



Síndrome post-COVID: Respondiendo a 10 preguntas claves

Matías Mirofsky¹⁻³, Susana Salomón²⁻³

1- Hospital Municipal de Agudos "Dr. Leonidas Lucero" Bahía Blanca. Buenos Aires. Argentina.

2- Hospital Luis Lagomaggiore. Mendoza. FCM. Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza. Argentina.

3- Miembro de la Comisión Directiva - Sociedad Argentina de Medicina

Correo electrónico de autor de contacto: susanaelsalomon@gmail.com

Recibido: 8 de Junio de 2021 – Aceptado: 16 de Junio de 2021.

RESUMEN

El Síndrome post-COVID o COVID prolongada es una entidad emergente aún no definida a nivel mundial. Se han identificado síntomas en este síndrome, pero no hay acuerdo en cuáles son los que forman parte del mismo, ni su criterio temporal. La prevalencia e incidencia varía de acuerdo a los reportes publicados en la literatura, siendo aproximadamente del 10%. Dada la heterogeneidad de la signosintomatología y la variabilidad de la evolución, esta situación representa para el equipo de salud un desafío no solamente en la identificación del problema de salud, sino también en el desarrollo de protocolos de actuación diagnóstica y terapéutica. Se ha puesto en evidencia que es fundamental jerarquizar la comunicación en la relación médico paciente para evitar el uso de estudios en forma indiscriminada que atentan contra la tranquilidad del paciente, logran sobre diagnósticos y atentan con la racionalidad del uso de recursos, lo que va en deterioro de la Salud Pública, devastada por la pandemia. Presentamos las respuestas a 10 preguntas claves que pueden ayudar a los profesionales de la salud que atienden pacientes post-COVID a tomar buenas decisiones, basados en la evidencia actual disponible.

Palabras claves: post-COVID - COVID prolongada - COVID 19 post aguda.

ABSTRACT

Post-COVID Syndrome: Answering 10 Key Questions
Post-COVID Syndrome or prolonged COVID is an emerging entity not yet worldwide defined. Symptoms have been identified in this syndrome, but there is no agreement on which ones are part of it, nor their temporal criteria. The prevalence and incidence differ according to the reports published in the literature, resulting in approximately 10%. Given the heterogeneity of the signsymptomatology and the variability of the evolution, this situation represents a challenge for health team not only identifying the health problem, but also in the development of protocols for diagnostic and therapeutic action. It has been shown that it is essential to prioritize communication in the doctor-patient relationship to avoid the solicitude of studies indiscriminately that threaten the patient's tranquility, achieve diagnoses and challenge the rationality of use of resources, which goes in deterioration of Public Health, devastated by the pandemic. We present answers to 10 key questions that can help health professionals who care for post-COVID patients to make good decisions, based on the current evidence available.

Keywords: post-COVID - long covid - post-acute covid-19

Introducción

El síndrome de COVID prolongado, Long COVID o post-COVID, es una entidad emergente, aun no bien caracterizada ni definida a nivel internacional y que afecta la calidad de vida de las personas perjudicando su desempeño. Por otro lado, la amplia variedad de cuadros clínicos agudos de la enfermedad por COVID-19, que incluye pacientes asintomáticos, cuadros oligosintomáticos, cuadros leves con compromiso de vías aéreas superiores similares a cuadros gripales, todos de manejo ambulatorios hasta pacientes internados con cuadros de neumonía, *distress* respiratorio, shock; nos enfrenta a escenarios diferentes en el periodo post-COVID de la enfermedad con una amplia variedad de síntomas, complicaciones y secuelas.

Esta situación representa para el equipo de salud un desafío, no solamente en la identificación del problema de salud sino también en la determinación de protocolos de actuación diagnóstica y terapéutica.

A continuación, presentamos 10 preguntas claves que pueden ayudar a los profesionales de la salud que atienden pacientes post-COVID a tomar buenas decisiones, basados en la evidencia actual disponible.

1. ¿Cómo se define el síndrome post-COVID?

Todavía no existe un consenso internacional para definir esta entidad, se han postulado diversas definiciones y denominaciones dentro de la literatura. Las que más fuerza han tomado son las siguientes: Autores ingleses y escoceses han publicado un documento de consenso conjunto relacionado a COVID y proponen las siguientes definiciones:

- **COVID-19 agudo:** signos y síntomas de COVID-19 hasta por 4 semanas, luego del inicio de síntomas.
- **COVID-19 sintomático continuo o en curso:** signos y síntomas de COVID-19 de 4 a 12 semanas.
- **Síndrome post-COVID-19:** los signos y síntomas que se desarrollan durante o después de una infección compatible con COVID-19, continúan

durante más de 12 semanas y no se explican mediante un diagnóstico alternativo.

- **COVID largo:** además de las definiciones de casos clínicos, el término 'COVID prolongado' se usa comúnmente para describir los signos y síntomas que continúan o se desarrollan después del COVID-19 agudo. Incluye tanto el síndrome COVID-19 sintomático continuo (4 a 12 semanas) como el síndrome post-COVID-19 (12 semanas o más).¹

A estas definiciones también adhiere la Sociedad Catalana de Médicos de Familia y Comunitarios.² Por otra parte, autores americanos definen a la entidad de la siguiente manera:

COVID-19 posaguda como síntomas persistentes y/o retraso o complicaciones a largo plazo de la infección por SARS-CoV-2 más allá de las 4 semanas desde el inicio de los síntomas. Se divide en dos categorías: 1) **subagudo o en curso COVID-19 sintomático**, que incluye síntomas y anomalías presentes de 4 a 12 semanas después del COVID-19 agudo; y 2) **síndrome crónico o posterior a COVID-19**, que incluye síntomas y anomalías persistentes o presentes más allá de las 12 semanas del inicio de COVID-19 agudo y no atribuible a diagnósticos alternativos.³

En un documento intersocietario los españoles definen el cuadro como⁴:

1. **COVID-19 agudo:** Signos y síntomas de COVID-19, tras su contagio, que se pueden extender hasta a unas 4 semanas desde el contagio.
2. **Secuelas de COVID-19**, denominadas frecuentemente post-COVID: Existe el antecedente de una afectación grave por COVID-19 en su fase aguda, que, frecuentemente, ha requerido ingreso hospitalario, incluso en unidades de críticos, y que presentan síntomas derivados de secuelas posteriores al daño estructural de las complicaciones sufridas.
3. **COVID Persistente o Long COVID:** Complejo sintomático multiorgánico que afecta a aquellos pacientes que han padecido COVID-19 (con diagnóstico confirmado por pruebas de laboratorio

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.⁴

La Organización Mundial de la Salud no define con claridad el marco temporal a partir del cual hablamos de COVID prolongado, e incluso parece elegir la semana 12 para el diagnóstico. En documentos más recientes habla de ello a partir de 4-5 semanas tras el diagnóstico de laboratorio.⁴

Todas estas definiciones y conceptos tienen puntos en común. Hay acuerdo en cuanto al considerar el post-COVID luego de la 4° semana del inicio de síntomas; con 2 periodos, el primer periodo entre la 4°-12° semana y el segundo periodo luego de la 12° semana. Ambos se incluyen dentro de concepto de COVID prolongado o Long COVID. Pero no hay claridad el momento de nombrar o denominar ambos períodos.

2. ¿Qué tan frecuente es?

La prevalencia de esta entidad es alrededor del 10% de los pacientes que dieron positivo en el virus del SARS-CoV-2, en la mayoría de los estudios. Es interesante tener en cuenta que un reciente estudio de EE.UU. encontró que solo el 65% de las personas habían regresado a su nivel anterior de salud 14-21 días después de una prueba positiva.^{4,5}

Por otro lado, aún faltan estudios bien diseñados con buena calidad de evidencia sobre la incidencia y prevalencia de este síndrome post-COVID de acuerdo a los diferentes escenarios clínicos de la enfermedad.

3. ¿Cuáles son los mecanismos fisiopatológicos del post-COVID?

Para el síndrome post-COVID se han propuesto teorías, las principales están relacionadas con cambios inflamatorios e inmunometabólicos:

- Tormenta de citocinas
- Activación de las células inmunes
- Auto anticuerpos
- Entorno hemostático y problemas tromboembólicos
- Rol de los receptores tipo Toll

- Estado proinflamatorio
- Niveles de angiotensina II
- Toxicidad viral directa por persistencia del virus

Si bien muchas de ellas se solapan unas con otras, se intentará resumir las más estudiadas:

-Tormenta de citocinas

El virus completo o fragmentos del mismo, en su fase aguda o acantonada generarían una tormenta inflamatoria, una verdadera “tormenta de citocinas”, característica inmunopatológica de COVID-19, que se ha asociado con la gravedad de la enfermedad y también con la persistencia de síntomas. El perfil de afectados por el síndrome post-COVID muestra IFN- γ , IL-2, TCD4+, CD8+, células B, y subconjunto monocítico CD14+ y CD16+, con descenso de los niveles CCL4.⁴

- Activación de las células inmunes

La patología inmunológica asociada con COVID-19 es compleja. La cadena de eventos inmunológicos se caracteriza por la evolución de la inmunidad adaptativa (mediada por linfocitos T y B) al virus. La mayoría de las personas infectadas desarrollan una respuesta anti-viral exitosa, lo que resulta en pocos o ningún síntoma. En una minoría de pacientes hay evidencia de que se desarrolla una producción continua de citocinas, asociada con inflamación sistémica persistente, daño de órganos diana y, a menudo, muerte.⁶ La recuperación inmunológica es compleja, con profundas anomalías celulares persistentes que se correlacionan con un cambio en la naturaleza de la respuesta inflamatoria, donde el aumento de la fosforilación oxidativa y la inflamación asociada a especies de oxígeno reactivo reemplazan a las impulsadas por TNF e IL-6. Estos cambios tardíos y los defectos de las células inmunitarias, si persisten, pueden contribuir al "COVIDprolongado".^{4,6}

- Auto anticuerpos

Se ha evidenciado también la existencia de auto anticuerpos. Estos auto anticuerpos perturban la función inmune y deterioran el control virológico al inhibir la señalización de los inmunorreceptores y al alterar la composición de las células inmunes

periféricas, lo que podría contribuir a mantener los síntomas.^{4,7} Otros estudios también han identificado auto anticuerpos contra interferones, neutrófilos, tejidos conjuntivo, péptidos cíclicos citrulinados y núcleo celular en el 10-50% de los pacientes con COVID-19. Si bien no está confirmado si dichos auto anticuerpos son duraderos en COVID-19, la revisión de la investigación ha relacionado fuertemente estos auto anticuerpos con enfermedades autoinmunes crónicas, como los síndromes anti fosfolípidos y de Sjögren, el lupus eritematoso y la artritis reumatoide. En particular, con lupus y la artritis reumatoide también tienen similitudes sintomáticas como: fatiga, dolor articular, dificultades de concentración y cefalea.^{8,9}

- Entorno hemostático y problemas tromboembólicos

Se ha comprobado que los aumentos en el nivel del complemento, factores de coagulación y tisulares, factor de activación del plasminógeno I y factor de von Willebrand son responsables de modificar el entorno hemostático y promover problemas tromboembólicos. Además, la respuesta hiperinflamatoria en las arterias y vénulas puede inducir endotelitis.⁷

En el desarrollo del proceso de sepsis, se ha encontrado que un alto nivel de otras citocinas proinflamatorias (IL-6, IL-1 y TNF- α) con capacidades pleiotrópicas que interactúan con sus receptores de alta densidad, células inmunes y vasculatura. Estas citocinas pueden estimular una gran cantidad de procesos involucrados en la activación de las células inmunes en respuesta a cambios en el ambiente vascular, promoviendo una mayor adhesión y procoagulación sanguínea. Como consecuencia, esta señalización estimula las células inmunitarias involucradas en procesos inflamatorios crónicos, pérdida de función y en condiciones más severas, puede causar finalmente la muerte por diversos mecanismos.⁷

- Rol de los receptores tipo Toll

Se ha demostrado que también intervienen los receptores tipo Toll (TLR), familia de proteínas que actúan como sensores, ayudando al sistema inmune

a distinguir entre sus propios elementos y elementos extraños. El SARS-CoV2 presumiblemente interactúa con los TLR en la membrana de la célula huésped y aumenta la expresión del gen 88 de la respuesta primaria a la diferenciación mielóide (MyD88). MyD88 es responsable de activar el factor de transcripción nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$) y promover una cascada inflamatoria que aumenta el daño pulmonar.

- Estado proinflamatorio

Los altos niveles de expresión de NF- $\kappa\beta$ juegan un papel importante en el proceso de hiperinflamación, estimulando genes productores de citocinas (IL-1 IL-2 IL-6 TNF- α), quimiocinas (IL-8 y oxantina), proteínas de adhesión celular (ICAM, V-CAM-I y E-selectina) y enzimas inducibles (óxido nítrico sintasa y ciclooxigenasa II).⁷

- Niveles de angiotensina II

La sobreexpresión del receptor ACE2 humano (hACE2-R) en varios tejidos (especialmente en los vasos) permite que el virus se propague por el sistema vascular y alcance a todo el organismo a través de su afectación hematológica. Debido a un círculo vicioso, que involucra la producción de mediadores químicos producidos por macrófagos M1, este mecanismo estimula la producción de más hACE2-R a través de la retroalimentación positiva. Estos ciclos estimulados repetidamente favorecen la propagación de la infección y el consiguiente aumento de los niveles de angiotensina II, que desempeñan un papel importante en el proceso fisiopatológico de COVID-19 al generar un aumento de la vasoconstricción, la inflamación y la fibrosis.⁷

- Toxicidad viral directa por persistencia del virus.

Por último, la persistencia del virus originaría una infección latente o crónica. Se ha demostrado la existencia del virus acantonado en el tubo digestivo. La diseminación prolongada del SARS-CoV-2 en las heces, independientemente de la manifestación de los síntomas gastrointestinales, se ha demostrado hasta por dos meses. Un estudio más reciente ha descubierto ácidos nucleicos y proteínas del SARS-CoV-2 en el intestino delgado del 50% de los casos asintomáticos de COVID-19 a los 4 meses del inicio

de la enfermedad. Por lo tanto, estos estudios mostraron que es posible la persistencia del SARS-CoV-2 en el cuerpo, lo que puede inducir algún nivel de activación inmune que contribuya a un COVID prolongado.⁸ También se ha puesto en evidencia el virus en la mucosa olfatoria desde donde progresaría hacia el sistema nervioso central.⁴

Además de las teorías anteriores se están analizando otras, como los perfiles nutricionales, el impacto significativo en el metabolismo, el papel del tubo digestivo y la microbiota, entre otras.⁴

4. ¿Por qué algunas personas se ven afectadas y otras no?

Se desconoce por qué algunos pacientes desarrollan post-COVID y otros no. Así como desconocemos por qué aquellos que lo desarrollan se recuperan en diferentes periodos de tiempo.^{3,4,5} Se postula que gran cantidad de factores son los que influyen: la edad, la presencia de comorbilidades y factores de riesgo, el tipo de infección aguda por COVID-19, las complicaciones desarrolladas durante la enfermedad aguda, las secuelas establecidas, los tratamientos farmacológicos y no farmacológicos recibidos.

En un meta análisis en el que se recuperaron un total de 623 citas y se encontraron 18 artículos adicionales a partir de referencias cruzadas de bibliografía, 43 artículos cumplieron los criterios de inclusión para el análisis, de los cuales, 30 permitieron el análisis. Los estudios se realizaron en 18 países, la mayoría de los cuales se consideran de ingresos altos. Los estudios fueron de diseño observacional con pacientes hospitalizados y no hospitalizados. Cinco estudios detallan predictores del síndrome post-COVID. En los resultados se evidenció la hospitalización durante la infección aguda y la edad entre 40-49 años como los predictores más significativos para desarrollar síndrome post-COVID. La presencia de síntomas iniciales (dolor torácico, disnea, fiebre, anosmia, ageusia), el sexo o el número de comorbilidades no predijeron el síndrome post-COVID.¹⁰ Sin embargo, otros autores contrastan estos hallazgos, sugiriendo que el número de síntomas presentes durante la

infección inicial fue el principal responsable de predecir el número de síntomas a los tres meses.¹¹ Además, un análisis multivariable ajustado por sexo, etnia, edad, índice de masa corporal (IMC) y estado de hospitalización informó que solo la presencia de fatiga explicaba el deterioro de la actividad a largo plazo.¹² De manera similar, aquellos con una mayor carga de síntomas durante la infección inicial tenían mayores probabilidades de fatiga persistente.¹³ La gravedad de la infección inicial (hospitalización en UTI o ARM) se asoció con el deterioro informado por el paciente.¹⁴ Sin embargo Sudre y col. en un trabajo de más de 4.000 casos de COVID-19 en los que las personas informaron sus síntomas de forma prospectiva, 13% informaron síntomas que duraron ≥ 28 días, 4,5% ≥ 8 semanas y 2% ≥ 12 semanas. El COVID prolongado se caracterizó por: fatiga, cefalea, disnea y anosmia, y es más probable con el aumento de la edad, IMC y el sexo femenino. Experimentar más de cinco síntomas durante la primera semana de enfermedad se asoció con un COVID prolongado.¹⁵ En adultos mayores de 70 años, la pérdida del olfato, fue el más predictivo de síndrome post-COVID.⁴

5-¿Cuál es su presentación clínica?

Los síntomas referidos por los pacientes después de una infección aguda son muy variados: pueden ser generalizados (fiebre, dolor, fatiga), respiratorios (tos, disnea), cardiovasculares (dolor precordial opresivo y dolor de tórax, palpitaciones), neuropsiquiátricos (trastornos neurocognitivos descritos como "niebla mental", trastornos de la concentración y la memoria, cefaleas, trastornos del sueño, síntomas de neuropatía periférica (parestias y "entumecimiento"), vértigo, delirios, digestivos (dolor abdominal, náuseas, diarrea, trastornos del apetito), locomotor (mialgias, artralgias), sensoriales y de garganta (dolores de oídos, acúfenos, trastornos del olfato y el gusto, odinofagia) y cutáneos (exantema).

De manera menos frecuente durante el periodo post-COVID los pacientes pueden desarrollar cuadros trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar, accidentes cerebrovasculares

arteriales o venosos, síndromes coronarios agudos, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca, depresión, ansiedad que pueden ser consideradas complicaciones del post-COVID. Por otro lado, algunos autores también incorporan las secuelas como parte del síndrome.

En una encuesta internacional que incluyó a más de 3.700 pacientes, procedentes de 56 países diferentes, 79% mujeres, con una media de 46.3 años, los hallazgos fueron: días de persistencia > de 90 días a 6 meses 96%; total de síntomas registrados 205; promedio de síntomas durante los 6 meses: 14; sistemas/órganos afectados promedio: 10; síntomas más frecuentes: fatiga 78%, malestar post-esfuerzo 72%, disfunción cognitiva 55%; sistemas/órganos más afectados: síntomas generales 98%, síntomas neurológicos 88%, síntomas psicológicos/emocionales 88%, síntomas osteomusculares 94%, síntomas respiratorios 93%, alteraciones digestivas 85.5%.¹⁶

Otros síntomas fueron deterioro cognitivo general, es decir, déficit de atención y cálculo, memoria a corto plazo, apraxia constructiva y lenguaje escrito, durante hasta 6 meses de seguimiento.¹⁷

En la Tabla 1. se sintetiza la frecuencia de síntomas y signos en relación a la infección aguda por COVID-19 vinculándolo con las semanas post-COVID.²

Los síntomas no se pudieron asociar a las manifestaciones iniciales de COVID ni a la necesidad de internación del cuadro de COVID agudo ni a diferencias estadísticamente significativas en función de la realización o no de los test diagnósticos para SARS-CoV 2 y su adecuación en la evolución de COVID-19.

En una revisión, a los 6 meses de seguimiento solo el 16% de los pacientes estaban completamente libres de síntomas persistentes.¹⁷

6. ¿Se puede valorar el riesgo del paciente para desarrollar síndrome post-COVID?

Recordemos que existe una diversidad clínica entre los pacientes que desarrollan enfermedad por COVID-19. El 80-85% de los pacientes desarrolla una enfermedad leve, de manejo ambulatorio y el cuadro agudo se supera en un periodo corto de tiempo.

Por otro lado, el 15-20% restante desarrolla una enfermedad moderada a grave que puede variar desde una internación por neumonía leve con bajos requerimientos de oxígeno en Clínica Médica hasta una internación en Terapia Intensiva con necesidad de asistencia mecánica ventilatoria con estadía de internación prolongada. De esta manera los pacientes no van a tener el mismo riesgo de desarrollar problemas de salud durante el período post-COVID. Podemos evaluar el riesgo de desarrollar manifestaciones en el post-COVID respondiendo 4 preguntas por sí o por no: ¿requirió internación hospitalaria?, ¿tiene factores de riesgo?, ¿desarrollo complicaciones durante el periodo agudo de la enfermedad?, y ¿desarrollo secuelas durante el periodo agudo de la enfermedad?. Una vez obtenida las respuestas nos vamos a encontrar en uno de los 3 escenarios de la Figura 1. Los pacientes sin ingreso hospitalario y que no tienen factores de riesgo, no desarrollaron complicaciones ni secuelas son de Bajo Riesgo. Los pacientes sin ingreso hospitalario pero que tienen 1 factor de riesgo o tuvieron 1 complicación y/o 1 secuela, así como también los pacientes con ingreso hospitalario que no tienen factores de riesgo ni desarrollaron complicaciones o secuelas, se consideran de Riesgo Moderado. Por último, los pacientes con ingreso hospitalario que tienen 1 factor de riesgo o tuvieron 1 complicación y/o 1 secuela son los de Alto Riesgo de desarrollar problemas de salud en el post-COVID.¹⁸

7. ¿Cómo se evalúan estos pacientes?

La heterogeneidad de las manifestaciones con las que nos podemos encontrar en el post-COVID requiere de una adecuada evaluación, comenzando siempre con una exhaustiva anamnesis. Obtener información de la enfermedad aguda por COVID: fecha de aparición de los primeros síntomas, la cronología de otras manifestaciones, definir si requirió internación, el lugar de la misma, tiempo de internación, determinar si se han producido complicaciones o secuelas durante la internación, tratamiento farmacológico durante la internación, oxigenoterapia y bajo qué modalidad, conductas

terapéuticas al alta, percepción de salud/enfermedad al alta. Luego se deben valorar los factores de riesgo del paciente, presencia de enfermedades cardíacas, pulmonares, hematológicas, HIV-SIDA, así como la situación actual de las mismas y de su tratamiento. Algunos de estos datos nos ayudan a categorizar el riesgo, como lo vimos en el punto anterior.

Luego nos focalizaremos en los problemas de salud que el paciente presenta en el post-COVID, continuando con la anamnesis del mismo y completando la evaluación con un examen físico minucioso, en bipedestación y decúbito, por aparatos o sistemas, medir tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, temperatura y saturación de oxígeno. Se pueden realizar escalas de valoración como SF36 para valorar calidad de vida, MFIS (Escala modificada de impacto de fatiga) para fatiga, Escala de ansiedad- depresión hospitalaria (HAD) para valorar el estado de la timia o Brief Pain Inventory para valorar dolor, o Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) para evaluar el insomnio.⁴ La Guía Española destaca que “son pocas las escalas con las que, bajo la perspectiva del paciente, reflejan la situación clínica de base de los afectados por el síndrome de post-COVID”⁴ y su evolución de una forma integral, por lo que es “necesario el desarrollo de una escala de medición específica que refleje de una forma holística su afectación, integre el seguimiento evolutivo de sus síntomas y pueda valorar las distintas vertientes de su presentación clínica” y continúa “Mientras esto no suceda, recomendamos el uso de las escalas seleccionadas para la valoración clínica y el seguimiento de los afectados”.⁴

8. ¿Qué pruebas se requieren?

Si bien algunas guías postulan una serie de exámenes complementarios, lo más frecuente y probable es que el paciente no necesite ninguno de ellos. Se debe realizar una contención de la situación usando como pilar buena relación médico-paciente. La comunicación explicándole al paciente que lo que siente forma parte de la evolución natural de la enfermedad es primordial. Como concepto a destacar todo paciente

que tenga síntomas de post- COVID con mejoría del mismo, aunque sea lenta, no debería ser sometido a estudios complementarios. Si la signo sintomatología persistiera o se agrava se puede solicitar la siguiente analítica:

- Hemograma, VSG, PCR
- Glucemia
- Perfil renal: creatinina, urea
- Iones: sodio, potasio.
- Perfil hepático: bilirrubina, ALT y AST, GGT, FAL
- Proteinograma
- LDH
- Pruebas de función tiroidea: TSH
- Ferritina
- Dímero D

A estas diez pruebas iniciales se le deben sumar una Radiografía de Tórax Frente y Perfil y un ECG.

Es probable que la investigación inicial perfeccione la interpretación, diagnóstico y control de pruebas para el seguimiento del paciente con síndrome post-COVID-19. Dependerá de los hallazgos y de la principal manifestación clínica, los estudios que se solicitarán posteriormente. Se han elegido a modo de ejemplo los síntomas más frecuentes y los estudios que se pueden ponderar solicitar evaluando cada caso en particular.^{2,4}

- **Fatiga:** hemograma, ionograma, bicarbonato, calcio, fosfato, enzimas musculares, niveles plasmáticos de cortisol y espirometría.
- **Dolor torácico:** Estudios específicos: troponinas y creatinfosfocinasa CPK-MB, electrocardiograma, ecografía de tórax y espirometría. Se puede considerar la tomografía computarizada de tórax.
- **Tos:** se aconseja la espirometría.
- **Disnea:** troponinas y CPK-MB, péptidos natriuréticos según disponibilidad. Se recomienda la gasometría si la saturación de oxígeno basal disminuye persistentemente sin causa previa conocida, pruebas funcionales respiratorias como espirometría simple y capacidad de difusión de monóxido de carbono

[DLCO], radiología de tórax y prueba de caminata de seis minutos (6MWT). Se debe considerar la TC o la angio-TC.

▪ **Anosmia y disgeusia:** examen físico específico que incluya un examen Otorrinolaringológico completo.

▪ **Cefalea:** El examen debe incluir presión arterial, inspección y palpación de la arteria temporal en pacientes > 50 años, examen de la articulación temporomandibular, palpación craneal (puntos dolorosos, puntos sensibles y desencadenantes, evaluación de senos paranasales) y una evaluación neurológica completa (nivel de conciencia y signos de compromiso meníngeo, marcha, disimetría, test de Romberg, asimetría facial, por ejemplo).

9. ¿Se puede planificar la atención de estos pacientes?

La atención de los pacientes con COVID-19 prolongado pensada desde la atención primaria puede estructurarse inicialmente en al menos tres visitas consecutivas según el tiempo desde el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2.²

La primera visita es fundamental. El objetivo debe ser una historia clínica. Esta visita debe realizarse a partir de la 4ª semana posterior a la confirmación del diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 con una prueba de SARS-CoV-2 positiva (PCR, antígeno o anticuerpo) o después del inicio de signos y síntomas de COVID-19.

La segunda visita debe realizarse a partir de la 8ª semana. En esta visita se deben realizar diagnósticos diferenciales con otras situaciones post-COVID-19, y aplicar los algoritmos diagnósticos correspondientes para identificar posibles causas que expliquen razonablemente los síntomas.

La tercera visita debe realizarse a partir de la semana 12 para evaluar la evolución de los síntomas a largo plazo y re-evaluar las posibles causas mediante los

algoritmos diagnósticos correspondientes.

Estas recomendaciones de expertos no son rígidas y el criterio médico debe primar al momento del seguimiento de cada paciente.

10. ¿Existe algún abordaje terapéutico?

No se dispone de tratamientos específicos para el síndrome post-COVID. Si bien se encuentran en distintas etapas varios ensayos clínicos, no existe por el momento evidencia para recomendar un tratamiento específico.⁴ Si se analiza la dificultad para la comprensión de la fisiopatología, la heterogeneidad en la presentación, que en muchos casos es un cuadro multisistémico y multiorgánico, con un amplio espectro en la signosintomatología, se comprende porque existen tantas dificultades para conseguir una conducta terapéutica adecuada.

Se recomienda priorizar el contexto de estudios clínicos aleatorizados que permitan generar conocimiento para obtener resultados que nos orienten hacia tratamientos más específicos y eficaces.

Si ante este tipo de pacientes se agrupa la signosintomatología en dos ejes para orientar los lineamientos de las conductas, se puede establecer⁴:

Sintomatología Física

Sintomatología Emocional y Cognitiva

Por lo que se pueden preparar conductas del tipo de⁴:

- Tratamientos farmacológicos dirigidos a síntomas concretos o déficit nutricionales

- Fisioterapia

- Rehabilitación Física, Olfatoria y Cognitiva

- Intervención Psicológica

- Terapia ocupacional

- Prescripción de ejercicios físicos

- Hábitos saludables

Conclusión

El COVID prolongado o Long COVID, como se ha evidenciado, es un cuadro aún no bien definido a nivel mundial. Se han identificado síntomas en este síndrome, pero no hay acuerdo en cuáles son los que forman parte del mismo, ni su criterio temporal.

La prevalencia e incidencia varía de acuerdo a los reportes publicados en la literatura.

Esto puede estar justificado debido a la ausencia de estudios epidemiológicos bien diseñados, las diferentes poblaciones que se incorporan en la descripción de las publicaciones, la variabilidad en los tiempos de seguimientos, la gravedad de COVID-19, las diferentes estrategias de reclutamiento y seguimiento que se utilizan en los estudios, lo que dificulta identificar certezas relacionadas al COVID prolongado.

Pero el personal de salud se está enfrentado a las consultas de numerosos problemas de salud durante el periodo post agudo de la enfermedad. Las recomendaciones actuales se focalizan en realizar una correcta valoración de riesgo de cada paciente, una anamnesis exhaustiva del cuadro agudo de COVID-19, de los síntomas post-COVID y un completo examen físico, con ayuda de herramientas y escalas de valoración.

De ser necesario se debe tratar de forma pragmática y sintomática con énfasis en el apoyo holístico evitando estudios innecesarios. Lo más importante es la comunicación con el paciente, destacar que el proceso puede llevar tiempo, pero que en general tiene un curso benigno, por lo que la continencia y la relación médico paciente es esencial, para un seguimiento adecuado y lograr la confianza del paciente hasta que el cuadro se resuelva.

Referencias bibliográficas

1. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Dec 18. PMID: 33555768.
2. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, Conangla Ferrín L, et al. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management Int. J. Environ. Res. Public Health. 2021; 18(8): 1-20 doi.org/10.3390/ijerph18084350
3. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. NATURE MEDICINE. 2021; 27: 601–615.

4. Guía Clínica para la atención al paciente Long COVID / COVID; [Internet]. 2021 Mayo 1; Disponible en:

https://www.segg.es/media/descargas/GUIA-CLINICA_COVID-Persistent_20210501_version-final.pdf

5. Greenhalgh T, Knight M, Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. BMJ 2020;370:1-8 doi: 10.1136/bmj.m3026

6. Bergamaschi L, Mescia F, Turner L, et al. Early immune pathology and persistent dysregulation characterise severe COVID-19. medRxiv [Internet]. 2021; Available from:

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.01.11.20248765v1.full.pdf+html>

7. Silva Andrade B, Siqueira S, de Assis Soares W, et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. Viruses 2021;13 (4):1-24 doi.org/10.3390/v13040700

8. Shin Jie Yong. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments, Infectious Diseases 2021; 0 (0):1-18 DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397

9. Wang EY, Mao T, Klein J, et al. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19 MedRxiv [Internet]. 2021; Preprint. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33330894/>

10. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, et al. Follow-up of adults with non critical COVID-19 two months after symptom onset. Clin Microbiol Infect 2021; 27 (2): 258-263 doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052

11. Goertz Y, Van Herck M, Delbressine J, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? ERJ Open Res 2020;6:1–10 doi: 10.1183/23120541.00542-2020.

12. Jacobson KB, Rao M, Bonilla H, et al. Patients with uncomplicated COVID-19 have long-term persistent symptoms and functional impairment similar to patients with severe COVID-19: a cautionary tale



during a global pandemic. *Clin Infect Dis* 2021;XX(XX): 1–4 doi: 10.1093/cid/ciab103.

13. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Prevalence and determinants of fatigue after COVID-19 in non-hospitalized subjects: a population-based study. *Int J Environ Res Public Health* 2021; 18(4): 1-11
doi:10.3390/ijerph18042030.

14. D’Cruz RF, Waller MD, Perrin F, et al. Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID19 pneumonia. *ERJ Open Res* 2021;7(1):1-13 doi: 10.1183/23120541.00655-2020.

15. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* (2021) 27, 626–631 doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y.

16. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. medRxiv [Internet]. 2020; Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248802v2.full.pdf>

17. Salamanna F, Veronesi F, Martini L, Landini MP, Fini M. Post-COVID-19 Syndrome: The Persistent Symptoms at the Post-viral Stage of the Disease. A Systematic Review of the Current Data. *Front. Med.* 2021;8:1-30 doi: 10.3389/fmed.2021.653516

18. Sociedad Española de Directivos de la Salud (SEDISA). Documento para la atención integral al paciente post-COVID. [Internet]. 2021 Febrero 15; Disponible en: <http://www.sepsiq.org/file/InformacionSM/2020-Sedisa-DocumentoAtencionIntegralPost-Covid.pdf>

Tabla 1. Signos y síntomas de semanas prolongadas de COVID-19 después del primer síntoma de infección aguda por COVID-19²

	4° semana promedio	8° semana promedio	12° semana promedio
Frecuencia global	13%	4.5%	2%
Fiebre		3%	
Fatiga	40%	52%	35%
Artralgia	12.5%	23%	
Mialgia	15%	10%	16%
Disnea	22%	36%	14%
Dolor torácico	20%	22%	11%
Tos	40%	25%	10%
Rinorrea	28%	15%	
Dolor de garganta	15%	7%	9%
Anosmia	35%	13%	30%
Disgeusia	35%	10%	20%
Anosmia/Disgeusia	28%	12%	4%
Dolor abdominal	15%	3%	
Náusea	10%	6%	
Diarrea		3%	
Anorexia		8%	
Pérdida de peso	16%	17%	
Cefalea	14%	12%	18%
Pérdida de memoria			34%
Trastornos del sueño			31%
Vértigo			6%
Caída de cabello			20%
Conjuntivitis		16%	
Síndrome Sicca		16%	

Figura 1. Evaluación del riesgo en pacientes post-COVID¹⁸

