos 70 años, con comorbilidades asociadas. Sin embargo, en el caso de COVID-19 persistente predominan las mujeres de alrededor de 43 años, sin patología previa.**

## LOS SÍNTOMAS ¿SON IGUALES EN MUJERES Y HOMBRES?

**Figura 1.** Definición operativa de COVID persistente y sus elementos clave en el proyecto CIBERPOSTCOVID.



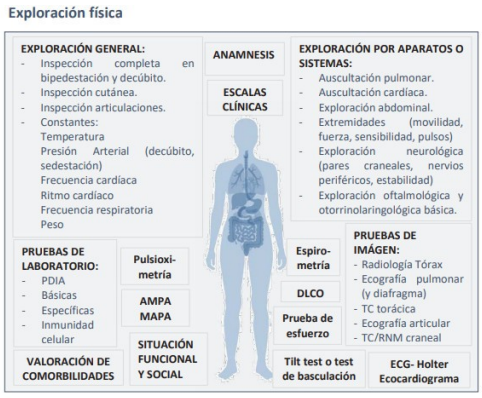

**A modo de mapa guía presento esta imagen que nos puede ayudar para no perdernos en los síntomas.**

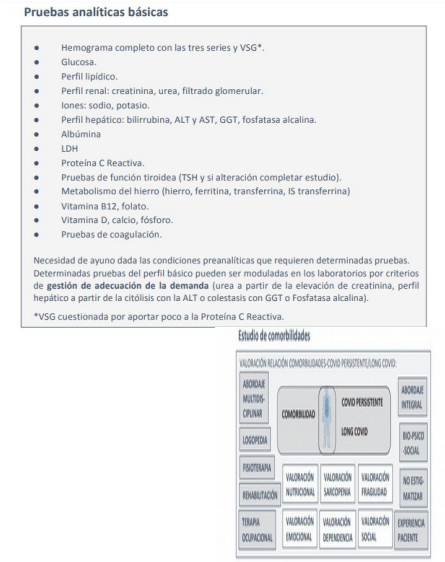
1 https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/InformeSaludyGenero2022/INFORME_SALUD_Y_GENERO_2022.15.09.2022.web.pdf
2 https://www.sanidad.gob.es/areas/alertasEmergenciasSanitarias/alertasActuales/nCov/documentos/20211028_CLINICA.pdf pagina 12
3 https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34024217/
4 https://www.ciberisciii.es/media/3049157/informe-ciberpostcovid-castellano.pdf

En el estudio de seguimiento de cohorte longitudinal (caso control) realizado en el hospital Jin Yin-tan (Wuhan, China)[5] la fatiga o la debilidad muscular fue el síntoma informado con mayor frecuencia pero la proporción disminuyó del 52% a los 6 meses al 20% a los 12 meses. **Comparados hombres y mujeres**, y tras ajustar por múltiples factores de confusión, las mujeres presentaron unas OR de 1,43 para fatiga o debilidad muscular; de 2,00 para ansiedad o depresión; y de 2,97 para alteraciones en difusión pulmonar.
**Ser mujer mantuvo la asociación estadísticamente significativa con el deterioro de la difusión pulmonar tras ajustar por edad y gravedad de la enfermedad y con la fatiga/debilidad muscular tras ajustar por uso de corticoides.**
En el seguimiento de pacientes que habían padecido la COVID-19, se compararon los síntomas de mujeres y hombres 13 y se observó que **8 de los 11 síntomas que se estudiaron eran más prevalentes entre mujeres. Estos síntomas fueron: mialgias, pérdida de apetito, humor bajo, cefalea, náuseas y vómitos, dolor torácico, trastornos del sueño y fatiga.** Mientras que los síntomas como palpitaciones, tos y mareos no presentaron diferencias por sexo. [6]
La fibromialgia es otro de los diagnósticos, el 56,6% eran mujeres. Sorprendentemente, se halló un alto porcentaje de hombres encuestados que cumplían los criterios de fibromialgia, a pesar del sesgo por sexo de las encuestas válidas. Algunos estudios han destacado los paralelismos entre el CP y la encefalitis miálgica/SFC. De hecho, este grupo de pacientes comparten desequilibrio redox, inflamación sistémica y neuroinflamación, alteración de la producción de ATP, y otras anomalías como perfusión cerebral reducida debido a disfunción autonómica y autoanticuerpos dirigidos a objetivos neurales, que serían las responsables de síntomas como la fatiga y la niebla mental. [7]. Otras causas barajadas para las alteraciones cognitivas en otro estudio[8] es que el volumen del plexo coroideo aumenta en el CP y se asocia con cambios cognitivos y cerebrales (los datos no están desagregados por sexo).
Y algo que no debemos olvidar en la práctica clínica: **las mujeres menstruan, menstruamos!.** Pocos estudios se han ocupado de valorar cambios en el ciclo menstrual en el covid ni en el covid persistente. En un grupo de mujeres en edad reproductiva que han padecido la enfermedad, el 25% presentaron cambios en el volumen de pérdida menstrual y el 28% pérdidas disminuidas y ciclos alargados. Las hormonas sexuales y la hormona anti-Mülleriana no presentaron diferencias con el grupo control. Más de la mitad de las mujeres estudiadas que habían padecido COVID-19 presentaron alteraciones del ciclo.[9]

## ¿DEBERÍAMOS PEDIR LAS MISMAS ANALÍTICAS A MUJERES Y HOMBRES?

Esta pregunta es muy difícil de responder. De hecho creo que por ahora no tenemos respuesta.
Resumo la guía de la SEMERGEN recogida en la página web de AMACOP [10]
No encuentro la perspectiva de género ni en la propuesta diagnóstica ni en el abordaje de la enfermedad.




**Pruebas analíticas básicas**

| Perfil sintomático de persistencia de síntomas | Parámetros |
|---|---|
| Astenia<br>Artralgias<br>Mialgias | Proteinograma<br>Ácido úrico<br>FR, ANA, complemento C3-C4 y valorar la betaglicoproteína (beta GP2) o anticuerpos antifosfolípido (si artralgias)<br>Cortisol (si astenia persistente intensa)<br>Enzimas musculares: CK, aldolasa (si mialgias) |
| Síntomas respiratorios:<br>disnea, tos, dolor torácico | Dímero D<br>Péptidos natriuréticos (BNP/NT-proBNP)<br>Troponina (si dolor torácico sospechoso de cardiopatía isquémica)<br>Amilasa/lipasa (si dolor torácico) |
| Síntomas digestivos | Amilasa/lipasa<br>Calprotectina en heces<br>Sangre oculta en heces<br>PCR en heces (si sospecha persistencia virus, aunque no forma parte de la práctica clínica sino de la investigación) |
| Exacerbaciones con picos febriles y sintomatología respiratoria | Antigenuria: neumococo y legionela.<br>Cultivos y otras pruebas microbiológicas en función del foco (hemocultivos, urocultivo, IGRAs)<br>Serología de neumonías atípicas.<br>Procalcitonina. |
| Deterioro físico intenso, cuadro con exacerbaciones y antes del inicio de tratamientos retrovirales | VIH |
| Algunos autores, empiezan a aconsejar realizar un panel de estudio de otros virus | Al menos virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, herpes. |

5 Huang L, Yao Q, Wang Q et al. 1 year outcomes in hospital survivors with Covid 19: a longitudinal cohort study. Lancet 2021; 398:747-5
6 https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/InformeSaludyGenero2022/INFORME_SALUD_Y_GENERO_2022.15.09.2022.web.pdf
7 Opus cit en 6
8 https://www.nature.com/articles/s41380-024-02886-x
9 Opus cit en 6
10 https://www.amacop.org/qu%C3%A9-es-el-covid-persistente/definici%C3%B3n-y-m%C3%A1s

Gracias al estudio de la morbilidad diferencial por parte de la Dra Carme Valls y muchas otras mujeres de la red de mujeres sanitarias a la que pertenezco, sabemos que, l**os fenómenos de autoinmunidad son más frecuentes en mujeres y están relacionados con la cantidad de estrógenos. Algunos estudios apuntan a este aumento de fenómenos de autoinmunidad en el covid persistente y a la persistencia de anticuerpos frente a la proteina spike. ¿Más prevalente en mujeres?**
**Sí** deberíamos tener en cuenta que ante mujeres de edad media con dolor torácico, sin enfermedad cardiovascular previa y antecedentes de infección por COVID-19, se deberá considerar el diagnóstico de isquemia coronaria. [11]

## Recomendaciones a tener en cuenta para el covid persistente desde la perspectiva de género. [12]

1.-Realizar estudios que ofrezcan la posibilidad de analizar los datos desagregados por sexo en el covid persistente.
2.- Crear equipos multidisciplinares desde una perspectiva clínica y de género, diseñados para la asistencia a esta enfermedad.
3.-Realizar diagnóstico precoz, mediante PET-TAC cerebral , y Resonancia Magnética cardíaca con perfusión de adenosina, con especial atención a las mujeres que presenten síntomas sugestivos (persistencia de fatiga, deterioro cognitivo y disfunción microvascular acompañada de síndrome anginoso cardíaco).
4.- Recoger los datos correspondientes en relación con la salud menstrual de las mujeres, como un indicador de rigor en cualquier estudio de investigación en salud, y específicamente en relación con covid persistente.
5.-Colaborar y escuchar a las asociaciones de pacientes de covid persistente.

**Preguntas:**

¿Has acompañado a personas que sufren covid persistente? Comparte cómo has hecho ese acompañamiento.

¿Te habías planteado que podía haber diferencias entre hombres y mujeres en la prevalencia o la sintomatología, o en las pruebas diagnósticas ?

En caso afirmativo ¿cómo has abordado esas diferencias?

11 https://www.revespcardiol.org/en-long-covid-19-microvascular-disease-related-angina-articulo-S1885585721003224
12 Modificado de Opus cit en 6