

REVISTA URUGUAYA DE

Medicina Interna

Órgano oficial de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay

suplemento

Síndrome Pos-COVID-19.

Pautas de diagnóstico
y tratamiento.

#2

octubre

2021



Autores

Ernesto CairoliORCID: [0000-0003-3210-3824](https://orcid.org/0000-0003-3210-3824).

Especialista en Medicina Interna, MSc, PhD. Prof. Agregado de Clínica Médica. Unidad de enfermedades autoinmunes, CASMU y Hospital Evangélico. Unidad pos-COVID-19, CASMU y CRAMI. Laboratorio de inmunorregulación e inflamación, Institut Pasteur, Montevideo, Uruguay. SMIU.

Raquel MonteghirfoORCID: [0000-0002-8197-5357](https://orcid.org/0000-0002-8197-5357).

Especialista en Medicina Interna. Prof. Adjunta de Clínica Médica. Secretaria académica de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay. COSEM. CRAMI. SMIU.

Martín YandiánORCID: [0000-0001-9446-4778](https://orcid.org/0000-0001-9446-4778).

Especialista en Medicina Interna. MUCAM. Prof. Adjunto de Clínica Médica - Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR. SMIU.

Verónica TorresORCID: [0000-0003-0847-0122](https://orcid.org/0000-0003-0847-0122).

Especialista en Medicina Interna y Neumología. Prof. Agregada - Clínica Médica, Hospital Maciel, Facultad de Medicina, UDELAR. SMIU.

Cecilia GuillermoORCID: [0000-0003-2748-8889](https://orcid.org/0000-0003-2748-8889).

Especialista en Hematología. Profesora Titular de Cátedra de Hematología - Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR.

Gustavo BrunoORCID: [0000-0001-7829-9928](https://orcid.org/0000-0001-7829-9928).

Especialista en Medicina Interna. Magister en Ciencias Médicas (PROINBIO). Prof. Adjunto de Clínica Médica- Hospital Maciel, Facultad de Medicina, UDELAR. SMIU.

Rodrigo AndradeORCID: [0000-0002-7467-8354](https://orcid.org/0000-0002-7467-8354).

Especialista en Medicina Interna. Prof. Adjunto de Clínica Médica - Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina, UDELAR. SMIU.

Franco PacelloORCID: [0000-0003-3848-1957](https://orcid.org/0000-0003-3848-1957).

Especialista en Medicina Interna. Master Manejo Clínico de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Hospital Paysandú. Coordinador Servicio Medicina Interna COMEPA IAMPP. SMIU.

Joaquín FerreiraORCID: [0000-0003-2925-1279](https://orcid.org/0000-0003-2925-1279).

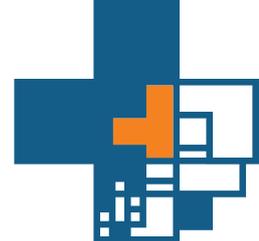
Especialista en Medicina Interna. Hospital Británico. MUCAM. Ex asistente de Clínica Médica - Hospital Maciel, Facultad de Medicina, UDELAR. SMIU.

Federico RiveroORCID: [0000-0002-6118-1891](https://orcid.org/0000-0002-6118-1891).

Especialista en Medicina Interna. Facultad de Medicina, UDELAR. SMIU

Correspondencia. E-mail: ernesto.cairoli@gmail.com

Abreviaturas: CASMU: Centro Asistencial del Sindicato Médico del Uruguay; COMEPA: Corporación Médica de Paysandú; COSEM: COSEM IAMPP; CRAMI: Centro Regional de Asistencia Médica Integral; MUCAM: Médica Uruguaya Corporación de Asistencia Médica; UDELAR: Universidad de la República. SMIU: Sociedad Medicina Interna del Uruguay.



SUMARIO

Introducción.....	4
Objetivos	5
Definiciones.....	6
Etiopatogenia.....	10
Factores de riesgo para desarrollar síndrome pos-COVID-19.....	11
Mortalidad y reingreso hospitalario	12
Diagnóstico diferencial y superposición con otras entidades	12
Manifestaciones clínicas	13
Valoración analítica y estudios de imagen por sector afectado	15
Tratamiento	17
Manifestaciones neuro-cognitivas y psiquiátricas	19
Manifestaciones respiratorias	21
Manifestaciones cardíacas.....	24
Trombopprofilaxis	26
Manifestaciones articulares y musculares.....	28
Manejo de las alteraciones de la glicemia	29
Manifestaciones digestivas	30
Manifestaciones renales	32
Otras manifestaciones	34
Realización de cirugías de coordinación.....	36
Criterios de derivación, interconsulta al referente, policlínica, grupo o unidad pos-COVID-19	37

Síndrome pos-COVID-19

Introducción

La infección por el virus del síndrome respiratorio agudo severo – coronavirus 2 (SARS-CoV-2), agente etiológico de la enfermedad por coronavirus (COVID-19), puede tener como resultado la persistencia de síntomas que afectan negativamente la calidad de vida de las personas que superaron la etapa aguda de la infección.

Esta constelación de síntomas y signos ocurridos durante o después de la fase aguda de la COVID-19, que se mantienen en el tiempo y que no pueden explicarse por un diagnóstico alternativo, ha recibido diferentes denominaciones, pudiendo considerar el nombre de síndrome pos-COVID-19 como un término paraguas que abarca un espectro amplio de situaciones clínicas relacionadas con los eventos clínico-biológicos ocurridos a continuación de la fase aguda de la COVID-19. Se trata de un nombre tentativo y transitorio, hasta que la comunidad científica en base a evidencias logre llegar a un acuerdo en el término que mejor lo describe.

En octubre de 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) reconoció esta entidad, para posteriormente denominarla “condiciones post-COVID” (post-COVID conditions), asignándole el código U09.9 en la codificación internacional de enfermedades CIE-10. La magnitud del problema del síndrome pos-COVID-19 a nivel mundial, llevó a la creación de guías y recomendaciones por diferentes organizaciones internacionales, sociedades científicas y de pacientes. Las primeras guías fueron elaboradas por el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y publicadas el 18 de diciembre de 2020. En febrero de 2021 la OMS y en marzo de 2021 los Centers for Disease Control and Prevention (CDC) de los Estados Unidos de América, publicaron sus definiciones y consideraciones en relación a los efectos ocurridos luego de la COVID-19, usando ambas organizaciones el concepto de “condiciones post-COVID-19”. El 6 de mayo de 2021, un colectivo de más de 100 organizaciones científicas y de pacientes, bajo la coordinación de la Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y la Long-COVID-ACTS (Autonomous Communities Together Spain), publicaron las primeras guías en castellano. Más recientemente (junio de 2021), el Grupo Colaborativo Multidisciplinario para el Monitoreo Científico de la COVID-19, organizado por el Colegio Médico de Barcelona, propuso una nueva definición y fenotipos clínicos (que se analizarán más adelante).

Desde el punto de vista metodológico, este documento aborda las manifestaciones clínicas pos-COVID-19 desde una revisión narrativa. Las diferentes definiciones utilizadas, los diferentes intervalos de tiempos considerados, las distintas manifestaciones clínicas incluidas y lo reciente de la descripción, ponen limitaciones para la realización de revisiones sistemáticas. La información recabada no permite refrendar cada concepto sobre la base de un nivel de evidencia, grado de recomendación o basados en la calidad de la evidencia disponible. La información proviene de descripción de series y cohortes, heterogéneas entre sí. No obstante, los principales insumos en la redacción de este documento provienen de guías y recomendaciones, así como de revisiones y análisis publicados en revistas de jerarquía científica.

Estas pautas surgen desde la medicina interna, teniendo en consideración su capacidad y experiencia para enfrentar el paciente pluripatológico. El internista podrá interactuar con otros especialistas y promover un sistema de referencia – contrarreferencia con el primer nivel de atención con médicos generales y medicina familiar y comunitaria.

Objetivos

El siguiente documento fue desarrollado para la orientación asistencial del paciente adulto con síndrome pos-COVID-19. Existen también otras formas de sufrimiento luego de la COVID-19 descritas en niños y adolescentes, actualmente en estudio, que son dominio de la pediatría y por tanto no se abordan en este documento.

- el centro de la asistencia será el paciente y el abordaje de su pluripatología, buscando mejorar su calidad de vida y favorecer el reintegro a sus actividades personales, familiares, laborales y sociales.
- construir la asistencia del paciente con síndrome pos-COVID-19 sobre la base de un equipo multidisciplinario.
- detectar precozmente complicaciones que pudieran haber pasado inadvertidas, tanto al egreso hospitalario como en aquellos que fueron asistidos en domicilio.
- disminuir la carga de estudios y número de interconsultas.
- promover un seguimiento ya sea presencial como por telemedicina sistematizado - protocolizado, apuntando a detectar situaciones de riesgo para evitar complicaciones a corto y mediano plazo.
- poner en funcionamiento protocolos actuales en diagnóstico y tratamiento de este síndrome emergente, promoviendo el desarrollo y formación de médicos referentes, grupos o unidades de pos-COVID-19.
- favorecer el surgimiento de una red de grupos o unidades de pos-COVID-19 para promover la investigación y generación de conocimiento surgido de la propia experiencia en nuestro medio.

Definiciones

Luego de atravesar la fase aguda de la infección por SARS-CoV-2 (responsable de la COVID-19), el paciente puede continuar con un cortejo sintomático de intensidad y duración variables. El proceso de recuperación es un continuo, cuyo conocimiento crece de forma permanente, no existiendo a la fecha, acuerdo general en algunas de las definiciones utilizadas. Como en toda nueva entidad, existen múltiples puntos en los que no hay acuerdo, comenzando por su denominación.

Tomando los conceptos utilizados por el CDC, el término pos-COVID “es un término paraguas” para describir el amplio rango de consecuencias en la salud que persisten más allá de 4 semanas, resultado de la infección por SARS-CoV-2. A la fecha, no hay una definición universalmente aceptada, por lo que es importante remarcar (por orden cronológico en su publicación) cuales son las principales denominaciones surgidas de guías y recomendaciones de organizaciones y sociedades científicas.

Síndrome pos-COVID-19 y Long-COVID

Las primeras guías relacionadas con los síntomas posteriores a la COVID-19, fueron las publicadas por el NICE del Reino Unido, el 18 de diciembre de 2020. En ellas se establece que la COVID-19 cursa una fase aguda de 4 semanas (contando desde el inicio de los síntomas), una fase de COVID sintomático en curso (ongoing symptomatic COVID) (que puede considerarse como fase sub-aguda) que va desde la 4^o a la 12^o semana y una fase denominada **síndrome pos-COVID-19 (post-COVID-19 syndrome)**, que va de la 12^o semana en adelante. La definición de síndrome pos-COVID-19, hace referencia a los síntomas y signos ocurridos durante o después de la infección aguda COVID-19, que persisten más allá de las 12 semanas de iniciada la infección y que no son explicados por un diagnóstico alternativo.

Las guías NICE, incluyen el término “**Long-COVID**”, refiriendo que se lo utiliza comúnmente, para describir los síntomas y signos que siguen a la fase aguda, incluyendo los términos de “ongoing COVID” y “síndrome pos-COVID-19”. De esta forma, el término Long-COVID, abarca todas las manifestaciones atribuibles a la COVID que iniciaron a continuación de la fase aguda.

Condiciones pos-COVID

A su vez, en febrero y abril de 2021, la OMS y los CDC respectivamente, utilizaron el término condiciones pos-COVID (“post-COVID conditions”) para hacer referencia a las manifestaciones clínicas ocurridas luego de 4 semanas del inicio de los síntomas y signos de la COVID.

Long-COVID y COVID-Persistente

En mayo de 2021, la SEMG y la Long-COVID-ACTS, coordinaron la redacción y publicación de la “Guía clínica para la atención al paciente long COVID / COVID persistente”. En las mismas se utilizan como definiciones:

- a) **COVID-19 agudo:** signos y síntomas de la COVID-19, que se pueden extender hasta unas 4 semanas desde el contagio;
- b) **secuelas de la COVID-19:** denominadas frecuentemente (según estos autores) como pos-COVID-19 o síndrome pos-COVID-19, apareciendo habitualmente las mismas en casos graves de COVID-19 en su fase aguda, en pacientes que requieren ingreso hospitalario y atribuyendo la persistencia de síntomas a las secuelas posteriores al daño estructural de dichas complicaciones;
- c) **COVID Persistente o Long COVID:** queda definido como el complejo sintomático multiorgánico que afecta a aquellos pacientes que han padecido la COVID-19 (con diagnóstico confirmatorio o sin él) y que permanecen con sintomatología tras la considerada fase aguda de la enfermedad, pasadas 4 e incluso 12 semanas, persistiendo los síntomas en el tiempo.

En estas guías se hace énfasis en la diferenciación entre “secuelas” y paciente con “Long-COVID/COVID-Persistente”, señalando que en los primeros ha existido un momento en el que la clínica de la COVID ha desaparecido y pueden ser considerados realmente “pos-COVID”. Por el contrario, en los pacientes con COVID-Persistente, más allá de la fluctuación de los síntomas, no se puede identificar un momento en el que la enfermedad por COVID-19 finalizó, por lo que no es identificable un momento verdaderamente “pos-COVID”.

Síndrome de COVID post-agudo, COVID-Prolongado y secuelas.

El 21 de junio de 2021, el Grupo Colaborativo Multidisciplinario para el Monitoreo Científico de la COVID-19 (organizado por el Colegio Médico de Barcelona y el Instituto Barcelona para la

Salud Global), publicó un documento **donde** se fundamenta la utilización del término “**síndrome de COVID post-agudo**” (PACS, por sus siglas en inglés, Post-Acute COVID Syndrome), definiéndolo como la persistencia de síntomas más allá de 4 semanas, como una entidad que incluye dos subgrupos:

- 1) **COVID-prolongado:** persistencia de síntomas (presentes o no al inicio de la infección) después de 4 semanas de infección, diferenciando dentro de él tres fenotipos clínicos: **a) permanente** (sin cambios evolutivos), **b) remisión/recaída** (fluctuante, episódico), **c) progresivo con lenta mejoría;**
- 2) **Secuelas:** daños irreversibles a los tejidos después de 12 semanas, que pueden desencadenar distintos grados de disfunción permanente y la correspondiente sintomatología. Los pacientes hospitalizados con formas moderadas, graves tienen mayor riesgo de desarrollar secuelas, distinguiendo “**escenarios clínicos**”: **a) síndrome pos – unidad de cuidados intensivos, b) secuelas que surgen de complicaciones trombóticas o hemorrágicas, c) secuelas por fenómenos inmunomediados en la fase aguda** (síndrome de Guillain-Barré, encefalitis, mielitis, trombocitopenia inmune, enfermedades autoinmunes sistémicas), **d) síndrome inflamatorio multisistémico en niños (MIS-C) y adultos** (multisystem inflammatory syndrome in children, MIS-C).

Ambos subgrupos de síntomas y signos no son excluyentes, vale decir, que la persona puede tener de forma concomitante ambas presentaciones clínicas y presentar a la vez secuelas y COVID-Prolongado.

Secuelas de la COVID-19 aguda.

Actualmente, están en curso diferentes estudios clínicos donde se intenta caracterizar con mayor precisión el concepto de “secuelas de la COVID-19 aguda” (o PASC post-acute sequelae COVID por sus siglas en inglés), y diferenciarlo del término “COVID-persistente”, “Long-COVID” o “COVID-Prolongado”, ya que en las primeras se plantea un daño orgánico estructural y en los segundos se propone la existencia de mecanismos inmunomediados – inflamatorios persistente, sostenidos en el tiempo, con fluctuación en sus manifestaciones clínicas.

Existe acuerdo en todas las definiciones, en considerar el día de inicio de los síntomas como día “cero” para contar las semanas de evolución.

El hecho de no existir una aceptación universal para la definición pone sobre la mesa la existencia de fortalezas y debilidades de cada una de ellas, las que deberemos aceptar hasta que futuras investigaciones arrojen luz sobre las mismas.

Definiciones a utilizar en las pautas de la Sociedad de Medicina Interna del Uruguay.

Teniendo en cuenta las consideraciones realizadas, se utilizarán las siguientes definiciones:

Síndrome pos-COVID-19

Manifestaciones clínicas ocurridas durante o luego de la fase aguda de la COVID-19, que persisten luego de 4 semanas del inicio de los síntomas y que no se pueden explicar por un diagnóstico alternativo. Dentro de este síndrome quedan incluidos dos subgrupos no excluyentes entre sí, denominados como:

- a) **COVID-prolongado, COVID-persistente o long-COVID:** manifestaciones clínicas ocurridas durante o luego de la fase aguda de la COVID-19, que persisten luego de 4 semanas del inicio de los síntomas, que pueden ser permanentes, fluctuantes o con intervalos asintomáticos y asociadas o no a daño objetivable, siendo los tres términos conceptualmente equivalentes.
- b) **Secuelas de la COVID-19:** manifestaciones clínicas ocurridas durante o luego de la fase aguda de la COVID-19, que persisten luego de 12 semanas del inicio de los síntomas, asociadas a daño orgánico irreversible objetivable o demostrable.

En la tabla 1 se presentan los múltiples términos, para hacer referencia al síndrome pos-COVID-19, las variantes del mismo y la extensión temporal considerada en su definición.

Autores	Definición en castellano	Definición utilizada en la publicación original	Tiempos considerados en la definición	Otras definiciones consideradas	Referencia.
National Institute for Health and Care Excellence (NICE).	Síndrome Pos-COVID-19.	Post-COVID-19 syndrome.	Más de 12 semanas.	COVID sintomático en curso (ongoing symptomatic COVID); 4 a 12 semanas. COVID prolongado (Long-COVID); 4 semanas en adelante.	National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence review 5: interventions. London: NICE; 2020 Dec. (NICE Guideline, No. 188.)
Organización Mundial de la Salud (OMS – WHO).	Condiciones pos-COVID-19.	Post-COVID-19 conditions.	Luego de 4 semanas.	Corto plazo (4 a 8 semanas), mediano plazo (2 a 6 meses), largo plazo (más de 6 meses).	World Health Organization. Expanding our understanding of Post COVID-19 condition [Internet]. Report of a WHO webinar. Feb 2021[cited 05/06/2021] Available from: www.who.int/standards/classifications
Centers for Diseases Control and Prevention (CDC).	Condiciones Pos-COVID.	Post-COVID Conditions.	Mas de 4 semanas.	Secuelas de la COVID post-aguda (pos-acute sequelae COVID, PASC).	Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. CDC; Jul 2021[cited 05/06/2021] Available from: www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions
Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG) y LongCovid ACTS.	Long-COVID / COVID Persistente.	Long COVID / COVID Persistente.	Más de 4 semanas.	Síndrome pos-COVID-19: corresponde a secuelas de la COVID.	LongCovid Acts, Sociedad Española de Médicos Generales y de familia. Guía clínica para la atención al paciente Long COVID / COVID Persistente. Versión 1.0. SEMG, May 2021. [citado 05/06/2021] Diponible en: www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos
Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al.	COVID-19 post-aguda.	Post-acute COVID-19.	Más de 4 semanas.	COVID-19 subagudo (subacute – ongoing symptomatic COVID-19) y COVID-19 crónico o síndrome post-COVID-19 (chronic o post-COVID-19 syndrome).	Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat Med. 2021 Apr;27(4):601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B.	Secuelas post-agudas de la COVID-19.	Post-acute sequelae of COVID-19.	Más de 30 días.	No aplica	Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. Nature 594, 259–264 (2021). https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9

Datta SD, Talwar A, Lee JT.	Secuelas tardías de la infección por SARS-CoV-2.	Late sequelae of SARS-CoV-2 infection.	Más de 4 semanas.	Portadores de largo plazo de SARS-CoV-2 (SARS-CoV-2 Long haulers)	Datta SD, Talwar A, Lee JT. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. JAMA. 2020 Dec 8; 324(22):2251-2252. doi: 10.1001/jama.2020.22717.
Nath A.	Portador de largo plazo COVID.	Long-Haul COVID	Más de 100 días.	COVID de cola larga (o "coletazo del COVID") (Long-tail COVID).	Nath A. Long-Haul COVID. Neurology. 2020 Sep 29;95(13):559-560. doi: 10.1212/WNL.000000000010640..
Fernández de Las Peñas C, Palacios Ceña D, Gómez Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio L.	Síntomas post-COVID agudo.	Acute post-COVID symptoms.	Más de 4 semanas.	Síntomas prolongados post-COVID (Long post-COVID symptoms); Síntomas persistentes post-COVID (Persistent post-COVID symptoms).	Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. Int J Environ Res Public Health. 2021 Mar 5;18(5):2621. doi: 10.3390/ijerph18052621.
Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Drazi A.	Síndrome post-COVID crónico.	Chronic post-COVID syndrome.	Más de 12 semanas.	Síndrome post-COVID agudo, menos de 12 semanas (acute post-COVID syndrome)	Iqbal FM, Lam K, Sounderajah V, Clarke JM, Ashrafian H, Drazi A. Characteristics and predictors of acute and chronic post-COVID syndrome: a systematic review and meta-analysis. EClinicalMedicine 2021. doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100899.

Tabla 1: Términos utilizados para hacer referencia al síndrome pos-COVID-19, sus variantes y extensión temporal considerada en su definición.

Abreviaturas utilizadas: COVID-19 coronavirus disease-19; SARS-CoV-2 severe acute respiratory syndrome coronavirus-2.

Etioptogenia

La etioptogenia de las manifestaciones pos-COVID-19, son tema de investigación y debate. Existen algunas hipótesis de trabajo, centradas en las alteraciones inmuno-inflamatorias, con participación de la respuesta humoral y/o celular, así como diferentes factores inmuno-endoteliales, donde se produce una encrucijada entre inflamación – trombosis y fibrosis, que explican en mayor o menor medida la injuria resultante en secuelas como las manifestaciones persistentes a lo largo del tiempo.

En líneas generales, las hipótesis de trabajo se basan en:

- a) persistencia de actividad inflamatoria sistémica, como parte de la tormenta de citoquinas que se mantiene con baja intensidad.
- b) fenómenos contra-regulatorios inmunológicos, puestos en marcha para detener la inflamación sistémica, con un rol mediado principalmente a nivel de la respuesta celular.
- c) anticuerpos generados con SARS-CoV-2, con fenómenos de mimetismo molecular y reacción cruzada contra antígenos tisulares constituyentes normales.
- d) persistencia del SARS-CoV-2 en reservorios virales o restos como material genético no infectante, responsables de la activación inmunitaria persistente.

Factores de riesgo para desarrollar síndrome pos-COVID-19

Se estima que entre el 10% – 20% de los adultos con COVID-19 desarrollarán un síndrome pos-COVID. Esta cifra es variable según el estudio clínico considerado ya que no son homogéneas las definiciones utilizadas, los tiempos para considerar la entidad y las manifestaciones clínicas incluidas. Lo mismo aplica para el caso de los estudios de cohorte, donde las características de los pacientes son diferentes en cuanto a gravedad y lugar predominante de internación (hospitalizados versus domicilio).

Una cohorte italiana (post-acute COVID-19 Italian study) de 143 pacientes que tuvieron hospitalización, reporto persistencia de síntomas en 87,4% de los casos a 60 días de iniciado los síntomas, destacando la fatiga en 53,1%, disnea 43,4%, dolor articular 27,3% y dolor torácico en 21,7% de los casos. La cohorte de 1733 pacientes en Wuhan, China (post-acute COVID-19 Chinese study), reportó la persistencia de al menos un síntoma en el 76% de los casos a 6 meses de iniciados los síntomas, describiendo fatiga/debilidad muscular en el 63%, alteraciones del sueño en 26% y ansiedad – depresión en 23% de los casos. La cohorte noruega, con seguimiento de 312 pacientes, de los cuales 247 (82%) fueron asistidos en domicilio, reporto a 6 meses que el 61% de los pacientes se mantenían con síntomas persistentes, independientemente de la gravedad inicial de la infección o enfermedad pulmonar crónica pre-existente.

La variabilidad en los porcentajes de presencia de síndrome pos-COVID-19, depende del tipo de paciente en seguimiento (hospitalizados vs. ambulatorios), el tiempo de corte para el análisis y el tipo de síntoma incluido como parte del síndrome pos-COVID-19, donde no todos los autores consideran los mismos síntomas a la hora de caracterizar el síndrome.

En los factores de mayor riesgo para desarrollar síndrome pos-COVID se destacan tres situaciones:

- 1) personas de edad avanzada (no se especifica un punto de corte, refiriendo algunos trabajos 65 años)
- 2) presencia de comorbilidad cardiovascular
- 3) infección COVID aguda grave o crítica que requirió hospitalización.

La coexistencia de más de 5 síntomas durante los primeros 7 días de iniciado el cuadro clínico de la COVID-19, incrementa el riesgo 3,5 veces de desarrollar un síndrome pos-COVID-19, comparado contra aquellos que presentaron menor carga sintomática al inicio. Los 5 síntomas experimentados la primera semana de la infección aguda de la COVID-19 que tuvieron mayor valor predictivo para el desarrollo de síndrome pos-COVID-19 fueron: fatiga (2,83 OR, 2,09-3,83 CI), cefalea (2,62 OR, 2,04-3,37 CI), disnea (2,36 OR, 1,91-2,91 CI), disfonía (2,33 OR, 1,88-2,90 CI) y mialgias (2,22 OR, 1,80-2,73 CI). En los mayores de 70 años, la anosmia fue el síntoma más fuertemente predictivo para Long-COVID (7,35 OR, 1,58-34,22 CI).

El síndrome pos-COVID-19 puede producirse en cualquier paciente, independientemente de la gravedad de la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes que requirieron hospitalización, tienen mayor riesgo de desarrollar un síndrome pos-COVID-19. Aún en casos de COVID-19 asintomático (diagnosticado por la presencia de serología positiva para SARS-CoV-2), puede el síndrome pos-COVID-19 desarrollarse.

Como concepto general se acepta que todos los pacientes que sufren la infección por COVID-19, ya haya sido asintomática, leve, moderada, grave o crítica, son potencialmente candidatos a desarrollar un síndrome pos-COVID y más específicamente un COVID-Prolongado, COVID-Persistente o Long-COVID.

Por el contrario, para el desarrollo de secuelas se considera como pasibles de riesgo aquellos con cuadros agudos de COVID-19 moderado, grave o crítico que requirieron hospitalización.

Mortalidad y reingreso hospitalario

La mortalidad y el reingreso a 60 días del alta hospitalaria es variable, según la gravedad de la COVID-19 aguda cursada y las comorbilidades asociadas de los pacientes. Se estima que la tasa de mortalidad se encuentra entre 5% y 10% y la tasa de reingreso estimada esta entre 10% y 20%.

Diagnóstico diferencial y superposición con otras entidades

En la realización del diagnóstico, se deberá tener en cuenta la concomitancia con otras entidades nosológicas, debiendo considerar:

a) **Presencia de una enfermedad previa o su exacerbación luego de la COVID-19.**

Estas consideraciones son especialmente importantes en pacientes con enfermedades respiratorias previas (asma, EPOC, enfermedad intersticial pulmonar, enfermedad bronquiectásica, síndrome de hipoventilación obesidad, apnea hipopnea obstructiva del sueño) en quienes los parámetros basales de función respiratoria, pueden estar alterados antes de la COVID-19. Luego de atravesada la misma, se puede percibir que la injuria de la infección por SARS-CoV-2 es la responsable de las alteraciones respiratorias del pos-COVID-19, cuando puede que sea así, o solo sea la presencia de la enfermedad previa, o la concomitancia de ambas entidades (la previa más el pos-COVID-19). El mismo concepto aplica a patologías cognitivas, neuropsiquiátricas, cardiovasculares o musculo - articulares.

b) **Síndrome post-unidades de cuidados intensivos.**

En pacientes que recibieron tratamiento en unidades de cuidados intensivos, parte de la repercusión puede quedar representada por un síndrome post unidades de cuidados intensivos. Esta entidad es incluida para algunos autores como una secuela de la COVID-19.

Manifestaciones clínicas

En el adulto, la expresión clínica del síndrome pos-COVID-19, se observa a nivel de múltiples órganos y sistemas. En general la fatiga se observa en 52% de los casos, alteraciones neurológicas en 40% y cardio-respiratorias en 42% - 30% de los casos.

En la distribución por aparatos o sistemas se ha descrito:

Síntomas generales: fatiga, astenia, adinamia, fiebre, sudoración.

Neurocognitivo: falta de concentración, pérdida de memoria, sensación de embotamiento o “niebla mental” (“brain fog”), delirium.

Psiquiátrico: alteraciones del sueño (en la conciliación y/o mantenimiento), ansiedad, síntomas de depresión, trastorno de estrés post traumático (este último especialmente en quienes requirieron internación en cuidados intensivos).

Neurológico: cefalea, parestesias, temblor, vértigo postural, inestabilidad en la marcha, tinnitus, alteraciones del sistema nervioso autónomo.

Respiratorio: tos, disnea, dolor torácico, desaturación al esfuerzo, escasa resistencia al esfuerzo físico.

Cardiovascular: opresión torácica, hipotensión, palpitaciones, taquicardia de reposo, síndrome de taquicardia ortostática postural.

Renales: deterioro de la función renal, progresión a enfermedad renal crónica.

Hematológicas: linfopenia, eventos trombóticos arteriales y venosos.

Articular - muscular: artralgias, artritis, rigidez articular, mialgias, debilidad muscular.

Endocrino metabólicas: hiperglicemia, diabetes, alteraciones tiroideas y suprarrenales.

Digestivas: dolor abdominal, náuseas, diarrea, elevación de enzimas hepáticas, anorexia (ésta última con gran repercusión en ancianos).

Ojos, oídos, boca, nariz y garganta: conjuntivitis, fotofobia, xeroftalmia, otalgia, disminución de agudeza auditiva, xerostomía, aftas orales, anosmia, parosmia, disgeusia, odinofagia, dificultad en la deglución, disfonía.

Cutáneo-mucosas: rash, alteraciones urticariformes, caída de cabello, xerodermia, prurito.

Aspectos relevantes en la anamnesis y examen físico del paciente con síndrome pos-COVID-19.

Más allá de la anamnesis y completo examen físico que se requiere, es importante remarcar la necesidad de constatar variables y datos objetivos que permitan cuantificar y comparar diferentes puntos en la evolución de cada paciente.

En la anamnesis interesa conocer la gravedad de la fase aguda de la COVID-19, ingreso hospitalario, asistencia respiratoria con máscara de flujo con reservorio, oxigenoterapia de alto flujo, ventilación no invasiva o necesidad de ingreso a cuidados intensivos para asistencia mecánica respiratoria. Lo mismo aplica para eventos vasculares trombóticos arteriales y/o venosos.

Mediante la anamnesis como con el examen físico, las herramientas disponibles que permiten cuantificar la mejoría o peoría del paciente en la evolución son:

a) Cuantificación de la disnea mediante escala de disnea modificada del Medical Research Council (mMRC).

Es especialmente útil cuando se quiere expresar resultados en el contexto de un estudio de investigación clínica, ya que la gran mayoría de trabajos en esta área utilizan dicha escala cuantificadora.

b) Cuantificación de la disnea y del esfuerzo físico mediante escala análoga visual de Borg modificada.

La escala de Borg es una escala visual análoga estandarizada que permite evaluar la percepción subjetiva de la dificultad respiratoria o del esfuerzo físico ejercido. Es especialmente útil cuando se quieren cuantificar resultados relacionados con esfuerzo físico percibido, siendo una escala validada al castellano y frecuentemente utilizada en la valoración de patologías respiratorias. Es la escala utilizada en el test de la marcha de 6 minutos.

c) Uso estandarizado de la oximetría de pulso y comparación de la oximetría en situación basal versus esfuerzo físico.

La oximetría permite estimar el nivel de oxigenación de la hemoglobina mediante los niveles de saturación de la misma.

Su medición debe hacerse de forma estandarizada para que sea reproducible y comparable. Para esto, procure remover esmalte de uñas o apliques estéticos sobre las uñas y verifique que la persona haya estado al menos 5 minutos en reposo antes de realizar la medición. La mano debe estar quieta y a la altura del corazón (si esta acostado, sobre el pecho). Encienda el oxímetro y colóquelo en el dedo medio o índice.

El oxímetro de pulso debe estar al menos 1 minuto o más si la lectura no es estable. Recoja el valor más alto obtenido, luego que la lectura no haya cambiado por más de 5 segundos. Consigne los valores de saturación y frecuencia cardíaca en esa condición (situación basal).

Para obtener la saturación por oximetría frente al esfuerzo físico, se plantean dos posibles pruebas a realizar:

- **prueba “1 minute sit-to-stand test” (1mSTST) (test sentarse-pararse durante 1 minuto):** solicite al paciente que se siente y pare desde una silla (sin apoyar las manos ni brazos en la silla ni en sus propias piernas) tantas veces como le sea posible durante 1 minuto, manteniendo el oxímetro colocado. Previo a su realización, explique al paciente en que consiste la prueba y que puede detenerse si es necesario. Consigne al finalizar la prueba los valores de saturación, frecuencia cardíaca y número de repeticiones realizadas. En caso que el paciente detenga la prueba, consigne el motivo por el cual lo hace (fatiga, disnea, dolor de miembros inferiores o dolor articular). Existe un número de repeticiones estándar aceptado como normal en personas sin comorbilidades, que es variable según género y edad. El test 1mSTST se correlaciona bien con el test de la marcha de 6 minutos, aunque dichos estudios fueron en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial y no en pacientes con síndrome pos-COVID.
- **prueba de los 40 pasos:** solicite al paciente que marche sobre un plano horizontal, a una velocidad media (ni muy lento ni muy rápido) y consigne la saturación con el paciente sentado. Esta prueba tiene menos exigencia física que el 1mSTST y es más accesible en su realización ya que la limitación por mialgias o gonalgia tiene menor impacto en esta prueba que implica caminar. El test de 40 pasos es menos exigente en cuanto a esfuerzo físico, podría ser más segura en su realización, es utilizado ampliamente en la valoración de pacientes con síndrome pos-COVID-19, pero no cuenta con estudios que la validen.

De momento las pruebas de desaturación con el esfuerzo no han sido validadas en pacientes con COVID-19 o síndrome pos-COVID-19, por lo que deben utilizarse con criterio clínico y solo en pacientes cuya lectura de oximetría en reposo sea igual o mayor a 96%, a menos que se realice en un entorno de atención supervisada. Una caída igual o mayor al 3% en la saturación en la oximetría de pulso frente al esfuerzo es motivo de preocupación e indicadora de profundizar estudios para explicar su etiología.

Valoración analítica y estudios de imagen por sector afectado

La valoración inicial del paciente con síndrome pos-COVID-19, debe ajustarse a cada caso, en función de los síntomas y signos que prevalecen en su situación clínica, ya sea relacionado con secuelas como relacionado con COVID-prolongado, COVID-persistente o Long-COVID.

En la valoración inicial, se solicitan:

- estudios de valoración general en todos los casos.
- estudios dirigidos según el órgano sistema afectado.

a) Estudios de valoración general iniciales en pacientes con síndrome pos-COVID-19.

Hemograma
Glicemia
Ionograma
Función renal
Examen de orina
Hepatograma
TSH
PCR
Ferritina

b) Estudios de valoración inicial según síntoma o sistema afectado en pacientes con síndrome pos-COVID-19.

Síntomas respiratorios

Frente a la persistencia de síntomas respiratorios se podría realizar una radiografía de tórax a 3 meses del diagnóstico de neumonitis por COVID-19 o antes si el cuadro clínico lo justifica.

Considerar caso a caso la realización de: estudio funcional respiratorio, tomografía de tórax de alta resolución, angio-tomografía de tórax, test de la marcha 6 minutos y ecocardiografía.

Síntomas cardiovasculares

Radiografía de tórax, electrocardiograma.

Considerar caso a caso la realización de: CPK, troponinas, pro-BNP/BNP, crisis, D-dímeros, ecocardiograma, Holter, TSH.

Síntomas neurológicos

Considerar caso a caso la realización de: Tomografía computada y/o Resonancia Magnética de cráneo, determinación de vitamina B12, metabolismo del hierro, serologías VIH, VHB, VHC, HSV, VDRL.

En casos de disautonomía considere realizar: Holter, mesa basculante (Tilt test).

Síntomas nefro-urológicos

Examen de orina con sedimento, cociente proteinuria / creatinuria.

Considerar caso a caso la realización de: ecografía de aparato urinario.

Fatiga

VES, PCR, TSH, CPK, LDH.

Considerar caso a caso la realización de: PEF, aldolasa, determinación de vitamina B12 y ácido fólico, metabolismo del hierro, determinación de cortisol y vitamina D.

Síntomas articulares y musculares

VES, PEF, PCR.

Considerar caso a caso la realización de: anticuerpos antinucleares (ANA), Factor reumatoide, anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinados, radiografía y/o ecografía articular.

Síntomas digestivos

Considerar caso a caso la realización de: coprocultivo y coproparasitario, sangre en heces, amilasa, anticuerpos anti-transglutaminasa, determinación de vitamina B12 y ácido fólico, metabolismo del hierro, albuminemia, detección de *Clostridium difficile*, ecografía abdominal, fibrocolonoscopia, serologías virales en casos de hepatitis.

Bibliografía

- 1- Barquilla García A, del Corral E, Díaz Pedroche C, Lumbrera Bermejo C, Martín Sánchez V, Morán Bayón A, et al. Protocolo para la continuidad asistencial del paciente con diagnóstico de COVID-19 [Internet]. Sociedad Española de Medicina Interna, 2020 [citado 04/07/2021]. Disponible en: <https://www.geriaticarea.com/2020/12/07/semi-y-semergen-establecen-criterios-de-seguimiento-a-largo-plazo-y-continuidad-asistencial-de-pacientes-covid-19/>
- 2- Blomberg B, Mohn KGI, Brokstad KA, Zhou F, Linchusen DW, Hansen BA, et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nature Medicine* 2021; doi.org/10.1038/s41591-021-01433-3.
- 3- Cairolí E. ¿De qué hablamos cuando hablamos de “pos-COVID-19”? *Rev Clin Esp.* 2021 Jul 21. doi:10.1016/j.rce.2021.07.001.
- 4- Expanding our understanding of post-COVID-19 condition: report of a WHO webinar – 9 February 2021. [Citado 05/06/2021] Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240025035>.
- 5- Greenhalgh T, Knight M, A’Court A, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370:m3026. doi:10.1136/bmj.m3026.
- 6- Greenhalgh T, Javid B, Knight M, Inada-Kim M. What is the efficacy and safety of rapid exercise tests for exertional desaturation in COVID-19? The centre for evidence-based Medicine (CEBM, University of Oxford). April 21, 2020. [Citado 30 de junio de 2021] Disponible en: <https://www.cebm.net/covid-19/what-is-the-efficacy-and-safety-of-rapid-exercise-tests-for-exertional-desaturation-in-covid-19/>
- 7- LongCovid Acts, Sociedad Española de Médicos Generales y de familia. Guía clínica para la atención al paciente Long COVID / COVID Persistente. Versión 1.0. SEMG, May 2021. [citado: 15/05/2021] Disponible en: www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos.
- 8- Kalin A, Javid B, Knight, Inada-Kim M, Greenhalgh T. Direct and indirect evidence of efficacy and safety of rapid exercise test for exertional desaturation in COVID-19: a rapid systematic review. *Systematic Reviews* 2021; 10: 77. doi.org/10.1186/s13643-021-01620-w.
- 9- Lledó G, Sellares J, Brotons C, Sans M, Díez J, Blanco J, et al. Post-Acute COVID Syndrome (PACS): Definition, Impact and Management. Multidisciplinary Collaborative Group for the Scientific Monitoring of COVID-19. ISGlobal, CoMB. 2021. Accessible at: <http://hdl.handle.net/2445/178471>
- 10- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine* 2021; 27: 601-615. doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z.
- 11- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence review 5: interventions. London: NICE; 2020 Dec. (NICE Guideline, No. 188.)
- 12- Centers for Disease Control and Prevention. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. CDC; Jul 2021[cited 05/06/2021] Available from: www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions
- 13- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 27: 626 – 631.
- 14- Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious diseases* 2021. doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397.

Tratamiento

Una vez excluidas las complicaciones y comorbilidades, hasta no contar con resultados provenientes de estudios de largo plazo, los pacientes deben ser manejados de forma sintomática, con énfasis en un enfoque empático y práctico, tratando de evitar la sobre indicación de estudios y tratamientos. Es importante “no patologizar” en extremo y a la vez identificar las situaciones que requieran estudio y tratamiento. Muchas veces se puede estar frente a la exacerbación de síntomas previos y otras veces frente al surgimiento de manifestaciones nuevas.

a) Alimentación acorde a cada situación

Es un punto clave y diferente en cada paciente. Debe tenerse presente que la obesidad y sobrepeso son un factor de riesgo para COVID-19 grave y que ambas condiciones se asocian a la presencia de diabetes. Como se analizará más adelante, el uso de glucocorticoides y el propio SARS-CoV-2 son “catalizadores” del ingreso a un metabolismo inadecuado de la glucosa y la posibilidad de diagnosticar diabetes a la salida de la fase aguda de la COVID-19 es más factible.

Por otra parte, en casos de pacientes ancianos, la presencia de: 1) dificultad para tragar, 2) anorexia, 3) concomitancia con síntomas de depresión, 4) sarcopenia previa, 5) sumado a la pérdida de masa muscular resultado de la infección aguda COVID-19, conducen al desarrollo de desnutrición proteico – calórica que requieren aporte nutricional ajustado a cada una de las limitantes corregibles arriba mencionadas.

b) Descanso e higiene del sueño

La calidad del sueño y el descanso son fundamentales, ya que la fatiga es un síntoma ampliamente extendido entre pacientes con síndrome COVID-prolongado.

Como pautas generales se recomienda: 1) establecer un horario para dormir y levantarse, 2) evitar el consumo de bebidas estimulantes o con alcohol antes de acostarse, 3) evitar el ejercicio físico intenso poco antes de acostarse, 4) no utilizar dispositivos con pantallas, especialmente aquellas con emisión de luz azul (como computadoras, tablets, celulares), ya que la luz azul está implicada en la inhibición de la secreción de melatonina, 5) dormir en un sitio con poca luz, escuchar música suave o un podcast relajante o leer un libro en formato papel.

Como pauta general en el descanso, se debe recomendar que cuando sienta la necesidad de descansar lo haga, que “escuche” o “atienda” la necesidad que su cuerpo le plantea de detenerse y descansar.

c) Control de la ansiedad

A la fecha, no se conoce la patogenia del síndrome pos-COVID-19 por lo que tampoco se conoce su tratamiento y duración temporal. La percepción de “no poder volver a ser el mismo de antes”, la incógnita de cuando se superarán las limitaciones y el hecho de convivir con las secuelas y síntomas del COVID-prolongado, implican un cambio significativo en el estilo de vida de la persona. Vivir en el marco de la incertidumbre y con una disminución en las capacidades psicofísicas, es un generador de ansiedad y en muchos casos de depresión.

Por los motivos antes mencionados, el control de la ansiedad es clave y para ello se sugiere: 1) evitar el consumo de bebidas estimulantes como el café, 2) evitar el consumo de bebidas alcohólicas, 3) cesación del tabaquismo.

d) Directivas en el reinicio del ejercicio físico

Las recomendaciones de Greenhalg et al y el consenso de Stanford-Hall en la rehabilitación de pacientes pos-COVID-19, plantean:

- luego de una COVID-19 leve: una semana de estiramiento y fortalecimiento de bajo nivel antes de comenzar con sesiones cardiovasculares específicas.
- si persisten síntomas muy leves: limitar la actividad a caminatas lentas o equivalentes. Incrementar períodos de descanso si los síntomas empeoran. Evitar el entrenamiento de alta actividad.
- si persisten síntomas como fatiga, tos, disnea, dolor torácico o fiebre: limitar la actividad al 60% de la frecuencia cardíaca máxima (evitar ejercicio mayor a 3 METs o equivalente) hasta 2 a 3 semanas después que los síntomas se resuelvan.
- los pacientes que presentaron linfopenia o requirieron oxígeno en la COVID-19 aguda, necesitarán evaluación respiratoria (radiografía de tórax y estudio funcional respiratorio) antes de reiniciar el ejercicio físico.
- los pacientes que tenían afectación cardíaca previo a la infección, requerirán evaluación cardíaca antes de reiniciar el ejercicio físico.

- un período de descanso pos-infección, dependiendo de los síntomas y complicaciones, podría reducir el riesgo de falla cardíaca pos-infecciosa secundaria a miocarditis.
- los pacientes en quienes se confirmó miocarditis durante la COVID-19 y desean regresar al entrenamiento físico de alta intensidad (o trabajo / ocupación con alta demanda física), requerirán un período de 3 a 6 meses de reposo completo. El tiempo de reposo depende de la severidad clínica, función ventricular izquierda y extensión de la inflamación en la cardioresonancia magnética.

e) Manejo de la fatiga

El manejo debe ser similar al utilizado en el paciente con síndrome de fatiga crónica hasta que nueva evidencia relacionada con síndrome pos-COVID-19 esté disponible. No existe evidencia a la fecha que algún tipo de intervención farmacológica o no farmacológica sean eficaces en el tratamiento de la fatiga del COVID-prolongado o persistente.

Adaptación de su entorno. Es probable que inicialmente tenga fatiga al moverse en su domicilio, por lo que debe sugerirse que adapte (en la medida de lo posible y mientras dure la recuperación) su hogar para evitar desplazamientos que incrementen su fatiga.

La fatiga puede ser fluctuante a lo largo del día. Por tanto, es importante que el paciente identifique las tareas que más energía le consumen para poder racionalizarlas. Muchas actividades pueden ser percibidas como “agotadoras” siendo importante identificar el patrón de fatiga para que pueda adaptarse y manejarlo mejor.

Utilización correcta de la energía a lo largo del día. la conservación de la energía a lo largo del día se puede organizar siguiendo el esquema de las “4 P” (en inglés: planning, pacing, prioritising, positioning) (en castellano: planificación, ritmo, priorización y posicionamiento).

Planificación: organizar rutinas diarias para la realizar las actividades esenciales cuando se tenga la mayor cantidad de energía. Ritmo: con la actividad planificada, el ritmo establecido por uno mismo permite mantener el nivel de energía hasta completar la tarea (no se apure, haga siestas cortas en la mañana y tarde, use técnicas de respiración controlada, etc.). Priorizar: cuando las reservas de energía son limitadas, se deberán organizar las tareas en función de roles laborales, familiares y sociales y mantener los necesarios. Posicionamiento: existen posiciones que para una misma tarea demandan más consumo de energía (deje cosas al alcance de la mano, ajuste la altura de la mesa o silla, use una silla en el baño, etc.).

Técnica de respiración controlada. Cerca del 80% del trabajo respiratorio es realizado por el diafragma. Luego de la COVID-19, el patrón respiratorio puede verse alterado con reducción del movimiento diafragmático e incrementando el uso de la musculatura respiratoria accesoria. El objetivo de las técnicas de respiración controlada es normalizar los patrones respiratorios e incrementar la eficiencia de los músculos respiratorios, resultando en ahorro de energía y disminución de la fatiga.

El paciente debe estar sentado con su espalda apoyada al respaldo, debe de inspirar por la nariz (de ser posible) y espirar por la boca (con una relación inspiración / espiración: 1 / 2), con los hombros y el tórax relajado, permitiendo que el abdomen se distienda (patrón respiratorio abdominal). Este ejercicio debe realizarse en ráfagas de 5 a 10 minutos varias veces al día.

Bibliografía

- 1- Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. Br J Sports Med 2020; 54: 949-959.
- 2- Greenhalgh T, Knight M, A'Court A, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ 2020; 370:m3026. Doi:10.1136/bmj.m3026.
- 3- Homerton University Hospital NHS. Post COVID-19 Patient information pack Helping you to recover and manage your symptoms following COVID-19. Homerton; Jan 2021 [Cited: 2 de julio 2021]. Available in: <https://www.homerton.nhs.uk/download/doc/docm93jjm4n6743.pdf?amp;ver=13452>

Manifestaciones neuro-cognitivas y psiquiátricas

Cefalea

La persistencia de la cefalea es muy frecuente. El tratamiento es el mismo que en pacientes sin síndrome pos-COVID-19. Habitualmente se inicia el tratamiento con paracetamol.

Insomnio

La alteración en la cantidad y calidad del sueño puede ser transitoria o mantenerse por meses. La dificultad puede aparecer para iniciar el sueño (insomnio de conciliación), para mantenerlo (insomnio de mantenimiento) o tener un despertar en la mañana con incapacidad para volver a dormir. El primer paso será educar sobre una adecuada higiene del sueño. Como tratamiento farmacológico se recomienda utilizar en primera instancia melatonina y como alternativa la eszopiclona (ajustando la dosis de esta última a la edad, enfermedad renal, hepática o respiratoria).

Ansiedad, depresión

No existe evidencia específica sobre el tratamiento de estas manifestaciones y síndrome pos-COVID-19. En los casos de ansiedad leve a moderada, además de indicar las medidas no farmacológicas antes mencionadas, se pueden indicar benzodiazepinas como clonazepam o lorazepam, ajustando la dosis a la edad y afección respiratoria existente, tratando de evitar su uso no más allá de 7 semanas.

Lo mismo aplica frente a la presencia de síntomas de depresión leve a moderada, donde se puede indicar un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), el cual debe seleccionarse acorde a la situación del paciente. En casos de coexistencia de depresión con ansiedad, el escitalopram sería el indicado inicialmente (comenzando con 5 mg día, aumentando a 10 mg al quinto día), mientras que, en casos asociados a dolor crónico, la duloxetina sería la opción inicial (comenzando con 30 mg día).

En pacientes con ansiedad y/o depresión moderada a grave, así como en casos de trastorno de estrés post-traumático o historia de enfermedad mental previa, se deberá realizar la consulta con psiquiatría a la brevedad.

Pérdida de memoria / niebla mental

No existe evidencia específica sobre el tratamiento de estas manifestaciones y síndrome pos-COVID-19, por lo que podría enfocarse el tratamiento de las mismas desde lo conocido en otras patologías. De hecho, el concepto de “niebla mental”, entendiéndose como tal el embotamiento, dificultad en la concentración, fatiga mental y otras manifestaciones cognitivas que suelen incluirse en este término, ha sido descrito en enfermedades como esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, menopausia y peri-menopausia.

Puede sugerirse como parte del tratamiento no medicamentoso, la realización de ejercicio de forma regular, realización de ejercicios de entrenamiento de la memoria (estimulando la lectura, crucigramas, utilización de programas en la computadora o teléfono celular) y el incremento en la dieta de ácidos grasos omega 3.

En relación a otros suplementos de la dieta, se ha hecho mención a la posible utilidad del uso de ubiquinol, ubiquinona, riboflavina, ácido alfa lipoico, vitamina C, vitamina E y L-Carnitina.

En ocasiones la presencia de ansiedad, insomnio y depresión, son factores que inciden en el desarrollo de estos síntomas, siendo necesario en cada caso considerar la consulta con neurología.

Alteraciones por disautonomía - síndrome de taquicardia postural ortostática (POTS por sus siglas en inglés, postural orthostatic tachycardia syndrome)

El POTS puede causar inestabilidad, mareo o palpitaciones cuando el paciente cambia de posición pasando del decúbito a la posición de pie.

Los criterios diagnósticos del POTS:

- a) taquicardia ortostática excesiva definida por un aumento de la frecuencia cardíaca de más de 30 cpm en adultos (o > 40 cpm en pacientes de 12 a 19 años) en los 10 primeros minutos de estar de pie
- b) ausencia de hipotensión ortostática
- c) síntomas asociados de intolerancia ortostática

d) duración de al menos tres meses.

Su tratamiento se describe en el apartado de cardiovascular.

Bibliografía

- 1- LongCovid Acts, Sociedad Española de Médicos Generales y de familia. Guía clínica para la atención al paciente Long COVID / COVID Persistente. Versión 1.0. SEMG, May 2021. [citado 05/06/2021]
Diponible en: www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos
- 2- Moghimi N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD, et al. The neurological manifestations of post-acute sequelae os SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021; 21: 44. doi.org/10.1007/s11910-021-01130-1.
- 3- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):601-615. [doi: 10.1038/s41591-021-01283-z](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z).

Manifestaciones respiratorias

Objetivos de seguimiento oportuno

El seguimiento respiratorio oportuno tiene como principal objetivo identificar y tratar las posibles complicaciones que pueden aparecer luego del cuadro agudo de la enfermedad, y de esta forma disminuir la probabilidad de secuelas a largo plazo.

Por otra parte, es importante evitar la sobrecarga del sistema sanitario mediante exploraciones y derivaciones innecesarias.

Para un correcto abordaje del seguimiento se debe considerar la gravedad y los diferentes momentos evolutivos de la enfermedad por COVID-19, a partir de los cuales se han establecido ciertas definiciones.

Definiciones operativas

a) De acuerdo a lo temporal

Tal como fueran expuestas en la introducción.

b) De acuerdo a la gravedad de la enfermedad

- 1) Infección de vías respiratorias altas. (IRA)
- 2) Neumonía leve- pacientes que no han requerido ingreso hospitalario.
- 3) Neumonía moderada- pacientes que han requerido ingreso en sala de moderados y oxigenoterapia.
- 4) Neumonía grave-pacientes que han requerido ingreso en unidad de cuidados intensivos o intermedios, oxígeno de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o invasiva.

Factores de riesgo de complicaciones respiratorias

La gravedad de la enfermedad, la edad y la presencia de comorbilidades, son factores de riesgo para el desarrollo de secuelas pulmonares.

También existe mayor riesgo de complicaciones respiratorias si existe: enfermedad respiratoria preexistente, disnea que no mejora, progresa o de reciente aparición, $spO_2 < 94\%$ (o bien $< a$ su habitual), caída de su $spO_2 > 3\%$ en esfuerzo, tomografía computada con compromiso extenso, antecedente de requerimiento de OAF, VNI o ARM.

Complicaciones respiratorias a destacar

1) Neumonitis persistente pos-COVID-19

Se define como aquella neumonía en la que persisten o agravan los síntomas, las alteraciones funcionales con altos requerimientos de oxígeno, y/o las imágenes al momento del alta infectológica. En general se plantea entre las 4-6 semanas del cuadro, habiendo descartado otras causas de compromiso respiratorio como tromboembolismo pulmonar, sobreinfección bacteriana o aspergilar.

La neumonitis persistente puede cursar con el patrón típico de Neumonía Organizada, con vidrio deslustrado y/o con algún elemento de fibrosis-like. En caso de fibrosis-like puede observarse engrosamiento septal, bronquiectasias por tracción, bandas fibróticas y raramente panalización en etapas avanzadas. La denominación fibrosis-like y no fibrosis pulmonar, responde al carácter reversible que pueden tener las lesiones.

Los corticoides están indicados, con el fin de evitar la progresión de las lesiones a la fibrosis pulmonar irreversible. Puede indicarse prednisona a 0,5 mg kg día por plazo 2-3 meses de acuerdo a evolución. En casos de formas muy agresivas de neumonía organizada, de curso rápido y progresivo, puede considerarse pulsos altos de corticoides, ya que las mismas condicionan el desarrollo de fibrosis pulmonar en etapas tempranas.

2) Enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) fibrosante

En la etapa pos- COVID-19 puede presentarse la enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID) fibrosante cuya incidencia se desconoce. Los antifibróticos para neumonía intersticial fibrosante actualmente no se recomiendan.

3) Tromboembolismo pulmonar

El tromboembolismo pulmonar (TEP) es frecuente y puede presentarse en cualquier etapa.

Seguimiento clínico imagenológico y funcional: algunas consideraciones

Considerando por tanto, las complicaciones que pueden presentarse de acuerdo a la etapa en curso, la gravedad de la enfermedad y los factores de riesgo, se han elaborado diferentes algoritmos internacionales de seguimiento. Los mismos se basan en aspectos clínicos, imagenológicos y funcionales.

Adaptar los algoritmos a la evolución de los conocimientos de esta enfermedad y a la práctica clínica es estrictamente necesario, tomando en cuenta disponibilidad y acceso a estudios y a médicos especialistas, en el contexto dinámico de la situación sanitaria de nuestro país.

Los **síntomas respiratorios** más frecuentemente referidos son la disnea y la tos. Es importante identificar si los mismos son persistentes, de aparición reciente o por agravamiento de enfermedad respiratoria previa. La oximetría de pulso en reposo y desaturación al esfuerzo, es útil para descartar hipoxemia silente manifestación de compromiso intersticial o vascular. La tos puede ser manifestación de broncoespasmo. Los ejercicios respiratorios colaboran en el control de la disnea y la tos persistente.

La **radiografía de tórax** (RxTx) no se recomienda de rutina. Los pacientes que no han cursado neumonía o presentan resolución radiológica durante la internación no tienen indicación de seguimiento con RxTx. La mayoría de los pacientes con neumonía egresan con radiografía alterada, y debe repetirse entre las 4-12 semanas, según síntomas o hipoxemia.

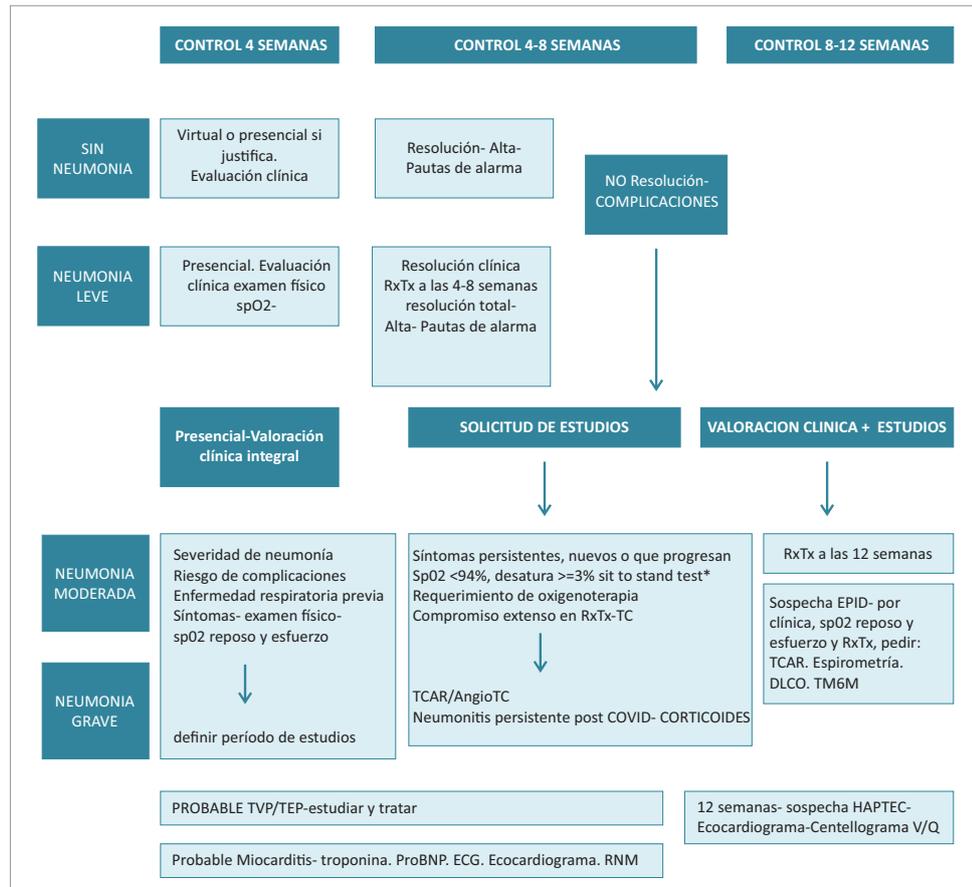
Tomografía de tórax de alta resolución (TCAR), debe solicitarse en casos de síntomas respiratorios, RxTx patológica y/o alteraciones del intercambio gaseoso, persistentes luego de las 4 semanas, de preferencia con protocolo angiotomografía.

Ecocardiograma, solicitar frente a sospecha de miocarditis, siendo más sensible la cardioresonancia. Es de utilidad a los 3 meses en pacientes con TEP agudo para valorar elementos de hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (HPTEC). Si persisten síntomas pedir angiotomografía o centellograma pulmonar V/Q, el cual puede tener limitaciones en caso de enfermedad pulmonar estructural. Considerar en caso de TEP agudo, suspender la anticoagulación a los 3 meses si no hay evidencia de HPTEC o factores de riesgo de recurrencia.

El test de la silla de 1 minuto (1 minute sit to stand test) evalúa desaturación al esfuerzo (caída de $spO_2 \geq 3\%$) y puede realizarse en consultorio si la SpO_2 basal $> 96\%$. Es de gran utilidad para detectar hipoxemia silente. La desaturación en reposo o esfuerzo puede deberse a neumonitis persistente pos-COVID-19 y a compromiso intersticial pulmonar.

Espirometría y DLCO, se recomienda solicitar a las 8-12 semanas en aquellos pacientes que presentaron neumonía severa y también en aquellos pacientes que habiendo cursado IRA, neumonía leve o moderada presentan: síntomas, desaturación arterial al ejercicio, requerimientos de oxígeno, o alteraciones imagenológicas.

En el cuadro 1 se presenta esquema de estudio.



Cuadro 1: Esquema propuesto para seguimiento del paciente con manifestaciones respiratorias. Aclaración: * 1 min sit to stand test- consiste en sentarse y levantarse de una silla sin apoyar las manos durante 1 minuto conectado a oxímetro de pulso, rápido tantas veces como pueda. Se registra saturación al finalizar y 1 minuto post ejercicio.

Debe considerarse consulta con neumología fundamentalmente en caso de: neumonía con requerimientos de oxígeno domiciliario, neumonitis persistente que no mejora con corticoides, alteraciones funcionales pos-COVID-19, enfermedad respiratoria crónica que se agrava pos-COVID, EPID previa.

Bibliografía

- 1- British Thoracic Society. British Thoracic Society Guidance on Respiratory Follow Up of Patients with a Clinic Radiologic Diagnosis of COVID-19 Pneumonia. Br. Thorac Soc 2020 May.
- 2- George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow up of patients with COVID 19 Pneumonia. Thorax 2020; 75: 1009–1016.
- 3- Kalin A, Javid B, Knight M, Inada-Kim M, Greehalgh T. What is the efficacy and safety of rapid exercise tests for exertional desaturation in Covid 19. MedRxiv. 2020. Doi 10.1101/2020.10.31.20223453.
- 4- Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM, Lam JL, Benedetti G, Mak SM, et al. Persistent Post COVID 19 Inflammatory Interstitial Lung Disease: An Observational Study of Corticosteroid Treatment. Ann Am Thorac Soc. 2021; 18(5):799-806.
- 5- Wells AU, Deveraj A, Desai SR. "ILD" after COVID-19 Infection: A Catalogue of Uncertainties Manuscript. Radiology. 2021; 1–6.

Manifestaciones cardíacas

Según la literatura disponible a la fecha, hasta un 20-30% de los pacientes que han cursado COVID-19 pueden desarrollar manifestaciones cardiovasculares (CV).

Se destacan por frecuencia, palpitaciones, “malestar”, “discomfort” o dolor torácico, hipotensión ortostática (HO) / taquicardia postural ortostática (TPO), e HTA.

Si bien las manifestaciones CV son más frecuentes en pacientes añosos o con enfermedad cardiovascular previa conocida, también se han descrito en pacientes jóvenes y sanos. Se debe realizar una buena historia clínica para su diagnóstico correcto.

Debemos tener en cuenta de manera clara si existió compromiso cardiovascular durante la infección aguda (IAM, TEP, miocarditis, pericarditis, arritmias o insuficiencia cardíaca), dado que los plazos, y las estrategias diagnósticas y terapéuticas, son distintas.

Dolor torácico

- Un 12-22% de los pacientes presentan dolor o “discomfort” torácico.
- La evaluación del paciente pos-COVID-19 con dolor torácico debe seguir principios similares a los de cualquier dolor torácico, es decir, una historia clínica detallada de la esfera CV.
- El principal objetivo de la anamnesis debe ser la de diferenciar el dolor de origen musculoesquelético del causado por compromiso vascular u otra etiología específica (ej: dolor coronario). De tener características anginosas, un ECG, biomarcadores de injuria miocárdica y la oportuna derivación a un servicio de urgencia se imponen.
- Un ECG se debe realizar de manera rutinaria en estos pacientes.
- La dosificación de péptido natriurético cerebral (BNP) queda reservada para pacientes cuya clínica es compatible con insuficiencia cardíaca.
- Exámenes adicionales como ecocardiograma, test funcional de isquemia o cardio resonancia no están indicados de rutina, a menos que el paciente haya presentado compromiso de la función ventricular o muscular miocárdica, y se sospeche de estas etiologías como las responsables dolor torácico actual o persistente.
- El tratamiento, dependerá de la etiología responsable del dolor.
- En la mayoría de los casos suele resolverse 2-3 meses luego de la infección aguda.
- El dolor persistente generalmente no requiere tratamiento a menos que interfiera con la calidad de vida del paciente. En este caso el uso de anti inflamatorios no esteroideos (AINE) en ausencia de disfunción renal u otras contraindicaciones puede ser efectivo.

Palpitaciones

- Al igual que en cualquier otro paciente que consulta por palpitaciones, debemos realizar un abordaje que contemple y/o descarte otras causas no cardiovasculares como anemia, hipoxia, hipertiroidismo, dolor, entre otras.
- Debemos realizar ECG a todo paciente que consulte con palpitaciones pos-COVID-19, para poder identificar si existe un trastorno del ritmo asociado.
- En las situaciones que existan dudas diagnósticas o la frecuencia cardíaca se mantiene por encima de 100 cpm, se puede realizar un monitoreo con Holter para valorar trastornos no identificables en un ECG basal.
- En cuanto al tratamiento, de ser sintomáticas e interferir con la calidad de vida, se tratará como en otras etiologías de palpitaciones en el paciente no COVID. No existe evidencia a favor de algún grupo farmacológico específico, debiéndose individualizar según disponibilidad, interacción y/o contraindicaciones farmacológicas en cada paciente.

Taquicardia postural ortostática (TPO)

- Es más frecuente en el sexo femenino (80%).
- Su abordaje no difiere al diagnóstico ni al tratamiento de las palpitaciones, cobrando quizás más relevancia en estos pacientes el estudio Holter.

- Se recomienda realizar registros de PA y frecuencia cardíaca en decúbito y de pie (prueba de bipedestación activa de 3 minutos, o 10 minutos si sospecha síndrome de taquicardia postural u otras formas de disfunción autonómica).
- Para su correcto diagnóstico, es necesario descartar una hipotensión ortostática.
- Se recomienda el examen de mesa basculante o test de Tilt.
- Para su tratamiento se destaca el beneficio de la actividad física, alternando ejercicios aeróbicos en posición reclinada con entrenamientos de resistencia de miembros inferiores (por ejemplo, máquina de remo, bicicleta reclinada o natación). Se aconseja aumentar la ingesta de agua (2-3 litros/día), incrementar la ingesta de sal (8-10 g/día) y emplear medias de compresión (20-40 mmHg) en las piernas. Dentro del tratamiento farmacológico se recomiendan los betabloqueantes, ivabradina, expansores de volumen (fludrocortisona o desmopresina) o vasoconstrictores (octreotida).

Hipotensión ortostática (HO)

- Clínicamente debemos realizar la prueba diagnóstica de HO en la consulta ante la duda diagnóstica. La misma se define como la disminución de la presión arterial sistólica en al menos 20 mmHg, o la disminución de la presión arterial diastólica en al menos 10 mmHg, a lo largo de los 3 primeros minutos en bipedestación

Hipertensión arterial

- Debemos realizar una adecuada toma de PA en cada control clínico. Si persisten dudas diagnósticas, la utilización de MAPA (monitoreo ambulatorio de la presión arterial) puede ser una herramienta útil para el diagnóstico de HTA.
- Su manejo terapéutico debe seguir las mismas recomendaciones de las guías de práctica clínica disponibles.

Bibliografía

- 1- Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med* 2020; 54: 949-959.
- 2- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence review 5: interventions. London: NICE; 2020 Dec. (NICE Guideline, No. 188.)
- 3- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
- 4- LongCovid Acts, Sociedad Española de Médicos Generales y de familia. Guía clínica para la atención al paciente Long COVID / COVID Persistente. Versión 1.0. SEMG, May 2021. [citado 05/06/2021] Disponible en: www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos
- 5- Raj SR, Arnold AC, Barboi A, Claydon VE, Limberg JK, Lucci VM, et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res*. 2021 Jun;31(3):365-368. doi: 10.1007/s10286-021-00798-2.

Tromboprofilaxis

La enfermedad por SARS-CoV-2 se ha vinculado desde el inicio de la pandemia con un estado de hipercoagulabilidad y alteraciones complejas de la coagulación que ha puesto de manifiesto un mecanismo ya conocido como inmunotrombosis, reflejando una clara relación entre la inflamación y la trombosis.

En la COVID-19 grave, los niveles circulantes de citoquinas proinflamatorias como el TNF- α , la IL-1 e IL-6, están claramente aumentados, lo que se ha denominado como “tormenta” de citoquinas. Estas citoquinas generan expresión de Factor Tisular (FT) en las células mononucleares, dando lugar a la generación de trombina. Por otro lado, la infección por SARS-CoV-2 se asocia a un notable perfil fibrinolítico, observándose que los niveles del activador del plasminógeno de tipo tisular (t-PA) eran 6 veces superiores a los normales. Esto podría explicarse por el daño endotelial causado por la inflamación con liberación de activador de plasminógeno y la consiguiente y típica elevación de D-Dímeros.

Concomitantemente, existe una marcada relación entre la coagulación bronco-alveolar y la fibrinólisis con el desarrollo del síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA), considerando a los depósitos de fibrina intrapulmonar un paso crítico en su desarrollo.

Por lo tanto, habría dos manifestaciones clínicas paralelas de la coagulopatía COVID-19:

- 1) Tromboembolismo venoso “clásico” (provocado por la activación de la coagulación en combinación con otros factores de riesgo de trombosis)
- 2) Microtrombosis difusa con daño endotelial en los pulmones causada directamente por el SARS-CoV-2.

Un gran número de estudios clínicos observacionales en casi 2000 pacientes sugiere una incidencia de tromboembolismo venoso de hasta el 35% en pacientes con COVID-19. En los últimos meses se han publicado 3 trabajos randomizados (ATTACC, ACTIV-4a, REMAP-CAP) en pacientes no críticos y críticos, que concluyen que la heparina de bajo peso molecular (HBPM) es eficaz a dosis profilácticas durante la internación, planteando que el aumento a dosis de anticoagulación podría ser útil en el paciente grave no crítico retrasando la necesidad de asistencia respiratoria mecánica y mejorando la supervivencia.

Sin embargo, la pregunta que queda inmediatamente planteada es cuál es la mejor conducta en el paciente ambulatorio, no solo el que cursa una enfermedad leve en domicilio, sino el paciente que es dado de alta luego de un COVID-19 moderado o grave.

Tromboprofilaxis extendida en pacientes COVID-19

Se recomienda en los pacientes COVID-19 se ha demostrado un mayor riesgo trombótico arterial y venoso al egreso hospitalario.

La profilaxis extendida con heparina de bajo peso molecular (HBPM) o anticoagulantes orales directos (ACOD) llevó a una reducción del 46% de riesgo de eventos tromboembólicos mayores.

Numerosos factores de riesgo se han evaluado en distintas publicaciones, incluida la que llevó a la validación del score IMPROVE-DD-VTE en estos pacientes. Estos factores se describen en la Tabla 2.

Factores de riesgo para ETEV	Spyropoulos et al.	IMPROVE DD	Giannis et al.
Estado Inflamatorio	X		
Inmovilidad	X	X	
Dependencia de O2	X		
Edad	X	X	X (> 75 años)
Neoplasia activa	X	X	
Historia previa de ETEV	X	X	X
Historia familiar de ETEV	X		
Trombofilia	X	X	
Estadía en UCI		X	X
D-dímeros		X	
ERC			X
Patología arterial CV			X
IMPROVE-DD \geq 4			X

Tabla 2: Factores de riesgo para eventos tromboembólicos en COVID-19

Tromboprofilaxis al alta hospitalaria

Las guías actuales de los principales centros de referencia no son categóricas sobre a quienes realizar tromboprofilaxis al alta hospitalaria ni por cuanto tiempo.

Es necesario evaluar el uso de tromboprofilaxis extendida al alta hospitalaria en todos los pacientes afectados por COVID19. La decisión debe ser individualizada valorando el riesgo de trombosis y de sangrado. Se deben considerar los factores de riesgo para ETEV mencionados en la Tabla 2.

Recomendaciones

- Es razonable realizar tromboprofilaxis extendida a pacientes con alto riesgo de trombosis y bajo riesgo de sangrado.
- Considerar la tromboprofilaxis extendida en pacientes con “long COVID-19”.
- La duración de esta será de 2 a 6 semanas.
- Realizar evaluación periódica del paciente analizando la extensión o suspensión de la tromboprofilaxis.

Fármacos y dosis a utilizar

La heparina de bajo peso molecular y los ACOD son los fármacos de elección. Se debe considerar las comorbilidades del paciente, interacciones farmacológicas, la disponibilidad y factibilidad en el uso del fármaco.

Los pacientes anticoagulados previamente con ACOD o warfarina en los cuales durante la internación se rotó a HBPM, pueden retomar el tratamiento habitual luego de pasada la etapa aguda.

La HBPM se utiliza a dosis de tromboprofilaxis ajustada a la función renal. No hay consenso sobre el ajuste en los pesos extremos en el paciente al alta.

Enoxaparina

- Pacientes con Cl Crea >30 ml/min - 40 mg/día
- Pacientes con Cl Crea < 30 ml/min - 20 mg/día

ACOD

- Rivaroxabán a 10 mg v.o. día

Por tanto, se debe considerar la extensión de la tromboprofilaxis en pacientes con COVID-19 moderado a severo y en aquellos definidos como Long COVID-19, en función del riesgo de sangrado y la asociación con factores de riesgo de ETEV.

Los ACOD y la HBPM son buenas opciones farmacológicas para la realización de tromboprofilaxis extendida al alta hospitalaria.

Bibliografía

- 1- Giannis D, Allen SL, Tsang J, Flint S, Pinhasov T, Williams S, et al. Postdischarge thromboembolic outcomes and mortality of hospitalized patients with COVID-19: the CORE-19 registry. *Blood*. 2021;137(20):2838-2847.
- 2- Glas GJ, Van Der Sluijs KF, Schultz MJ, Hofstra JJ, Van Der Poll T, Levi M. Bronchoalveolar hemostasis in lung injury and acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2013 Jan;11(1):17-25. doi: 10.1111/jth.12047.
- 3- Levi M. Pathophysiology of Coagulopathy in Hematological Malignancies and in COVID-19. *Hemasphere*. 2021 Jun 1;5(6):e571. doi: 10.1097/HS9.0000000000000571
- 4- Liu ZH, Wei R, Wu YP, Lisman T, Wang ZX, Han JJ, et al. Elevated plasma tissue-type plasminogen activator (t-PA) and soluble thrombomodulin in patients suffering from severe acute respiratory syndrome (SARS) as a possible index for prognosis and treatment strategy. *Biomed Environ Sci*. 2005; 18:260-264.
- 5- Malas MB, Naazie IN, Elsayed N, Mathlouthi A, Marmor R, Clary B. Thromboembolism risk of COVID-19 is high and associated with a higher risk of mortality: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*. 2020 Dec;29: 100639. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100639.
- 6- Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Post-Discharge Prophylaxis With Rivaroxaban Reduces Fatal and Major Thromboembolic Events in Medically Ill Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(25):3140-3147. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.071
- 7- Spyropoulos AC, Cohen SL, Gianos E, Kohn N, Giannis D, Chatterjee S, et al. Validation of the IMPROVE-DD risk assessment model for venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost*. 2021; 5(2): 296-300.

Manifestaciones articulares y musculares

Las manifestaciones clínicas pos-COVID-19 podrían explicarse por secuelas estructurales clínicamente evidentes o demostrables en la paraclínica, y/o, persistencia de síntomas o signos, sin demostración de daño estructural secular.

Dentro de las manifestaciones articulares y musculares, destacamos las artralgiás (con o sin artritis), las mialgias y la debilidad muscular.

Su enfoque requiere de una adecuada historia clínica como hilo conductor inicial y evolutivo. En el caso de artralgiás, es necesario definir el tipo y número de articulaciones afectadas, así como sus características para tratar de definir su mecanismo inflamatorio o mecánico. Las mialgias y debilidad muscular suelen acompañar a la infección por COVID-19, persistir en el síndrome pos-COVID-19, y, en general, remiten espontáneamente en la evolución. Hay que tener en cuenta que muchos síntomas o signos pueden vincularse con enfermedades previas o diagnósticos diferenciales.

Se desconoce su mecanismo etiopatogénico. Se plantean algunas teorías como la persistencia del virus (o sus fragmentos) con infección latente o crónica; respuesta inflamatoria inadecuada (excesiva y/o persistente), e incluso fenómenos de autoinmunidad. Si bien en su gran mayoría, las infecciones virales en general son autolimitadas pudiendo manifestarse por ejemplo como artritis reactivas, algunos virus pueden persistir en el huésped durante años y décadas, pudiendo reactivarse durante períodos de inmunosupresión. Otros pueden generar una artritis crónica e imitar la artritis reumatoide, como es el caso del chikungunya. Sin embargo, en su gran mayoría, los mecanismos de base, junto con los síntomas y signos, son transitorios y muchas veces comparables a los involucrados en los síndromes de sensibilización central como la fibromialgia.

La eventual solicitud de estudios complementarios debe ser racional y guiada siempre por el planteo clínico.

Dentro de la analítica podemos apoyarnos en los reactantes de fase aguda (PCR y VES), CPK como indicador de afectación muscular y autoanticuerpos específicos según cada caso. La ecografía articular con power Doppler puede ser útil en algunos casos para complementar la valoración articular. El electromiograma puede apoyar el planteo de afectación muscular.

Como concepto general hay que tratar de definir los síntomas y signos de la forma más específica y valorar de forma evolutiva su persistencia o no en el tiempo. Muchos presentan una resolución espontánea o con una mínima intervención terapéutica. Otros pueden ser reflejo de la agravación de una enfermedad de base aún no diagnosticada o el debut de una nueva enfermedad como consecuencia de la infección por SARS-CoV-2. Se ha visto que la infección aguda por SARS-CoV-2 puede agravar o gatillar manifestaciones articulares o musculares no diagnosticadas previamente.

El desconocimiento actual de su mecanismo, dificulta indicar un tratamiento específico de la causa subyacente, pero no inhabilita ciertos tratamientos de forma individualizada. Podemos hacer un paralelismo con la etapa posterior de otras infecciones virales, es decir, otros síndromes post virales. El tratamiento inicial es sintomático, y puede requerir el apoyo de fisioterapia, psicología médica y medicina laboral. En los casos donde se confirme la presencia de una enfermedad específica, el tratamiento será el adecuado para dicha patología. Cuando no es posible realizar un diagnóstico etiológico, se deben tratar los síntomas y signos según cada caso. Dentro del arsenal terapéutico se encuentran los analgésicos y antiinflamatorios, inmunomoduladores e inmunosupresores, y los fármacos neuromoduladores del dolor. Se deben recomendar hábitos de vida saludables basados en una dieta adecuada, higiene del sueño y ejercicio físico adaptado a cada paciente.

La continuidad asistencial y el seguimiento por un mismo equipo o médico es un pilar clave en estos pacientes. Su utilidad en monitorizar la evolución de síntomas y signos, de forma espontánea o vinculado al tratamiento instaurado, y realizar una buena gestión de la enfermedad y sus incertidumbres.

Bibliografía

- 1- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine* 2021; 27: 601-615. [Doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z).
- 2- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence review 5: interventions. London: NICE; 2020 Dec. (NICE Guideline, No. 188.)
- 3- LongCovid Acts, Sociedad Española de Médicos Generales y de familia. Guía clínica para la atención al paciente Long COVID / COVID Persistente. Versión 1.0. SEMG, May 2021. [citado: 15/05/2021] Disponible en: www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos.
- 4- Ahmed S, Zimba O, Gasparian AY. COVID-19 and the clinical course of rheumatic manifestations. *Clin Rheumatol.* 2021; 40: 2611-2619. <https://doi.org/10.1007/s10067-021-05691-x>

Manejo de las alteraciones de la glicemia

Estudios recientes muestran que luego de cursar COVID-19:

- Pacientes diabéticos conocidos necesitaron de aumento de la dosis de insulina respecto a la dosis previa a la COVID-19
- Requirieron insulinización diabéticos que se trataban con antidiabéticos orales.
- Se diagnosticó diabetes en pacientes que no la tenían previo a la COVID-19
- Se detectaron alteraciones del metabolismo de la glucosa hasta 2 meses después de la COVID-19

Se atribuyen estos reportes a receptores en la célula beta pancreática para SARS-CoV-2 (ECA 2) que podrían generar daño masivo e irreversible con el empeoramiento de la diabetes preexistente o la aparición de la misma.

La infección por SARS-CoV-2 gatillaría además fenómenos de autoinmunidad contra las células beta traduciéndose en desarrollo de diabetes.

El estrés de la internación y el uso de corticosteroides también llevarían a un agotamiento de la reserva pancreática como mecanismo postulado.

Recomendaciones

- Seguimiento estrecho por médico tratante a los pacientes diabéticos que cursaron COVID-19 con glicemia capilar y HbA1c para ajuste precoz del tratamiento.
- Continuar terapia hipoglucemiante en uso previo a la COVID-19 en aquellos pacientes que tenían buen control glicémico anteriormente, pero con monitorización con glicemia capilar más frecuentes para ajustar tratamiento si fuera necesario
- Mantener estilo de vida saludable (actividad física, dieta) para mejor control metabólico
- En diabetes desencadenada por COVID-19 y uso de dexametasona, la normoglicemia se puede reestablecer luego de suspendido el fármaco. Iniciar tratamiento antidiabético en aquellos pacientes que no normalizan glicemia luego de suspendido el corticoide y controles con glicemia capilar y HbA1c en los que normalizaron glicemia.

Bibliografía

- 1- Mallapaty S. Mounting clues suggest the coronavirus might trigger diabetes. *Nature*. 2020 Jul;583(7814):16-17. doi: 10.1038/d41586-020-01891-8.
- 2- Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, Loretelli C, Rossi A, Pastore I, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab*. 2021 Jun;3(6):774-785. doi: 10.1038/s42255-021-00407-6.
- 3- Rayman G, Lumb A N, Kennon N. Dexamethasone/glucocorticosteroid therapy in COVID 19 patients: implications and guidance for the management of blood glucose in people with and without diabetes. *Diabet Med*. 2021 Jan; 38(1):e14378. doi: 10.1111/dme.14378.
- 4- Torres M, Caracas N, Peña B. Infección por coronavirus en pacientes con diabetes. *Arch Cardiol Mex*. 2020; 90 (Supl):S67-S76.

Manifestaciones digestivas

Los datos reportados en relación con síntomas persistentes en COVID-19 son variables dado que provienen de estudios heterogéneos. Un estudio retrospectivo reciente que incluyó 117 pacientes reportó síntomas gastrointestinales en el 44% del total a los 90 días post alta: anorexia (24%), náuseas (18%), reflujo (18%), diarrea (15%), distensión abdominal (14%), eructos (10%), vómitos (9%) y dolor abdominal (7%).

Los mecanismos implicados en el desarrollo de síntomas gastrointestinales son múltiples:

- Efecto citopático: el SARS-CoV-2 infecta las células del epitelio del tubo digestivo a través del receptor de la ECA 2, pudiendo generar un efecto citopático directo.
- Inflamación del tubo digestivo: liberación de mediadores proinflamatorios en respuesta a la replicación viral (aumento de citoquinas y calprotectina fecal).
- Alteración en la composición de la microbiota intestinal: uso de antibióticos y antivirales, hipoclorhidria secundaria a antisecretores, uso de soporte nutricional, entre otros.
- Persistencia del virus acantonado en el tubo digestivo: genera una infección crónica latente.

La evaluación y seguimiento de los pacientes con síntomas gastrointestinales persistentes comenzará con una historia clínica detallada, estableciendo fecha de confirmación microbiológica de la infección, inicio y características de los síntomas, enfermedades gastrointestinales previas, tratamientos recibidos y pruebas complementarias.

Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con otras causas que expliquen el cuadro actual, y que pueden o no tener vínculo directo con la infección.

Desde el punto de vista práctico, será importante distinguir tres escenarios:

- Pacientes con enfermedad gastrointestinal preexistente, por ejemplo, síndrome de intestino irritable (SII), enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad celíaca (EC), cáncer y poliposis colorrectal, hepatopatía, que presentan una descompensación en el contexto de COVID-19.
- Pacientes con síntomas digestivos relacionados con el síndrome pos-COVID-19.
- Pacientes que desarrollan enfermedad digestiva de novo, posiblemente gatillada por la respuesta inflamatoria generada por COVID-19. Ejemplo de ello pueden ser EII, dispepsia y SII post infecciosos.

Recomendaciones

Dieta. Se recomienda una dieta guiada por nutricionista, rica en fibras. Los aminoácidos de cadena ramificada previenen la atrofia vellositaria y ejercen un mecanismo inmunomodulador. Las proteínas de alto valor biológico, ácidos grasos omega-3, vitamina C y E tienen propiedades antiinflamatorias y antioxidantes.

Síntomas digestivos altos. Se debe respetar los horarios de las comidas y evitar las ingestas nocturnas copiosas. Es recomendable no fumar, limitar la ingesta de té, café, mate y alcohol. La disfagia es frecuente en pacientes que requirieron intubación orotraqueal, con aumento del riesgo de desnutrición. Se debe utilizar antisecretores en forma empírica en casos de dispepsia funcional o reflujo gastroesofágico, y evitar el uso de AINEs. Los proquinéticos como metoclopramida y domperidona pueden ser beneficiosos, pero generan estreñimiento. Las náuseas y los vómitos se tratan con antieméticos (metoclopramida, ondansetrón).

Diarrea. Generalmente es leve a moderada y autolimitada, pero puede correlacionarse con enfermedad severa y peor pronóstico. Es importante mantener una correcta hidratación y despistar complicaciones (disonías, insuficiencia renal). Los antidiarreicos (loperamida, bismuto) pueden utilizarse en el manejo sintomático, aunque no hay evidencia de su eficacia. Los probióticos que contienen *Lactobacillus* pueden ser beneficiosos. Se debe considerar un diagnóstico alternativo en pacientes con síntomas progresivos o de novo, fundamentalmente diarrea asociada a antibióticos e infección por *C. difficile*. La calprotectina fecal puede ser útil para diferenciar el compromiso funcional del orgánico.

Síntomas similar SII. Incluye antiespasmódicos para el dolor abdominal, antidiarreicos (loperamida, colestiramina), laxantes (evitando utilizar lactulosa), antidepresivos y ansiolíticos. El uso de rifaximina puede considerarse en pacientes con síntomas refractarios, mientras que los probióticos pueden mejorar los síntomas de dolor y distensión en algunos pacientes. La actividad física y el control del estrés y la ansiedad pueden contribuir al alivio de las manifestaciones.

Elevación de enzimas hepáticas. Es un hallazgo frecuente en aquellos pacientes que presentaron infección grave. Por lo general se trata de aumentos leves a moderados sin insuficiencia hepatocítica.

Bibliografía

- 1- Liu J, Xiao Y, Shen Y, Shi C, Chen Y, Shi P, et al. Detection of SARS-CoV-2 by RT-PCR in anal from patients who have recovered from coronavirus disease 2019. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):1769-1771. doi: 10.1002/jmv.25875.
- 2- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 (NG188): Evidence review 5: interventions. London: NICE; 2020 Dec. (NICE Guideline, No. 188.)
- 3- Perisetti A, Goyal H, Gajendran M, Boregowda U, Mann R, Sharma N. Prevalence, Mechanisms, and Implications of Gastrointestinal Symptoms in COVID-19. *Front. Med.* 2020. (7):588711.
- 4- LongCovid Acts, Sociedad Española de Médicos Generales y de familia. Guía clínica para la atención al paciente Long COVID / COVID Persistente. Versión 1.0. SEMG, May 2021. [citado: 15/05/2021] Disponible en: www.semg.es/index.php/consensos-guias-y-protocolos.
- 5- Villapol S. Gastrointestinal symptoms associated with COVID-19: impact on the gut microbiome. *Transl Res.* 2020 Dec;226:57-69. doi: 10.1016/j.trsl.2020.08.004.
- 6- Weng J, Li Y, Li J, Shen L, Zhu L, Liang Y, et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 May;6(5):344-346. doi: 10.1016/S2468-1253(21)00076- 5.

Manifestaciones renales

La pandemia por COVID-19 ha demostrado tener consecuencias negativas en pacientes con enfermedad renal o en riesgo de padecerla.

Por un lado, la evidencia demuestra que los pacientes que cursan una enfermedad grave por SARS Cov2, tienen mayor riesgo de injuria renal aguda y de afectación renal a mediano y largo plazo. Esto se debe tanto a la afectación directa del virus sobre el parénquima renal, como a la hipoxia derivada de los múltiples mecanismos fisiopatológicos (sepsis, inflamación, daño endotelial, hipercoagulabilidad, disfunción miocárdica, nefrotoxicidad por fármacos, deshidratación). Por otro, pacientes portadores de enfermedad renal crónica (ERC) en etapa de hemodiálisis o de trasplante renal, tienen peor pronóstico y mayor mortalidad.

Si bien no existe evidencia al momento sobre el riesgo de desarrollar a largo plazo una ERC posterior al COVID19, hay elementos que indican que es un escenario probable.

En un estudio realizado en la ciudad de Nueva York, de los pacientes que sobrevivieron a la enfermedad el 30% recuperó la función renal al momento del alta hospitalaria, mientras que el 36% lo hizo post alta. En otro estudio multicéntrico, uno de cada tres pacientes requirió terapia de sustitución renal (TSR) al alta hospitalaria, mientras que uno de cada seis pacientes permaneció dependiente de la diálisis 60 días después ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). Otro estudio indica que la ERC prehospitalaria es el único factor de riesgo independiente asociado con necesidad de TSR al alta.

Estos hallazgos sugieren que la mayoría de los pacientes con SARS Cov2 grave que sobreviven, requieren de un seguimiento a largo plazo, particularmente para pacientes con ERC previa y en aquellos con signos duraderos de lesión renal incluyendo hematuria y/o proteinuria.

Por tanto, se propone para el manejo práctico de los pacientes convalecientes de COVID-19, un seguimiento desde la óptica de la salud renal, que tome en cuenta el antecedente de patología renal previa o los factores de riesgo para la misma (tabla 3) y el hecho de haber sufrido injuria renal durante el curso de la enfermedad, sobre todo, haber requerido TSR.

De esta forma, se intenta pesquisar aquellos pacientes que muestren signos precoces de afectación, que conlleva un aumento en la morbimortalidad cardiovascular, para su rápida captación, prevención secundaria y tratamiento dirigido, así como el avance hacia progresión y/o la necesidad de TSR en quienes presentaban ERC previa.

Se recomienda la realización de dos controles separados de al menos tres meses que incluya:

- estimado del estimado del filtrado glomerular (FG) a través de las fórmulas CKD-EPI o MDRD (para pacientes con peso corporal extremo, hepatopatías, IRA, se recomienda CICr en orina de 24hs).
- Índice pru/cru para diagnóstico y clasificación de albuminuria (estadios: A1 > 30mg/g – A2 30-300mg/g – A3 > 300mg/g).
- Examen de orina con sedimento, para identificar hematuria, leucocituria o cilindruria (una vez descartada infección urinaria o causa urológica).

Una vez identificada la afectación renal, se recomienda el control de los factores de riesgo cardiovascular, evitar la nefrotoxicidad, con especial atención al uso de AINEs e hiperpotasemia secundaria a uso de fármacos, adecuar dosis de fármacos crónicos, evitar/adecuar el uso de antidiabéticos orales según el FG y evitar en lo posible el uso de contrastes yodados.

Se recomienda la derivación a nefrología en caso de empeoramiento progresivo de la función renal o aparición de complicaciones.

Fact. de Susceptibilidad	Fact. iniciadores de daño	Fact. progresión	Fact. de estado final *
Edad avanzada	Enfermedad Autoinmune	Proteinuria persistente	Anemia
AF de ERC	Infecciones Sistémicas	HTA mal control	Hipoalbuminemia
Bajo peso al nacer	Infecciones urinarias	DM mal control	Derivación tardía a Nefrólogo
Etnia Afroamericana	Litiasis renal	Tabaquismo	Acceso vascular temporal para HD
HTA	Obstrucción de vía urinaria	Dislipemia	Dosis baja de diálisis
DM	Fármacos	Anemia	
Obesidad	HTA	Enfermedad CV	
Mal nivel SEC	DM	Obesidad	

Tabla 3: Factores de riesgo de ERC.

*Incrementa morbimortalidad en situación de falla renal.

Bibliografía

- 1- Chan L, Chaudhary K, Saha A, Chauhan K, Vaid A, Zhao S, et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* doi.org/10.1681/ASN.2020050615 (2020).
- 2- Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020; 97: 829–838.
- 3- Gupta S, Coca SG, Chan L, Melamed ML, Brenner SK, Hayek SS, et al. AKI Treated with Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol.* 2021 Jan;32(1):161-176. doi: 10.1681/ASN.2020060897
- 4- Stevens PE, Levin A; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013 Jun 4;158(11):825-30. doi: 10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007.
- 5- Martínez-Castelao A, Górriz-Teruel JL, Bover-Sanjuán J, Segura-de la Morena J, Cebollada J, Escalada J, et al. Documento de consenso para la detección y manejo de la enfermedad renal crónica. *Nefrología.* 2014; 34(2):243-62. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.
- 6- Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis.* 2021 Feb;77(2):204-215.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.002.

Otras manifestaciones

Conjuntivitis

La conjuntivitis es la manifestación oftálmica más comúnmente documentada en pacientes con COVID-19 y se ve como primer síntoma oftalmológico asociada a la infección en la etapa aguda o subaguda. En los pacientes con síndrome pos-COVID-19 la conjuntivitis puede persistir, pudiendo considerarse también como un síntoma sugestivo de re-infección en un contexto clínico epidemiológico acorde.

Ojo Seco

La xeroftalmia es más frecuente en pacientes que padecieron COVID-19 grave, siendo detectable a 30 y 60 días luego de la recuperación completa de la infección.

El síndrome de ojo seco presente en pacientes con síndrome pos-COVID-19, tiene un origen multifactorial donde inciden las alteraciones de la superficie corneal y conjuntival producidas por el SARS-CoV-2, el uso de oxigenoterapia y fármacos entre otras causas. Se debe valorar la existencia de otros síntomas secos como xerostomía, xerodermia, así como manifestaciones extra-oftalmológicas sugerentes de diagnósticos diferenciales etiológicos. Se debe investigar uso de fármacos, síntomas de sospecha de hipotiroidismo, infección por VHC, VIH, así como valorar la existencia de enfermedades autoinmunes sistémicas, pudiendo la infección por SARS-CoV-2 ser un gatillo para desencadenar Síndrome de Sjögren u otra enfermedad autoinmune.

La presencia de congestión ocular, quemosis, ptosis palpebral, diplopía, dolor ocular, disminución de agudeza visual, asociados frecuentemente a síntomas rino-sinusales y bucofaringeos persistentes y parestesias faciales, conduce a sospechar la presencia de una **mucormicosis rino-orbito-cerebral (MROC)**, debiendo evaluar la posibilidad de esta entidad poco frecuente. Los factores de riesgo predisponente son diabetes, SIDA, inmunosupresión farmacológica, pacientes hemato-oncológicos y trasplantados de órganos sólidos.

El tratamiento será el establecido por oftalmología, teniendo presente que la frente a la presencia de síntomas considerados “banderas rojas” como pérdida de agudeza visual rápidamente evolutiva o brusca, ojo rojo doloroso, diplopía, miodesopsias y fotopsias, se debe realizar la derivación de forma urgente a oftalmología.

Anosmia y ageusia

Dentro de las manifestaciones persistentes de la esfera otorrinolaringológica, las más frecuentemente reportadas son la pérdida del gusto (ageusia) y el olfato (anosmia) en distintos grados, cuya la patogenia se vincula obstrucción nasal y sobre todo daños directos al epitelio sensorial, de forma transitoria o persistente, teniendo este mecanismo patogénico implicancias clínicas y terapéuticas.

La anosmia ocurrida después de una infección vírica se conoce con el nombre de pérdida olfativa post-infecciosa o post-viral (POPV), la cual puede durar hasta 6 meses. Estas alteraciones (también denominadas quimiosensoriales) comprenden: anosmia, hiposmia, parosmia, disgeusia, ageusia, hipogeusia y alteración de la quimetesis (capacidad de percibir enfriamiento y ardor provocado por el mentol).

Estrategia terapéutica

Las propuestas terapéuticas de estas alteraciones surgen de entidades previas, siendo escasa la evidencia surgida desde pacientes con síndrome post-COVID-19.

Entrenamiento del olfato (EO). La recomendación inicial es que se puede elegir cualquier olor con el que se sienta cómodo y que tenga disponible, disfrute y no sea irritante. Para realizar el entrenamiento del olfato, hay diferentes elementos del hogar que proporcionan una variedad de olores: cáscara de limón y naranja, nuez moscada, clavo, menta, eucalipto, café molido, coco y vainilla son todos los elementos que puede utilizar.

Se recomienda: 1) colocar el artículo en un recipiente o frasco por separado 2) inhalar lenta y suavemente, 3) repetir el olfateo 20 – 30 segundos, 4) pase al siguiente olor y repita el procedimiento, 5) registre su experiencia para mostrar a su médico.

Corticoides. Los corticosteroides orales e intranasales se han usado para excluir un componente inflamatorio en pacientes POPV, sin embargo, los corticoides no se recomiendan actualmente en forma genérica para las personas con POPV ya que no hay evidencia de beneficio, pudiendo evaluarse su uso en casos con enfermedad inflamatoria demostrable observada con endoscopia o imagenología. Sin embargo, para los pacientes que estaban usando esteroides intranasales antes de desarrollar COVID-19 (como en la rinitis alérgica por ejemplo), se debe continuar con dicha medicación. Algunos estudios sugieren la administración de citrato de sodio intranasal,

planteando su capacidad de incrementar la sensibilidad olfativa, sin evidencia concluyente a su favor.

Vitamina A. Se han observado buenos resultados en la regeneración del neuroepitelio olfatorio con la administración de vitamina A vía oral en dosis de 10.000 UI/día por un plazo de hasta 3 meses.

Ácidos grasos omega 3. Los ácidos grasos omega-3 podrían tener potencial en la recuperación la POPV, aunque esto no se ha probado formalmente en pacientes pos-COVID-19.

Ácido a-lipoico. El ácido a-lipoico (ALA) es un ácido graso que estimula la expresión de factores de crecimiento nervioso, con capacidades antioxidantes y neuro-protectoras. En un estudio prospectivo no controlado de pacientes con POPV tratados con ALA en una dosis de 600 mg día durante 4 a 5 meses, mostró mejoría al menos moderada en el olfato en el 61% de los participantes.

Frente a la persistencia de síntomas más allá de 3 a 6 meses se debe realizar la consulta con otorrinolaringología.

Bibliografía

- 1- Addison AB, Wong B, Ahmed T, Macchi A, Konstantinidis I, Huart C, et al. Clinical Olfactory Working Group consensus statement on the treatment of postinfectious olfactory dysfunction. *J allergy clin immunol.* 2021; 147(5), 1704–1719. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.641>
- 2- Costa IF, Bonifácio LP, Bellissimo-Rodrigues F, Rocha EM, Jorge R, Bollela VR et al. Ocular findings among patients surviving COVID-19. *Sci Rep*2021; 11: 11085. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-90482-2>
- 3- Gorzkowski V, Bevilacqua S, Charmillon A, Jankowski R, Gallet P, Rumeau C, et al. Evolution of Olfactory Disorders in COVID-19 Patients. *Laryngoscope.* July 2020. doi:10.1002/lary.28957
- 4- Hopkins C, Alanin M, Philpott C, Harries P, Whitcroft K, Qureishi A, et al. Management of new onset loss of sense of smell during the COVID-19 pandemic - BRS Consensus Guidelines. *Clin Otolaryngol.* 2021 Jan;46(1):16-22. doi: 10.1111/coa.13636.
- 5- Nasiri N, Sharifi H, Bazrafshan A, Noori A, Karamouzian M, Sharifi A. Ocular Manifestations of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Ophthalmic Vis Res.* 2021 Jan 20;16(1):103-112. doi: 10.18502/jovr.v16i1.8256.
- 6- Neta FI, Fernandes ACL, Vale AJM, Pinheiro FI, Cobucci RN, Azevedo EPD, et al. Pathophysiology and possible treatments for olfactory-gustatory disorders in patients affected by COVID-19. *Current Research in Pharmacology and Drug Discovery.* 2021;2:100035. doi: 10.1016/j.crphar.2021.100035.

Realización de cirugías de coordinación

Un reciente estudio multicéntrico, prospectivo, analizó la evolución del posoperatorio de 3127 pacientes con diagnóstico reciente de COVID-19. Los autores encontraron que los pacientes intervenidos quirúrgicamente dentro de las 6 semanas posteriores al diagnóstico de COVID-19, tenían mayor riesgo de mortalidad y complicaciones pulmonares posoperatoria a 30 días. Este aumento del riesgo desaparece en aquellos pacientes que se sometieron a cirugía pasadas las 7 semanas de hecho el diagnóstico de infección por SARS-CoV-2.

Estos hallazgos fueron consistentes tanto para los subgrupos de bajo riesgo (edad menor a 70 años, ASA 1-2, cirugía menor) como de alto riesgo (edad mayor igual a 70 años, ASA 3-5, cirugía mayor). Adicionalmente, aquellos pacientes que persistieron con síntomas más allá de las 7 semanas desde la infección por SARS-CoV-2, y se sometieron a cirugía, tuvieron una mayor mortalidad.

En base a estos resultados, los autores, recomiendan diferir la cirugía al menos 7 semanas después de la infección por SARS-CoV-2, para reducir el riesgo de mortalidad posoperatoria y complicaciones pulmonares, en tanto que para los pacientes con síntomas continuos mayor o igual a 7 semanas desde el diagnóstico, pueden beneficiarse de un mayor retraso.

Para algunos procedimientos quirúrgicos urgentes, como las cirugías oncológicas, la decisión debe ser conjunta entre cirujanos y pacientes, valorando caso a caso los riesgos y beneficios.

Desde la American Society of Anesthesiologists (8 de diciembre 2020), los tiempos de espera recomendados desde la fecha del diagnóstico de COVID-19 hasta la cirugía son los siguientes:

- 4 semanas para un paciente asintomático o recuperación de síntomas leves no respiratorios.
- 6 semanas para un paciente con síntomas respiratorios (por ejemplo: tos, disnea) que no requirió hospitalización.
- 8 a 10 semanas para un paciente sintomático que es diabético, inmunodeprimido o fue hospitalizado.
- 12 semanas para un paciente que ingresó en una unidad de cuidados intensivos por infección por COVID-19.

Particular atención cabe sobre los pacientes con síndrome pos-COVID-19 que durante el episodio agudo sufrieron injuria miocárdica por el SARS-CoV-2 como miocarditis, pericarditis o eventos isquémicos, quienes requerirán interconsulta con cardiología y profundizar en estudios de imagen y cardiacos funcionales.

Lo mismo aplica a pacientes con síndrome pos-COVID-19 que permanecen con daño pulmonar estructural, quienes requerirán la interconsulta con neumología y profundizar en estudios respiratorios funcionales y de imagen.

Bibliografía

- 1- American Society of Anesthesiologists and Anesthesia Patient Safety Foundation Joint Statement on elective surgery and anesthesia for patients after COVID-19 infection [Internet]. ASA: Dec 8, 2020 [cited 04/07/2021]. Available in: <https://www.asahq.org/about-asa/newsroom/news-releases/2020/12/asa-and-apsf-joint-statement-on-elective-surgery-and-anesthesia-for-patients-after-covid-19-infection>.
- 2- COVIDSurg Collaborative; GlobalSurg Collaborative. Timing of surgery following SARS-CoV-2 infection: an international prospective cohort study. *Anaesthesia*. 2021 Jun;76(6):748-758. doi: 10.1111/anae.15458.

Criterios de derivación, interconsulta al referente, policlínica, grupo o unidad pos-COVID-19

La comunicación entre las diferentes especialidades participantes del proceso asistencial del paciente con síndrome pos-COVID-19 es fundamental para cumplir objetivos en la detección precoz de secuelas o complicaciones y surgimiento de patologías desencadenadas por la COVID-19, así como favorecer el regreso a las capacidades psico-físicas previas a la infección.

Se detallan a continuación las situaciones más frecuentes para derivación e interconsulta, desde el primer nivel de atención hacia referentes, grupos, policlínicas, unidades o centros pos-COVID-19, buscando establecer un sistema de referencia – contra referencia entre ambos actores asistenciales.

Presencia de secuelas

Enfermedad pulmonar intersticial, bronquiectasias, miocarditis, enfermedad renal crónica, miopatía – neuropatía del paciente crítico, stroke, infarto de miocardio, isquemia arterial, enfermedad tromboembólica venosa, polirradiculo-neuropatía (Guillain-Barré), encefalitis, mielitis, enfermedad autoinmune sistémica, MIS-C.

Síntomas respiratorios

Insuficiencia respiratoria con oximetría de pulso con saturación menor de 93% en VEA (en pacientes sin antecedentes de enfermedad respiratoria previa); alteración restrictiva; enfermedad intersticial pulmonar; persistencia de disnea de origen no aclarado.

Síntomas cardiovasculares

Infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, sospecha de tromboembolia pulmonar, sospecha de hipertensión pulmonar, serositis, presencia de arritmias.

Síntomas neurológicos, cognitivos y psiquiátricos

Ansiedad, labilidad emocional, distimia / depresión, brote psicótico, síndrome de estrés post-traumático, persistencia de cefalea que no cede con analgésicos o interfiere con el sueño, aparición de síntomas neurológicos, disfunción o deterioro cognitivo, sospecha de disautonomía.

Síntomas hematológicos

Citopenia, enfermedad tromboembólica venosa o arterial.

Fatiga

Dificultad en la diferenciación con síndrome de fatiga crónica y fibromialgia. Presencia de signos de alerta (banderas rojas - “red flags”): hiporexia, pérdida de peso, fiebre, adenomegalias, visceromegalias, dolor torácico, disnea, déficit focal neurológico, signos fluxivos articulares.

Síntomas articulares y musculares

Dificultad en la diferenciación con síndrome de fatiga crónica y fibromialgia, signos fluxivos articulares recurrentes, mialgias y debilidad con elevación de CPK o aldolasa, gota, ANA mayor igual 1/80, factor reumatoide o anticuerpos anti-péptido cíclico citrulinados positivos.

Síntomas digestivos

Diarrea crónica (mayor igual a 4 semanas) o inflamatoria (mayor igual a 2 semanas), presencia de mucus o sangre en heces, intolerancia oral, dolor abdominal que impide el descanso nocturno, elevación persistente de enzimas hepáticas TGO, TGP por encima de 3 veces el límite normal, sospecha de hepatitis autoinmune, patología de la vía biliar, presencia de infección por VIH, VHB, VHC, sífilis.

Varios

Disminución de agudeza visual, fosfenos agudos o recurrentes, disminución de agudeza auditiva, mareos, tinnitus, disfonía, disfagia.

Bibliografía

- 1- Liedó G, Sellares J, Brotons C, Sans M, Díez J, Blanco J, et al. Post-Acute COVID Syndrome (PACS): Definition, Impact and Management. Multidisciplinary Collaborative Group for the Scientific Monitoring of COVID-19. ISGlobal, CoMB. 2021. Accessible at: <http://hdl.handle.net/2445/178471>