

Investigación original

11 de junio de 2021

Asociación entre la infección por SARS-CoV-2 y la miopatía inmunomediada en pacientes que han fallecido

Tom Aschman, MD¹; Julia Schneider, Maestría²; Selina Greuel, MD³; et al Jenny Meinhardt, MD¹; Simon Streit, médico¹; Hans-Hilmar Goebel, médico¹; Ivana Büttnerova, MD⁴; Sefer Elezkurtaj, MD³; Franziska Scheibe, MD⁵; Josefine Radke, MD¹; Christian Meisel, MD⁶; Christian Drosten, MD²; Helena Radbruch, MD¹; Frank L. Heppner, MD^{1,7,8,9}; Victor Max Corman, MD²; Werner Stenzel, médico^{1,10}

afiliaciones de autor

JAMA Neurol. Publicado en línea el 11 de junio de 2021. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.2004

Centro de recursos COVID-19

Puntos clave

Pregunta ¿Existe una miopatía asociada a COVID-19 y es un fenómeno viral o posviral?

Hallazgos En este estudio de autopsia de casos y controles, 26 de 43 individuos (60%) que habían muerto con un diagnóstico de COVID-19 mostraron signos de inflamación muscular, que van desde miopatía inflamatoria leve a grave. La inflamación fue más pronunciada en los pacientes con enfermedades crónicas y en los que se habían seroconvertido al SARS-CoV-2 que en los que murieron después de ciclos agudos o subagudos de COVID-19 y en los que murieron por otras enfermedades, y no se encontró evidencia de una infección directa. infección del tejido muscular.

Significado En este estudio, el SARS-CoV-2 se asoció con una miopatía inmunomediada.

Resumen

Importancia Se han notificado casos de mialgia, aumento de los niveles de creatina quinasa y debilidad muscular persistente en pacientes con COVID-19.

Objetivo Estudiar la inflamación del músculo esquelético y del miocardio en pacientes con COVID-19 fallecidos.

Diseño, entorno y participantes Esta serie de autopsias de casos y controles se realizó en un hospital universitario como una investigación post mortem multidisciplinaria. Se incluyeron pacientes con COVID-19 u otras enfermedades críticas que habían fallecido entre marzo de 2020 y febrero de 2021 y a los que se les realizó una autopsia. Se seleccionaron al azar las personas para las que se dispuso de consentimiento informado para la autopsia y el intervalo post mórtem fue inferior a 6 días. Los individuos que estaban infectados con SARS-CoV-2 según los resultados de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa y tenían características clínicas que sugirieran COVID-19 se compararon con individuos con resultados negativos de la prueba de reacción en cadena de la polimerasa del SARS-CoV-2 y una ausencia de características clínicas que sugieran COVID -19.

Principales resultados y medidas La inflamación del tejido del músculo esquelético se evaluó mediante la cuantificación de los infiltrados de células inmunitarias, la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) de clase I y de clase II en el sarcolema, y una evaluación ciega en una escala analógica visual que va desde la ausencia de patología a la patología más pronunciada. La inflamación de los músculos cardíacos se evaluó mediante la cuantificación de los infiltrados de células inmunitarias.

Resultados Cuarenta y tres pacientes con COVID-19 (mediana de edad [rango intercuartílico], 72 [16] años; 31 hombres [72%]) y 11 pacientes con enfermedades distintas de COVID-19 (mediana de edad [rango intercuartílico], 71 [5] años; 7 hombres [64%]) fueron incluidos. Las muestras de

músculo esquelético de los pacientes que murieron con COVID-19 mostraron una puntuación patológica general más alta (media [DE], 3,4 [1,8] frente a 1,5 [1,0]; IC del 95%, 0-3; $P < 0,001$) y una mayor puntuación de inflamación (media [DE], 3,5 [2,1] frente a 1,0 [0,6]; IC del 95%, 0-4; $P < 0,001$). La expresión relevante de antígenos del MHC de clase I en el sarcolema estuvo presente en 23 de 42 muestras de pacientes con COVID-19 (55%) y la regulación positiva de los antígenos de MHC de clase II en 7 de 42 muestras de pacientes con COVID-19 (17%) pero no se encontraron en ninguno de los controles. Mayor número de células asesinas naturales (mediana [rango intercuartílico], 8 [8] frente a 3 [4] células por 10 campos de alta potencia; IC del 95%, 1-10 células por 10 campos de alta potencia; $P < 0,001$). Los músculos esqueléticos mostraron más características inflamatorias que los músculos cardíacos, y la inflamación fue más pronunciada en pacientes con COVID-19 con cursos crónicos. En algunas muestras de músculo, el ARN del SARS-CoV-2 se detectó mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa, pero no se encontró evidencia de una infección viral directa de las miofibras mediante inmunohistoquímica y microscopía electrónica.

Conclusiones y relevancia En este estudio de casos y controles de pacientes que habían fallecido con y sin COVID-19, la mayoría de las personas con COVID-19 grave mostraron signos de miositis que iban de leves a graves. La inflamación de los músculos esqueléticos se asoció con la duración de la enfermedad y fue más pronunciada que la inflamación cardíaca. La detección de la carga viral fue baja o negativa en la mayoría de los músculos esqueléticos y cardíacos y probablemente atribuible al ARN viral circulante más que a la infección genuina de los miocitos. Esto sugiere que el SARS-CoV-2 puede estar asociado con una miopatía posinfecciosa inmunomediada.

Introducción

En 2019, surgió una nueva variante de coronavirus con un impacto global drástico; Actualmente suma hasta 168 millones de casos confirmados de infección por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) síndrome respiratorio agudo severo y un estimado de 3,5 millones de muertes por coronavirus 2019 (COVID-19).¹ Estudios independientes sugieren que del 30% al 60% de los pacientes con infecciones por SARS-CoV-2 experimentan mialgia.²⁻⁴ Se encontró que la mialgia y el aumento de los niveles de creatina quinasa eran más pronunciados en pacientes con enfermedades críticas que necesitaban cuidados intensivos que en individuos que estaban levemente afectados.⁵⁻⁷ Los signos de lesión del músculo esquelético se asociaron con un curso clínico más grave y mayores tasas de mortalidad.^{7,8} Varios informes de casos describen rabdomiólisis,⁹⁻¹⁴ y los hallazgos de la resonancia magnética sugieren miositis.¹⁵⁻¹⁸ Hasta donde sabemos, 3 informes de casos incluyeron biopsias, 2 de los cuales defendían un fenotipo similar a la dermatomiositis.¹⁸⁻²¹ Finalmente, en un gran estudio de seguimiento, dos tercios de los sobrevivientes de COVID-19 experimentaron fatiga o debilidad muscular y 2% a 3% de mialgia, incluso 6 meses después de una infección por SARS-CoV-2.²² Se han encontrado resultados similares en otros lugares.^{23,24}

La miopatía que va desde la miositis leve hasta la rabdomiólisis mortal se ha asociado con muchos virus diferentes.²⁵⁻³⁹ Sin embargo, las biopsias musculares rara vez se realizan en casos clínicamente sospechosos de miositis asociada a virus. Por lo tanto, hasta ahora, según nuestro conocimiento, solo los informes de casos y las series pequeñas ofrecen algunos conocimientos histopatológicos. Aquí, presentamos hallazgos histopatológicos, virológicos, inmunológicos y ultraestructurales completos de muestras de músculo esquelético de individuos que murieron con COVID-19 severo en comparación con pacientes con enfermedades críticas que no fueron COVID-19.

Métodos

Diseño del estudio

Entre marzo de 2020 y febrero de 2021, se obtuvieron muestras de tejido criopreservado de cuádriceps y músculos deltoides y muestras de tejido de pulmón y corazón embebidas en parafina criopreservadas o fijadas con formalina de individuos que murieron con características clínicas de COVID-19 (neumonía bilateral atípica en tomografía computarizada de tórax y hallazgos de laboratorio característicos). Los criterios de exclusión fueron un intervalo post mórtem de más de 6 días y la falta de muestras de músculo esquelético criopreservadas. Además, se utilizaron como controles tejidos del músculo deltoides y / o cuádriceps criopreservados y muestras de corazón y pulmón conservadas en parafina fijadas con formalina de individuos con hisopos nasofaríngeos negativos para SARS-CoV-2 y ausencia de características clínicas de infección por COVID-19. (Mesa ; eTabla 1 del [Suplemento](#)). Se consultaron historias clínicas por edad, sexo, condiciones médicas preexistentes, inicio de síntomas clínicos, tiempo de hospitalización, duración del tratamiento de cuidados intensivos, resultados de laboratorio, medidas terapéuticas y complicaciones. En todos los individuos, se realizó una autopsia de cuerpo entero en los Departamentos de Patología y Neuropatología, Charité – Universitätsmedizin Berlín, Berlín, Alemania. La causa principal de muerte se definió como la afección o lesión que inició la secuencia de eventos que condujeron a la muerte. ⁴⁰

Este estudio fue aprobado por los comités de ética locales, así como por el comité de investigación del COVID-19 del Charité – Berlin Institute of Health, y cumplió con la Declaración de Helsinki; las autopsias se realizaron sobre la base jurídica del artículo 1 de la Ley de autopsias del Estado de Berlín y del artículo 25 (4) de la Ley alemana de protección contra infecciones. El consentimiento informado para la autopsia fue otorgado por los propios pacientes, familiares cercanos o sus tutores legales. Se siguieron las pautas de presentación de informes sobre el Fortalecimiento de la presentación de informes de estudios observacionales en epidemiología ([STROBE](#)).

Pruebas virológicas y serológicas

Se utilizaron muestras de tejido no fijadas y criopreservadas o nativas para la detección y cuantificación del ARN del SARS-CoV-2 mediante la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (RT-qPCR) en muestras de músculo esquelético, corazón y pulmón, como se describió anteriormente. ^{41, 42} Solo las muestras con al menos 2 resultados positivos se consideraron positivas. Se utilizaron oligonucleótidos dirigidos a la secuencia reguladora transcripcional líder y una región dentro del ARN de guía única que codifica el gen SARS-CoV-2 *E* para detectar ARN de guía única, como se describió anteriormente. ^{42, 43}

Realizamos ensayos de inmunoabsorción enzimática anti-SARS-CoV-2 IgG en muestras de suero utilizando un kit disponible comercialmente (Anti-SARS-IgG Kit [Euroimmun]), con una relación de densidad óptica de 1,1 como umbral de positividad. Ensayos de anticuerpos antinucleares, autoanticuerpos específicos de miositis (proteína de matriz antinuclear 2 [anti-NXP2], factor intermediario antitranscripcional 1γ [anti-TIF1γ], gen 5 antimelanoma asociado a la diferenciación [anti-MDA5], anti- partícula de reconocimiento de señal [anti-SRP], anti-Mi2, anti-isoileucil-transferencia de ARN [tRNA] sintetasa [anti-OJ], anti-glicil-tRNA sintetasa [anti-EJ], anti-treonil-tRNA sintetasa [anti- PL7], anti-alanil-tRNA sintetasa [anti-PL12], antihistidil tRNA sintetasa [anti-Jo1] y anti-enzima activadora del modificador 1 tipo ubiquitina pequeña [anti-SAE]) y autoanticuerpos asociados a miositis (anti -Ku, anti-PM75,

Histología e inmunohistoquímica

Las muestras de los músculos cuádriceps y deltoides se congelaron rápidamente y se almacenaron a -80 ° C hasta su posterior procesamiento. Las muestras de tejido pulmonar y cardíaco se fijaron en formalina o se criopreservaron. Las tinciones en muestras criopreservadas se realizaron en secciones de criomicrotomo de 7 μm, y las tinciones en tejido incluido en parafina fijado con

formalina se realizaron en secciones de 4 μm . La tinción histológica de rutina (hematoxilina-eosina, tricrómico de Gömöri y ácido peryódico-Schiff) se realizó de acuerdo con los procedimientos estándar. La tinción inmunohistoquímica se realizó en un tinción automática Benchmark XT (Ventana Medical Systems), como se describió anteriormente.⁴⁴ La detección inmunohistoquímica de SARS-CoV-2 se realizó como se describió anteriormente.⁴²

Puntuaciones semicuantitativas

Se generaron puntuaciones semicuantitativas para el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (antígeno leucocitario humano [HLA] -ABC), clase II (HLA-DR), CD45, CD68, CD8 y NKp46. Dos morfólogos experimentados (WS y TA) observaron diez campos de visión aleatorios de forma independiente con un aumento de $\times 400$ con un microscopio Olympus BX50 (Ocular WH10X-H / 22; campo de alta potencia). Los resultados de tinción positivos con MHC clase I (DAKO; clon W6 / 32, 1: 100) y MHC clase II (DAKO; M0775, 1: 100) se definieron como una clara regulación positiva en el sarcolema; se utilizaron capilares y arteriolas como controles positivos internos. Para la cuantificación de poblaciones de células inmunitarias endomisiales, anticuerpos contra CD45 (DAKO; clon UCHL1, 1: 100), CD68 (DAKO; clon EBM11, 1: 100), CD8 (DAKO; clon C8 / 144B, 1: 100) y NKp46 (R&D Systems; clon MAB1850, 1: 100).

Puntuación de escala analógica visual modificada

Definimos 3 categorías de patología muscular (inflamación, necrosis y degeneración) y aplicamos una puntuación de escala analógica visual modificada inspirada en Wedderburn et al.⁴⁵ La puntuación de patología global fue la puntuación de la escala analógica visual global, teniendo en cuenta las 3 categorías. Todas las muestras se observaron de forma ciega y se clasificaron en una escala de gravedad de 0 (sin patología) a 10 (patología más pronunciada) por 2 observadores de forma independiente (WS y TA).

Microscopio de electrones

Se realizó microscopía electrónica en muestras de músculo cuádriceps de individuos con signos microscópicos de miositis, como se describió anteriormente.⁴² Se evaluaron al menos 100 capilares por muestra, y las imágenes fueron interpretadas por 2 neuropatólogos (WS y HHG) con una dilatada experiencia en análisis ultraestructurales.

Análisis estadístico

Se realizaron análisis estadísticos y se crearon gráficos con GraphPad Prism 9 (software GraphPad). Las visualizaciones de mapas de calor se crearon con el software Orange Data Mining versión 3.28.0 (Universidad de Ljubljana)⁴⁶ y tablas con Excel 2016 (Microsoft). Los datos se presentan como recuentos y porcentajes, medias (DE) o medianas (rangos intercuartílicos [IQR]). Realizamos pruebas de normalidad en GraphPad Prism para decidir la mediana frente a los cálculos de datos medios. Se aplicó la prueba *U de Mann-Whitney* para la comparación de 2 grupos. No se excluyeron puntos de datos y los valores se consideraron significativos con $p < 0,05$.

Resultados

Características de los pacientes

Se incluyeron 43 personas con COVID-19 y 11 pacientes sin COVID-19. De los 43 con COVID-19, 42 tuvieron una detección directa de ARN del SARS-CoV-2 mediante pruebas de amplificación de ácido nucleico del tracto respiratorio superior registradas durante la vida del paciente. En 1 caso con características clínicas sugestivas de COVID-19 y prueba serológica de infección por SARS-CoV-2, no se dispuso de datos de RT-qPCR de por vida, pero se detectaron altas cargas virales en el tracto respiratorio inferior después de la muerte. En 3 personas con COVID-19, solo se recogió 1 de las muestras de músculo cuádriceps o deltoides. En la cohorte completa, no se pudieron recuperar las historias clínicas detalladas de 2 pacientes remitidos desde otros hospitales; además, se conservó una cantidad insuficiente de tejido para el análisis de 1 paciente. La mediana de edad

fue 72 (IQR, 16; rango, 26-92) años en la cohorte COVID-19 y 71 (IQR, 5; rango, 65-76) años en la cohorte de control. La mayoría de las personas fallecidas en ambos grupos eran hombres (31 de 43 con COVID-19 y 7 de 11 sin COVID-19). La mediana de duración de la enfermedad (DOI), definida como el número de días entre el inicio de los síntomas que llevaron a la hospitalización o los primeros resultados positivos de la prueba RT-qPCR y el momento de la muerte, fue de 24 (rango, 5-181) días en la cohorte COVID-19 y 21 (rango, 1-68) días en el grupo de control. Determinamos 3 subgrupos dentro de la cohorte COVID-19: aquellos con casos agudos, con DOI de menos de 15 días; casos subagudos, con DOI entre 15 y 30 días; y casos crónicos, con DOI de más de 30 días (La mayoría de las personas fallecidas en ambos grupos eran hombres (31 de 43 con COVID-19 y 7 de 11 sin COVID-19). La mediana de duración de la enfermedad (DOI), definida como el número de días entre el inicio de los síntomas que llevaron a la hospitalización o los primeros resultados positivos de la prueba RT-qPCR y el momento de la muerte, fue de 24 (rango, 5-181) días en la cohorte COVID-19 y 21 (rango, 1-68) días en el grupo de control. Determinamos 3 subgrupos dentro de la cohorte COVID-19: aquellos con casos agudos, con DOI de menos de 15 días; casos subagudos, con DOI entre 15 y 30 días; y casos crónicos, con DOI de más de 30 días (La mayoría de las personas fallecidas en ambos grupos eran hombres (31 de 43 con COVID-19 y 7 de 11 sin COVID-19). La mediana de duración de la enfermedad (DOI), definida como el número de días entre el inicio de los síntomas que llevaron a la hospitalización o los primeros resultados positivos de la prueba RT-qPCR y el momento de la muerte, fue de 24 (rango, 5-181) días en la cohorte COVID-19 y 21 (rango, 1-68) días en el grupo de control. Determinamos 3 subgrupos dentro de la cohorte COVID-19: aquellos con casos agudos, con DOI de menos de 15 días; casos subagudos, con DOI entre 15 y 30 días; y casos crónicos, con DOI de más de 30 días (5-181) días en la cohorte COVID-19 y 21 (rango, 1-68) días en el grupo de control. Determinamos 3 subgrupos dentro de la cohorte COVID-19: aquellos con casos agudos, con DOI de menos de 15 días; casos subagudos, con DOI entre 15 y 30 días; y casos crónicos, con DOI de más de 30 días (5-181) días en la cohorte COVID-19 y 21 (rango, 1-68) días en el grupo de control. Determinamos 3 subgrupos dentro de la cohorte COVID-19: aquellos con casos agudos, con DOI de menos de 15 días; casos subagudos, con DOI entre 15 y 30 días; y casos crónicos, con DOI de más de 30 días (Tabla).

Todos menos uno de los pacientes examinados tenían afecciones médicas concurrentes, pero ninguno fue diagnosticado con una miopatía primaria durante su vida. En 36 de 43 pacientes con COVID-19 (84%), COVID-19 fue la principal causa subyacente de muerte (eTabla 1 en el [Suplemento](#)).

Todos menos 5 pacientes en el grupo de COVID-19 (38 de 43) y todos menos 1 en la cohorte de control (10 de 11) fueron admitidos en una unidad de cuidados intensivos. La mediana del tiempo en cuidados intensivos fue de 14,5 (rango, 0-173) días en el COVID-19 y de 8,0 (rango, 0-43) días en el grupo de control.

Se dispuso de información detallada sobre las terapias administradas para 41 pacientes con COVID-19. Veinte de ellos (49%) recibieron corticosteroides, 3 (7%) recibieron inmunoglobulinas intravenosas, 2 (5%) recibieron anakinra y 1 (2%) recibió ruxolitinib. En el grupo de control, 1 paciente recibió inmunoglobulinas intravenosas, dexametasona, ciclofosfamida y bortezomib como tratamiento para el mieloma múltiple.

La mediana del primer valor medido de creatina quinasa fue significativamente mayor en la cohorte COVID-19 (206 U / L [para convertir a microkatal por litro, multiplicar por 0.0167]; rango, 16-6367 U / L; IC del 95%, 132-191 U / L; vs 97 U / L; rango, 18-819 U / L; IC 95%, 18-254 U / L; $P = .045$). En total, 14 pacientes (33%) con COVID-19 y 2 pacientes control (18%) mostraron niveles de creatinina superiores a 1000 U / L. Los pacientes con COVID-19 crónico mostraron niveles máximos de ferritina más altos (10 958 [IC del 95%, 3589-66 866] ng / ml) que los pacientes con cursos agudos (1852 [IC del 95%, 102-50 974] ng / ml; $P = 0,04$) o cursos subagudos (2466 [IC del

95%, 1015-7674] ng / ml; $p = 0,004$) ([tabla](#)). Los recuentos de procalcitonina, proteína C reactiva y leucocitos como marcadores inespecíficos de inflamación sistémica fueron comparables entre los grupos (eTabla 1 en el [Suplemento](#)).

Análisis virológico

Las pruebas de SARS-CoV-2 a través de RT-qPCR fueron positivas en al menos 1 de 2 muestras de pulmón diferentes en 38 de 43 pacientes con COVID-19 (88%), tejido cardíaco de 10 de 42 pacientes (23%), músculo cuádriceps tejido de 7 de 41 pacientes (16%) y tejido de músculo deltoides de 2 de 42 pacientes (5%). Se detectó ARN viral subgenómico en muestras de 20 pacientes (pulmón, 17; corazón, 2; músculo cuádriceps, 2; músculo deltoides, 1). La seroconversión se había producido en 17 de los 18 pacientes para los que se midieron los anticuerpos anti-SARS-CoV-2 durante sus vidas ([Figura 1 A](#)). La carga viral en los pulmones se correlacionó inversamente con el DOI (muestras de pulmón central, log 10: r de Spearman , $-0,86$ [IC del 95%, $-0,93$ a $-0,75$]; $P < 0,001$) y fue mayor en pacientes tratados con corticosteroides (muestras de pulmón central [log 10] de pacientes no tratados con corticosteroides: $n = 20$; mediana [IQR], 2 [2,5] log 10 copias de ARN del SARS-CoV-2 por 10000 células diploides; frente a las tratadas con corticosteroides: $n = 18$; mediana [IQR], 3 [4] log 10 copias de ARN del SARS-CoV-2 por 10000 células diploides; IC del 95%, 1-6; $P < . 01$) ([Figura 1 A](#); eFigura 3 en el [Suplemento](#)).

Histología e inmunohistoquímica de los músculos esqueléticos

Los pacientes con COVID-19 mostraron una puntuación patológica global media (DE) más alta (3,4 [1,8] frente a 1,5 [1,0]; IC del 95%, 0-3; $p < 0,001$). Entre los pacientes de control, la puntuación más alta de inflamación fue 2, mientras que en el grupo COVID-19, 26 de 42 casos (62%) mostraron una puntuación superior a 2 (media [DE], 3,5 [2,1] frente a 1,0 [0,6]; IC del 95%, 0-4; $p < 0,001$). Los signos de degeneración de las fibras musculares se encontraron con más frecuencia en la cohorte de COVID-19 (media [DE], 3,4 [1,8] frente a 1,5 [1,4]; IC del 95%, 0-4; $P < 0,005$). Se pudo encontrar una expresión clínicamente significativa de antígenos del MHC de clase I (HLA-ABC) en el sarcolema (definido como una puntuación > 1 de 6) en 23 de 42 pacientes con COVID-19 (55%) pero en ninguno de los controles. Se encontró una regulación al alza de MHC clase II (HLA-DR) en 7 de 42 pacientes con COVID-19 (17%), todos los cuales tenían un DOI de más de 21 días, y en ninguna de las muestras de control ([Figura 1](#) ; [Figura 2](#)).; eTabla 2 del [Suplemento](#)). En 3 individuos con COVID-19, la expresión de MHC de clase I y MHC de clase II en las miofibras mostró patrones de tinción perifascicular inequívocos (eFigura 1 en el [Suplemento](#)).

Cinco individuos de la cohorte COVID-19 (12%) mostraron una infiltración marcada por leucocitos positivos para CD45 y linfocitos T positivos para CD8 (puntuación > 4 de 6). Para todas las demás muestras de biopsia, las infiltraciones de leucocitos positivos para CD45 y células T positivas para CD8 fueron de moderadas a leves, pero significativamente más altas que en las muestras de control (CD45: mediana [IQR], 28 [20] vs 13 [11] células por 10 -campos de potencia; IC del 95%, 7-33 células por 10 campos de alta potencia; $P < 0,001$; CD8: mediana [IQR], 7,5 [6,5] frente a 2 [2] células por 10 campos de alta potencia; 95% CI, 1-9 celdas por 10 campos de alta potencia; $P < 0,001$; [Figura 1 y 2](#) ; eTable 2 y eFigure 2 en el [Suplemento](#)). Encontramos células asesinas naturales positivas para NKp46 y CD56 positivas en estrecho contacto con las miofibras, y su número aumentó en comparación con las muestras de control (mediana [IQR], 8 [8] frente a 3 [4] células por 10 campos de alta potencia; IC del 95%, 1-10 células por 10 campos de alta potencia; $P < 0,001$; [Figura 3](#) ; eTable 2 y eFigure 2 en el [Suplemento](#)).

En 8 de 43 muestras (18%), encontramos una expresión capilar notable de la proteína 1 de resistencia al mixovirus humano (MxA). Este hallazgo no estuvo presente en las muestras de control ([Figura 4](#) ; eTable 2 en el [Suplemento](#)).

Un subconjunto de muestras de COVID-19 mostró signos de angiítis de vasos pequeños y medianos, con infiltrados perivasculares de leucocitos positivos para CD45, linfocitos T positivos para CD8 y macrófagos positivos para CD68 pero sin infiltración de vasos transmurales (eFigura 1 en el [Suplemento](#)). De manera similar, se encontraron fibras necróticas y expresión capilar de C5b-9 en muestras de pacientes con y sin COVID-19. Es de destacar que las pruebas de inmunohistoquímica contra la proteína de pico de SARS-CoV-2 no arrojaron resultados positivos en las muestras de músculo esquelético que fueron positivas por RT-qPCR ([Figura 3 G](#)).

Histología e inmunohistoquímica de los músculos cardíacos

El número de macrófagos positivos para CD68 miocárdicos fue mayor en los pacientes con COVID-19 que en los pacientes de control (mediana [IQR], 12 [25] frente a 7 [10] macrófagos; IC del 95%, 1-20 macrófagos; $P = 0,02$). El número de leucocitos positivos para CD45 y de linfocitos T positivos para CD8 no aumentó significativamente ([Figura 1](#) ; eTabla 2 en el [Suplemento](#)). El número de leucocitos positivos para CD45 miocárdicos se correlacionó moderadamente con el número de leucocitos positivos para CD45 en el músculo esquelético (r de Spearman , 0,66; r de Pearson , 0,71; $p < 0,001$; eFigura 3 en el [Suplemento](#)). La inmunohistoquímica contra la proteína de pico de SARS-CoV-2 no arrojó resultados positivos en las muestras de músculo cardíaco que fueron positivas por RT-qPCR ([Figura 3 F](#)).

Análisis ultraestructural

No se encontraron inclusiones tubuloreticulares como evidencia de daño endotelial mediado por interferón tipo I en ninguna de las 5 muestras analizadas con signos microscópicos de miositis. Sin embargo, los capilares mostraron engrosamiento y duplicaciones de la membrana basal, a veces en varias capas. Los procesos de pericitos eran prominentes alrededor de algunos capilares y se encontraron restos con figuras en espiral en otros, lo que indica un proceso de regeneración después de una lesión primaria. Las células endoteliales eran notablemente más gruesas en muchos casos y albergaban un mayor número de orgánulos con mitocondrias inflamadas frecuentes y una apariencia granular de citoplasma con numerosos ribosomas, lo que indica procesos regenerativos en curso. No se observó obstrucción o trombosis aguda de pequeños vasos. En muchas ocasiones ([Figura 4](#)).

Autoanticuerpos

En 10 pacientes con COVID-19, se realizaron ensayos de anticuerpos antinucleares durante su vida, 2 de los cuales mostraron un título positivo de 1: 320. Para 7 pacientes con COVID-19 y miositis manifiesta, se dispuso de muestras de suero para el perfil de autoanticuerpos. Ninguno de los pacientes tenía títulos relevantes de autoanticuerpos específicos de miositis, pero en muestras de 1 mujer joven, los autoanticuerpos contra Ro52 estaban presentes en niveles bajos (eTabla 3 en el [Suplemento](#)).

Discusión

En este estudio de casos y controles de pacientes que murieron con y sin COVID-19, encontramos que la mayoría de los pacientes que murieron con COVID-19 grave mostraban signos de miositis en un espectro que iba desde la inflamación leve a la grave. La regulación positiva significativa de los antígenos del MHC de clase I en la fase temprana de la enfermedad y la regulación positiva concomitante de los antígenos de la clase II del MHC en las miofibras en etapas posteriores indican la participación del músculo esquelético en la respuesta inmune contra el SARS-CoV-2. La inflamación del músculo esquelético se correlacionó con el DOI y la inflamación del músculo cardíaco. En general, los cambios inflamatorios fueron más pronunciados en los músculos

esqueléticos que en el músculo cardíaco, lo que concuerda con los hallazgos que sugieren miocarditis solo en un subconjunto de pacientes.⁴⁷⁻⁴⁹ En nuestro estudio, algunos pacientes mostraron expresión capilar de MxA, lo que indica una firma de interferón tipo I y una expresión perifascicular de antígenos del MHC, que recuerda a la dermatomiositis.⁵⁰⁻⁵² Sin embargo, no encontramos expresión de MxA en el sarcolema en ningún caso, ni inclusiones tubuloreticulares en capilares de 5 pacientes seleccionados, entre ellos 1 con expresión capilar de MxA y 2 con expresión perifascicular de MHC. El análisis ultraestructural reveló alteraciones capilares, lo que sugiere procesos de remodelación en curso. Se ha descrito un papel importante para el nicho de la vasculatura al principio de la pandemia.⁵³⁻⁵⁵

Identificamos células asesinas naturales próximas a las miofibras en muchas muestras y planteamos la hipótesis de que pueden desempeñar un papel en la patogenia de la miositis asociada a COVID-19. Las células asesinas naturales son células efectoras y reguladoras de primera línea conocidas en enfermedades virales, y se ha descrito su papel en otros tipos de miositis.⁵⁶

En una serie de casos de autopsias del brote de SARS-CoV-1 de 2003, los autores encontraron miofibras necróticas en 4 de 8 pacientes.⁵⁷ Encontramos que las miofibras necróticas y la deposición del complemento capilar no se limitaban a los músculos de los pacientes con COVID-19. Por lo tanto, concluimos que esos hallazgos no son específicos sino más bien consecuencias de la sepsis y / o enfermedad crítica.⁵⁸ Con el curso heterogéneo de COVID-19, con estadías a veces prolongadas en cuidados intensivos y, a menudo, estados sépticos, los grupos de control apropiados son obligatorios.⁵⁹ Nuestro grupo de control fue comparable con la cohorte COVID-19 con respecto a tratamientos invasivos, indicadores clínicos y de laboratorio de sepsis e inflamación sistémica general. La duración de la hospitalización y las estancias en la unidad de cuidados intensivos fueron más largas en la cohorte con COVID-19, como se vio en otros lugares.⁶⁰

La tinción inmunohistoquímica con anticuerpos contra la proteína de pico de SARS-CoV-2 no arrojó resultados positivos y no se encontraron partículas virales evidentes mediante microscopía electrónica.⁶¹ Debido a que se informó un aumento de los niveles sanguíneos de ARN del SARS-CoV-2 en pacientes con enfermedad crítica,⁶² es concebible que la positividad por RT-qPCR sea atribuible al ARN viral genómico circulante más que a una infección genuina de los miocitos. Se ha demostrado que el SARS-CoV-2 utiliza la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) junto con la serina proteasa 2 transmembrana y / o la catepsina L para entrar en las células huésped,^{63, 64} y ACE2 parece expresarse en cardiomiocitos humanos pero no músculo esquelético.^{sesenta y cinco} Un estudio reciente no encontró coexpresión de ACE2-serina proteasa 2 transmembrana y ACE2-catepsina L en el tejido del músculo esquelético.⁶⁶ Esto, junto con nuestros hallazgos que muestran una inflamación significativa principalmente en individuos con cursos subagudos y crónicos después de la seroconversión, aboga por una miositis inmunomediada en lugar de una infección viral directa de las miofibras.

Nuestro estudio incluyó a pacientes de la primera ola pandémica que no recibieron corticosteroides. Curiosamente, en comparación con los individuos afectados más recientemente, que fueron tratados con corticosteroides, no encontramos una reducción significativa de la inflamación, pero encontramos cargas virales más altas en los tejidos respiratorios, que hasta donde sabemos no se habían descrito antes (eFigura 3 en el Suplemento).

En 7 pacientes que fallecieron con COVID-19 y signos claros de miositis, pudimos obtener muestras de suero criopreservadas y realizar pruebas de diagnóstico autoinmunes mediante el análisis de autoanticuerpos conocidos específicos de miositis y asociados a miositis. Una muestra mostró resultados débilmente positivos para la prueba anti-Ro52, que se ha asociado con diferentes tipos de miositis.⁶⁷⁻⁶⁹ Dos de los 10 pacientes con COVID-19 a los que se les realizó un ensayo de anticuerpos antinucleares durante sus vidas mostraron un resultado positivo, que está en línea con otros hallazgos.⁷⁰⁻⁷²

Limitaciones

Los estudios de autopsia morfológica pueden estar sesgados por cambios autolíticos. Usamos controles con intervalos post mortem comparables para eludir esto.

Nuestra cohorte de pacientes con COVID-19 incluyó solo a aquellos con cursos graves de enfermedad con desenlace fatal, lo que limita la extrapolación a pacientes con infecciones leves por SARS-CoV-2. Además, los datos sobre correlatos clínicos (mialgia, debilidad) antes de la muerte eran escasos.

Incluimos muestras de control de pacientes con enfermedad crítica ingresados en nuestra unidad de cuidados intensivos que eran negativos para el SARS-CoV-2 y no mostraban características clínicas de COVID-19. Sin embargo, debido a que esta cohorte de control no mostró evidencia de otras infecciones virales (p. Ej., Influenza), no podemos excluir que los hallazgos en la cohorte de COVID-19 reflejen características generales de infección viral grave en lugar de efectos específicos del SARS-CoV-2 solo.

Debido a la mayor duración del tratamiento de cuidados intensivos de la cohorte de COVID-19 en comparación con el grupo de control, no podemos excluir que la miopatía por enfermedad crítica y la debilidad adquirida en la unidad de cuidados intensivos afectaron la morfología del músculo esquelético más en estos pacientes que en los controles. Sin embargo, los signos de miositis que observamos no son características típicas de la miopatía por enfermedad crítica. [73 - 76](#)

Lo mismo ocurre con los efectos iatrogénicos de los fármacos miotóxicos. El tratamiento prolongado con corticosteroides puede causar cambios miopáticos y el propofol se ha asociado con miopatía necrotizante pero no con miositis. [77 - 80](#)

Conclusiones

En este estudio de casos y controles de pacientes que habían muerto con y sin COVID-19, la mayoría de las personas con COVID-19 grave mostraron signos de miositis que iban de leves a graves. El SARS-CoV-2 puede estar asociado con una miositis posinfecciosa en pacientes con enfermedad grave. Si estos hallazgos pueden extrapolarse a cursos más leves de la enfermedad y explicar potencialmente los síndromes de fatiga muscular crónica como se describe en los síndromes posagudos de COVID-19 y si los mecanismos autoinmunes están involucrados, será necesario abordarlos en estudios futuros.

Información del artículo

Aceptado para publicación: 9 de mayo de 2021.

Publicado en línea: 11 de junio de 2021. doi: [10.1001 / jamaneurol.2021.2004](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.2004)

Autores correspondientes: Tom Aschman, MD (tom.aschman@charite.de) y Werner Stenzel, MD (werner.stenzel@charite.de), Departamento de Neuropatología, Charité – Universitätsmedizin Berlin, miembro corporativo de Freie Universität Berlin y Humboldt- Universität zu Berlin, Charitéplatz 1, 10117 Berlín, Alemania.

Contribuciones de los autores: los Dres. Stenzel y Aschman tuvieron acceso completo a todos los datos del estudio y asumen la responsabilidad de la integridad de los datos y la precisión del análisis de datos.

Concepto y diseño: Aschman, Heppner, Stenzel.

Adquisición, análisis o interpretación de datos: Aschman, Schneider, Greuel, Meinhardt, Streit, Goebel, Büttnerova, Elez куртaj, Scheibe, Radke, Meisel, Drosten, Radbruch, Corman, Stenzel.

Redacción del manuscrito: Aschman, Stenzel.

Revisión crítica del manuscrito para contenido intelectual importante: Schneider, Greuel, Meinhardt, Streit, Goebel, Büttnerova, Elez куртaj, Scheibe, Radke, Drosten, Radbruch, Heppner, Corman, Stenzel.

Análisis estadístico: Aschman.

Financiamiento obtenido: Drosten, Corman.

Apoyo administrativo, técnico o material: Schneider, Greuel, Meinhardt, Streit, Büttnerova, Elezkurta, Scheibe, Radke, Drosten, Radbruch, Heppner, Corman, Meisel, Stenzel.

Supervisión: Goebel, Radke, Heppner, Corman, Stenzel.

Divulgaciones sobre conflictos de intereses: El Dr. Corman informó sobre las subvenciones del Ministerio de Salud de Alemania, el Ministerio Federal de Educación e Investigación de Alemania y la investigación de Horizonte 2020 de la Unión Europea durante la realización del estudio; Además, el Dr. Corman aparece junto con Euroimmun en una solicitud de patente presentada recientemente en relación con el diagnóstico de SARS-CoV-2 mediante pruebas de anticuerpos. El Dr. Drosten informó sobre las subvenciones de Horizonte 2020 (RECOVER; subvención GA101003589), el Ministerio de Salud de Alemania y el Ministerio Federal de Educación e Investigación de Alemania (NaFoUniMedCovid19-PROVID, subvención FKZ: 01KX2021) durante la realización del estudio. El Dr. Radbruch informó sobre las subvenciones de la Fundación de Investigación Alemana (subvención CRC 130 TP17) y el Ministerio Federal de Educación e Investigación de Alemania (Organostat / Defeat Pandemics Netzwerk Universitätsmedizin) durante la realización del estudio; y subvenciones de la Fundación Sanofi y la Fundación Novartis y honorarios personales de Novartis y Sanofi fuera del trabajo presentado. El Dr. Heppner informó sobre las subvenciones del Ministerio Federal de Educación e Investigación de Alemania durante la realización del estudio. No se informaron otras divulgaciones.

Financiación / Apoyo: La parte virológica de este trabajo fue financiada por el programa de investigación e innovación Horizonte 2020 de la Unión Europea a través de RECOVER (subvención GA101003589 [Dr. Drosten]), el Ministerio de Salud alemán (Konsiliarlabor für Coronaviren y SeCoV [Drs Drosten y Corman]) y el Ministerio Federal de Educación e Investigación de Alemania (NaFoUniMedCovid19-PROVID; subvención FKZ: 01KX2021 [Drs Drosten y Corman]) y el proyecto VARIPath (subvención 01KI2021 [Dr Corman]).

Papel del financiador / patrocinador: Los financiadores no tuvieron ningún papel en el diseño y realización del estudio; recopilación, manejo, análisis e interpretación de los datos; preparación, revisión o aprobación del manuscrito; y decisión de enviar el manuscrito para su publicación.

Contribuciones adicionales: Agradecemos a Francisca Egelhofer, Petra Matylewski, Cordula zum Bruch, Silvia Stefaniak, Departamento de Neuropatología, Charité Universitätsmedizin, y Anistan Sebastiampillai, Departamento de Patología, Charité Universitätsmedizin, por su excelente asistencia técnica. No fueron compensados por sus contribuciones.

Referencias

1.

Dong E, Du H, Gardner L. Un tablero interactivo basado en la web para rastrear COVID-19 en tiempo real. *The Lancet Infect Dis* . 2020; 20 (5): 533-534. doi: [10.1016 / S1473-3099 \(20\) 30120-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

2.

Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, et al; Grupo de Trabajo COVID-19 de YO-IFOS. Características clínicas y epidemiológicas de 1420 pacientes europeos con enfermedad coronavirus leve a moderada 2019. *J Intern Med* . 2020; 288 (3): 335-344. doi: [10.1111 / joim.13089](https://doi.org/10.1111/joim.13089) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

3.

Lai X, Wang M, Qin C y col. Infección por la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-2019) entre los trabajadores de la salud e implicaciones para las medidas de prevención en un hospital terciario en Wuhan, China. *JAMA s Dentro abierto* . 2020; 3 (5): e209666. doi: [10.1001 / jamanetworkopen.2020.9666](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.9666) [ArtículoPubMedGoogle Académico](#)

4.

- Lapostolle F, Schneider E, Vianu I y col. Características clínicas de 1487 pacientes COVID-19 con manejo ambulatorio en el gran París: el estudio COVID-call. *Intern Emerg Med* . 2020; 15 (5): 813-817. doi: [10.1007 / s11739-020-02379-z](https://doi.org/10.1007/s11739-020-02379-z) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 5.
- Huang C, Wang Y, Li X y col. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China. *The Lancet* . 2020; 395 (10223): 497-506. doi: [10.1016 / S0140-6736 \(20\) 30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 6.
- Wang D, Hu B, Hu C y col. Características clínicas de 138 pacientes hospitalizados con neumonía infectada por el nuevo coronavirus de 2019 en Wuhan, China. *JAMA* . 2020; 323 (11): 1061-1069. doi: [10.1001 / jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585) [ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 7.
- Mao L, Jin H, Wang M, et al. Manifestaciones neurológicas de pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 en Wuhan, China. *JAMA Neurol* . 2020; 77 (6): 683-690. doi: [10.1001 / jamaneurol.2020.1127](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127) [ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 8.
- Zhou F, Yu T, Du R y col. Curso clínico y factores de riesgo para la mortalidad de pacientes adultos hospitalizados con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *The Lancet* . 2020; 395 (10229): 1054-1062. doi: [10.1016 / S0140-6736 \(20\) 30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 9.
- Anwar H, Al Lawati A. Rabdomiólisis fatal asociada a COVID-19 en adolescentes. *J Prim Salud Community Care* . 2020; 11: 2150132720985641. doi: [10.1177 / 2150132720985641](https://doi.org/10.1177/2150132720985641) [PubMedGoogle Académico](#)
- 10.
- Zhang Q, Shan KS, Minalyan A, O'Sullivan C, Nace T. Una presentación rara de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) indujo miositis viral con rabdomiólisis posterior. *Cureus* . 2020; 12 (5): e8074. doi: [10.7759 / cureus.8074](https://doi.org/10.7759/cureus.8074) [PubMedGoogle Académico](#)
- 11.
- Taxbro K, Kahlow H, Wulcan H, Fornarve A. Rabdomiólisis y lesión renal aguda en la infección grave por COVID-19. *BMJ Case Rep* . 2020; 13 (9): e237616. doi: [10.1136 / bcr-2020-237616](https://doi.org/10.1136/bcr-2020-237616) [PubMedGoogle Académico](#)
- 12.
- Husain R, Corcuera-Solano I, Dayan E, Jacobi AH, Huang M. Rabdomiólisis como manifestación de un caso grave de COVID-19: reporte de un caso. *Radiol Caso Rep* . 2020; 15 (9): 1633-1637. doi: [10.1016 / j.radcr.2020.07.003](https://doi.org/10.1016/j.radcr.2020.07.003) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 13.
- Singh B, Kaur P, Mechineni A, Maroules M. Rabdomiólisis en COVID-19: reporte de cuatro casos. *Cureus* . 2020; 12 (9): e10686. doi: [10.7759 / cureus.10686](https://doi.org/10.7759/cureus.10686) [PubMedGoogle Académico](#)
- 14.
- Gefen AM, Palumbo N, Nathan SK, Singer PS, Castellanos-Reyes LJ, Sethna CB. Rabdomiólisis pediátrica asociada a COVID-19: reporte de un caso. *Pediatr Nephrol* . 2020; 35 (8): 1517-1520. doi: [10.1007 / s00467-020-04617-0](https://doi.org/10.1007/s00467-020-04617-0) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 15.
- Beydon M, Chevalier K, Al Tabaa O, et al. Miositis como manifestación de SARS-CoV-2. *Ann Rheum Dis* . 2020; annrheumdis-2020-217573. doi: [10.1136 / annrheumdis-2020-217573](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-217573) [PubMedGoogle Académico](#)
- dieciséis.
- Mehan WA, Yoon BC, Lang M, Li MD, Rincon S, Buch K. Miositis paraespinal en pacientes con infección por COVID-19. *AJNR Am J Neuroradiol* . 2020; 41 (10): 1949-1952. doi: [10.3174 / ajnr.A6711](https://doi.org/10.3174/ajnr.A6711) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 17.

- Shabbir A, Camm CF, Elkington A y col. Miopericarditis y miositis en un paciente con COVID-19: reporte de un caso. *Eur Heart J Case Rep*. 2020; 4 (6): 1-6. doi: [10.1093 / ehjcr / ytaa370](https://doi.org/10.1093/ehjcr/ytaa370) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 18.
- Ramani SL, Samet J, Franz CK y col. Afectación musculoesquelética de COVID-19: revisión de imágenes. *Skeletal Radiol*. 2021. doi: [10.1007 / s00256-021-03734-7](https://doi.org/10.1007/s00256-021-03734-7) [PubMedGoogle Académico](#)
- 19.
- Manzano GS, Woods JK, Amato AA. Miopatía asociada a Covid-19 causada por interferonopatía tipo I. *N Engl J Med*. 2020; 383 (24): 2389-2390. doi: [10.1056 / NEJMc2031085](https://doi.org/10.1056/NEJMc2031085) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 20.
- Zhang H, Charmchi Z, Seidman RJ, Anziska Y, Velayudhan V, Perk J. Miositis asociada a COVID-19 con debilidad proximal y bulbar severa. *Muscle Nerve*. 2020; 62 (3): E57-E60. doi: [10.1002 / mus.27003](https://doi.org/10.1002/mus.27003) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 21.
- Tanboon J, Nishino I. La miositis asociada a COVID-19 puede ser dermatomiositis. *Muscle Nerve*. 2021; 63 (1): E9-E10. doi: [10.1002 / mus.27105](https://doi.org/10.1002/mus.27105) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 22.
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. Consecuencias a los 6 meses de COVID-19 en pacientes dados de alta del hospital: un estudio de cohorte. *The Lancet*. 2021; 397 (10270): 220-232. doi: [10.1016 / S0140-6736 \(20\) 32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 23.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A y col. Síndrome de COVID-19 posaguda. *Nat Med*. 2021; 27 (4): 601-615. doi: [10.1038 / s41591-021-01283-z](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 24.
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al; Grupo de investigación COVID19-ALC. Síndrome COVID-19 posagudo: incidencia y factores de riesgo, un estudio de cohorte mediterráneo. *J Infect*. 2021; 82 (3): 378-383. doi: [10.1016 / j.jinf.2021.01.004](https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 25.
- Smith RD, Konoplev S, DeCourten-Myers G, Brown T. Encefalitis por virus del Nilo Occidental con miositis y orquitis. *Hum Pathol*. 2004; 35 (2): 254-258. doi: [10.1016 / j.humpath.2003.09.007](https://doi.org/10.1016/j.humpath.2003.09.007) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 26.
- O'Connor JV, Iyer SK. Mioglobinuria asociada con infección por parainfluenza tipo 2. *NY State J Med*. 1982; 82 (10): 1469-1470. [PubMedGoogle Académico](#)
- 27.
- Wright J, Couchonnal G, Hodges GR. Infección por adenovirus tipo 21: aparición de neumonía, rabdomiólisis y mioglobinuria en un adulto. *JAMA*. 1979; 241 (22): 2420-2421. doi: [10.1001 / jama.1979.03290480054026](https://doi.org/10.1001/jama.1979.03290480054026) [ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 28.
- Seibold S, Merkel F, Weber M, Marx M. Rabdomiólisis e insuficiencia renal aguda en un adulto con infección por el virus del sarampión. *Nephrol Dial Transplant*. 1998; 13 (7): 1829-1831. doi: [10.1093 / ndt / 13.7.1829](https://doi.org/10.1093/ndt/13.7.1829) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 29.
- Finsterer J, Kongchan K. Miositis por dengue grave, persistente y sensible a los esteroides. *J Clin Virol*. 2006; 35 (4): 426-428. doi: [10.1016 / j.jcv.2005.11.010](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2005.11.010) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 30.
- Mall S, Buchholz U, Tibussek D, et al. Un gran brote de miositis infantil aguda benigna asociada a la influenza B en Alemania, 2007/2008. *Pediatr Infect Dis J*. 2011; 30 (8): e142-e146. doi: [10.1097 / INF.0b013e318217e356](https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318217e356) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 31.
- Hu JJ, Kao CL, Lee PI y col. Características clínicas de la influenza A y B en niños y asociación con miositis. *J Microbiol Immunol Infect*. 2004; 37 (2): 95-98. [PubMedGoogle Académico](#)

32.

Yoshino M, Suzuki S, Adachi K, Fukayama M, Inamatsu T. Alta incidencia de miositis aguda con infección por virus de influenza tipo A en ancianos. *Intern Med*. 2000; 39 (5): 431-432. doi: [10.2169 / internalmedicine.39.431](https://doi.org/10.2169/internalmedicine.39.431) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

33.

Middleton PJ, Alexander RM, Szymanski MT. Miositis severa durante la recuperación de la influenza. *The Lancet*. 1970; 2 (7672): 533-535. doi: [10.1016 / S0140-6736 \(70\) 91343-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(70)91343-7) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

34.

Chariot P, Ruet E, Authier FJ, Lévy Y, Gherardi R. Rabdomiólisis aguda en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Neurología*. 1994; 44 (9): 1692-1696. doi: [10.1212 / WNL.44.9.1692](https://doi.org/10.1212/WNL.44.9.1692) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

35.

Hughes GS Jr, Hunt R. Infección por citomegalovirus con rabdomiólisis y mioglobinuria. *Ann Intern Med*. 1984; 101 (2): 276-277. doi: [10.7326 / 0003-4819-101-2-276](https://doi.org/10.7326/0003-4819-101-2-276) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

36.

McCabe JL, Duckett S, Kaplan P. Infección por virus de Epstein-Barr complicada por rabdomiólisis aguda. *Am J Emerg Med*. 1988; 6 (5): 453-455. doi: [10.1016 / 0735-6757 \(88\) 90244-6](https://doi.org/10.1016/0735-6757(88)90244-6) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

37.

Fodili F, van Bommel EF. Rabdomiólisis grave e insuficiencia renal aguda tras una infección reciente por el virus Coxsackie B. *Neth J Med*. 2003; 61 (5): 177-179. PubMedGoogle Académico

38.

Jehn UW, Fink MK. Miositis, mioglobinemia y mioglobinuria asociadas con la infección por enterovirus eco 9. *Arco Neurol*. 1980; 37 (7): 457-458. doi: [10.1001 / archneur.1980.00500560087016](https://doi.org/10.1001/archneur.1980.00500560087016) ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref

39.

Josselson J, Pula T, Sadler JH. Rabdomiólisis aguda asociada a una infección por ecovirus 9. *Arch Intern Med*. 1980; 140 (12): 1671-1672. doi: [10.1001 / archinte.1980.00330230117025](https://doi.org/10.1001/archinte.1980.00330230117025) ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref

40.

Erhardt CL. Cual es la causa de la muerte. *J Am Med Assoc*. 1958; 168 (2): 161-168. doi: [10.1001 / jama.1958.03000020023005](https://doi.org/10.1001/jama.1958.03000020023005) ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref

41.

Corman VM, Landt O, Kaiser M y col. Detección del nuevo coronavirus de 2019 (2019-nCoV) mediante RT-PCR en tiempo real. *Euro Surveill*. 2020; 25 (3). doi: [10.2807 / 1560-7917.ES.2020.25.3.2000045](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2020.25.3.2000045) PubMedGoogle Académico

42.

Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C y col. Invasión olfativa transmucosa de SARS-CoV-2 como puerto de entrada al sistema nervioso central en individuos con COVID-19. *Nat Neurosci*. 2021; 24 (2): 168-175. doi: [10.1038 / s41593-020-00758-5](https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

43.

Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, et al. Valoración virológica de pacientes hospitalizados con COVID-2019. *Naturaleza*. 2020; 581 (7809): 465-469. doi: [10.1038 / s41586-020-2196-x](https://doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

44.

Preuße C, Allenbach Y, Hoffmann O, et al. Funciones diferenciales de la hipoxia y la inmunidad innata en la dermatomiositis juvenil y adulta. *Acta Neuropathol Commun*. 2016; 4 (1): 45. doi: [10.1186 / s40478-016-0308-5](https://doi.org/10.1186/s40478-016-0308-5) PubMedGoogle AcadémicoCrossref

45.

Wedderburn LR, Varsani H, Li CK, et al; Grupo de Investigación de Dermatomiositis Juvenil del Reino Unido. Consenso internacional sobre un sistema de puntuación propuesto para la evaluación de biopsias

- musculares en pacientes con dermatomiositis juvenil: una herramienta para su uso potencial en ensayos clínicos. *Arthritis Rheum* . 2007; 57 (7): 1192-1201. doi: [10.1002 / art.23012PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
46.
Demsar J, Curk T, Erjavec A, et al. Orange: Data Mining Toolbox en Python. *J Mach Aprende Res* . Agosto de 2013; 14: 2349-2353. [Google Académico](#)
47.
Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H y col. Asociación de infección cardíaca con SARS-CoV-2 en casos confirmados de autopsia de COVID-19. *JAMA Cardiol* . 2020; 5 (11): 1281-1285. doi: [10.1001 / jamacardio.2020.3551 ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
48.
Roshdy A, Zaher S, Fayed H, Coghlan JG. COVID-19 y el corazón: una revisión sistemática de autopsias cardíacas. *Frente Cardiovascular Med* . 2021; 7: 626975. doi: [10.3389 / fcvm.2020.626975 PubMedGoogle Académico](#)
49.
Halushka MK, Vander Heide RS. La miocarditis es poco común en las autopsias de COVID-19: hallazgos cardiovasculares en 277 exámenes post mortem. *Cardiovasc Pathol* . 2021; 50: 107300. doi: [10.1016 / j.carpath.2020.107300 PubMedGoogle Académico](#)
50.
Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, Benveniste O; Grupo de Estudio del Taller 239 de la ENMC. 239a ENMC Taller Internacional: clasificación de la dermatomiositis, Ámsterdam, Países Bajos, 14-16 de diciembre de 2018. *Neuromuscul Disorders* . 2020; 30 (1): 70-92. doi: [10.1016 / j.nmd.2019.10.005 PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
51.
Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya RS, et al. Expresión sarcoplásmica de MxA: un valioso marcador de dermatomiositis. *Neurología* . 2017; 88 (5): 493-500. doi: [10.1212 / WNL.0000000000003568 PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
52.
Benveniste O, Goebel HH, Stenzel W. Biomarcadores en miopatías inflamatorias: una definición ampliada. *Frente Neurol* . 2019; 10: 554. doi: [10.3389 / fneur.2019.00554 PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
53.
Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, et al. Endotelialitis vascular pulmonar, trombosis y angiogénesis en Covid-19. *N Engl J Med* . 2020; 383 (2): 120-128. doi: [10.1056 / NEJMoa2015432 PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
54.
Varga Z, Flammer AJ, Steiger P y col. Infección de células endoteliales y endotelitis en COVID-19. *The Lancet* . 2020; 395 (10234): 1417-1418. doi: [10.1016 / S0140-6736 \(20\) 30937-5 PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
55.
Teuwen LA, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: la vasculatura desatada. *Nat Rev Immunol* . 2020; 20 (7): 389-391. doi: [10.1038 / s41577-020-0343-0 PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
56.
Hervier B, Pérez M, Allenbach Y, et al. Participación de las células NK y la vía NKp30 en el síndrome antisintetasa. *J Immunol* . 2016; 197 (5): 1621-1630. doi: [10.4049 / jimmunol.1501902 PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
57.
Leung TW, Wong KS, Hui AC y col. Cambios miopáticos asociados con el síndrome respiratorio agudo severo: una serie de casos post mortem. *Arco Neurol* . 2005; 62 (7): 1113-1117. doi: [10.1001 / archneur.62.7.1113 ArtículoPubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)
- 58.

Charchafliéh J, Wei J, Labaze G y col. El papel del sistema del complemento en el shock séptico. *Clin Immunol Dev* . 2012; 2012: 407324. doi: [10.1155 / 2012/407324 PubMedGoogle Académico](https://doi.org/10.1155/2012/407324)
59.

Deigendesch N, Sironi L, Kutza M, et al. Los correlatos de encefalopatía relacionada con enfermedades críticas predominan en la neuropatología post mortem de COVID-19. *Acta Neuropathol* . 2020; 140 (4): 583-586. doi: [10.1007 / s00401-020-02213-y PubMedGoogle AcadémicoCrossref](https://doi.org/10.1007/s00401-020-02213-y)
60.

Socolovithc RL, Fumis RRL, Tomazini BM, et al. Epidemiología, resultados y uso de los recursos de la unidad de cuidados intensivos de pacientes críticos diagnosticados con COVID-19 en Sao Paulo, Brasil: un estudio de cohorte. *PLoS One* . 2020; 15 (12): e0243269. doi: [10.1371 / journal.pone.0243269 PubMedGoogle Académico](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0243269)
61.

Dittmayer C, Meinhardt J, Radbruch H y col. Por qué la mala interpretación de micrografías electrónicas en tejido infectado con SARS-CoV-2 se vuelve viral. *The Lancet* . 2020; 396 (10260): e64-e65. doi: [10.1016 / S0140-6736 \(20\) 32079-1 PubMedGoogle AcadémicoCrossref](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32079-1)
62.

Buetti N, Patrier J, Le Hingrat Q, et al. Factores de riesgo para la detección del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) del síndrome respiratorio agudo severo en sangre de pacientes críticamente enfermos. *Clin Infect dis* . 2021; 72 (10): e690-e691. [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa111)
63.

Paredes AC, Parque YJ, Tortorici MA, Pared A, McGuire AT, Veessler D. Estructura, función y antigenicidad de la glicoproteína espiga del SARS-CoV-2. *Celular* . 2020; 183 (6): 1735. doi: [10.1016 / j.cell.2020.11.032 PubMedGoogle AcadémicoCrossref](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.11.032)
64.

Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. La entrada de células del SARS-CoV-2 depende de ACE2 y TMPRSS2 y está bloqueada por un inhibidor de proteasa clínicamente probado. *Celular* . 2020; 181 (2): 271-280.e8. doi: [10.1016 / j.cell.2020.02.052 PubMedGoogle AcadémicoCrossref](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
sesenta y cinco.

Hikmet F, Méar L, Edvinsson Å, Micke P, Uhlén M, Lindskog C. El perfil de expresión de proteínas de ACE2 en tejidos humanos. *Mol Biol Syst* . 2020; 16 (7): e9610. doi: [10.15252 / msb.20209610 PubMedGoogle Académico](https://doi.org/10.15252/msb.20209610)
66.

Muus C, Luecken MD, Eraslan G, et al; Consorcio NHLBI LungMap; Red biológica pulmonar del Atlas de células humanas. Metanálisis unicelular de genes de entrada del SARS-CoV-2 en tejidos y datos demográficos. *Nat Med* . 2021; 27 (3): 546-559. doi: [10.1038 / s41591-020-01227-z PubMedGoogle AcadémicoCrossref](https://doi.org/10.1038/s41591-020-01227-z)
67.

Sabbagh S, Pinal-Fernandez I, Kishi T, et al; Grupo de estudio colaborativo de heterogeneidad de la miositis infantil. Los autoanticuerpos anti-Ro52 se asocian con enfermedad pulmonar intersticial y enfermedad más grave en pacientes con miositis juvenil. *Ann Rheum Dis* . 2019; 78 (7): 988-995. doi: [10.1136 / annrheumdis-2018-215004 PubMedGoogle AcadémicoCrossref](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-215004)
68.

Frank MB, McCubbin V, Trieu E, Wu Y, Isenberg DA, Targoff IN. La asociación de autoanticuerpos anti-Ro52 con autoanticuerpos de miositis y esclerodermia. *J Autoimmun* . 1999; 12 (2): 137-142. doi: [10.1006 / jaut.1998.0265 PubMedGoogle AcadémicoCrossref](https://doi.org/10.1006/jaut.1998.0265)
69.

Temmoku J, Sato S, Fujita Y, et al. Importancia clínica de los perfiles de autoanticuerpos específicos de miositis en pacientes japoneses con polimiositis / dermatomiositis. *Medicina (Baltimore)* . 2019; 98 (20): e15578. doi: [10.1097 / MD.00000000000015578 PubMedGoogle Académico](https://doi.org/10.1097/MD.00000000000015578)
70.

Chang SE, Feng A, Meng W, et al Autoanticuerpos IgG de nueva aparición en pacientes hospitalizados con COVID-19. *medRxiv* . 29 de enero de 2021; doi: [10.1101 / 2021.01.27.21250559 Google Académico](https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250559)
71.

Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H, et al. Autoanticuerpos relacionados con enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas en pacientes gravemente enfermos con COVID-19. *Ann Rheum Dis* . 2020; 79 (12): 1661-1663. doi: [10.1136 / annrheumdis-2020-218009](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218009) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

72.

Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diversos autoanticuerpos funcionales en pacientes con COVID-19. *medRxiv* . 12 de diciembre de 2020; doi: [10.1101 / 2020.12.10.20247205](https://doi.org/10.1101/2020.12.10.20247205) [Google Scholar](#)

73.

Zink W, Kollmar R, Schwab S. Polineuropatía y miopatía por enfermedades críticas en la unidad de cuidados intensivos. *Nat Rev Neurol* . 2009; 5 (7): 372-379. doi: [10.1038 / nrneurol.2009.75](https://doi.org/10.1038/nrneurol.2009.75) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

74.

Hund E. Miopatía en pacientes críticos. *Crit Care Med* . 1999; 27 (11): 2544-2547. doi: [10.1097 / 00003246-199911000-00036](https://doi.org/10.1097/00003246-199911000-00036) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

75.

Helliwell TR, Coakley JH, Wagenmakers AJ, et al. Miopatía necrotizante en pacientes críticos. *J Pathol* . 1991; 164 (4): 307-314. doi: [10.1002 / ruta.1711640406](https://doi.org/10.1002/ruta.1711640406) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

76.

Derde S, Hermans G, Derese I y col. Atrofia muscular y pérdida preferencial de miosina en pacientes críticos prolongados. *Crit Care Med* . 2012; 40 (1): 79-89. doi: [10.1097 / CCM.0b013e31822d7c18](https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31822d7c18) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

77.

Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K, et al. Miopatía por corticosteroides: un estudio clínico y patológico. *Clin Endocrinol (Oxf)* . 1983; 18 (2): 155-166. doi: [10.1111 / j.1365-2265.1983.tb03198.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1983.tb03198.x) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

78.

Braunstein PW Jr, DeGirolami U. Miopatía experimental por corticosteroides. *Acta Neuropathol* . 1981; 55 (3): 167-172. doi: [10.1007 / BF00691314](https://doi.org/10.1007/BF00691314) [PubMedGoogle AcadémicoCrossref](#)

79.

Afifi AK, Bergman RA, Harvey JC. Miopatía esteroidea: observaciones clínicas, histológicas y citológicas. *Johns Hopkins Med J* . 1968; 123 (4): 158-173. [PubMedGoogle Académico](#)

80.

Doughty CT, Amato AA. Miopatías tóxicas. *Continuum (Minneap Minn)* . 2019; 25 (6): 1712-1731. doi: [10.1212 / CON.0000000000000806](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000806) [PubMedGoogle Académico](#)