

Síndrome pos-COVID-19: solo sabemos que sabemos poco

Joaquín Maritano Furcada[®]

RESUMEN

La COVID-19 puede producir síntomas persistentes luego de la infección inicial. En cuadros más graves, pueden corresponder a la evolución propia de una patología crítica o a secuelas inflamatorias/fibróticas pulmonares, entre otras. Esto puede confirmarse por estudios respiratorios e imagenológicos. En el caso de la COVID-19 no grave, el denominado síndrome pos-COVID-19, se trata de síntomas persistentes luego de al menos 28 días sin una secuela orgánica clara. Los síntomas más comunes en este caso son fatiga, cefalea y disnea, que pueden persistir meses luego de la infección inicial. Su curso puede ser oscilante e incluso aumentar progresivamente. El espectro de síntomas es muy amplio y requiere una adecuada evaluación del paciente. Se cree que tiene su origen en la desregulación inmunológica luego de la infección inicial. Su evaluación y seguimiento requieren un adecuado manejo sintomático y acompañamiento por el profesional a cargo.

Palabras clave: COVID-19 prolongada, secuelas de COVID-19, síndrome pos-COVID-19, recuperación de COVID-19, COVID-19.

POS-COVID-19 SYNDROME: WE ONLY KNOW HOW LITTLE WE KNOW

ABSTRACT

Patients who underwent COVID-19 can develop persisting symptoms and sequelae. Severe cases may exhibit systemic complications of critical care and/or inflammatory/fibrotic lung injury. Imaging and respiratory function tests can assist in the evaluation of both. Nonsevere cases can also develop persisting symptoms for more than 28 days, which has been defined as the post COVID-19 syndrome. The most common symptoms in said syndrome are fatigue, headache and dyspnea, which can last for months. Its course can be oscillating or even increase progressively within the first months. The considerable range of symptoms requires proper patient assessment. Post-infectious immune dysregulation is believed to be the source of this syndrome. Proper assessment and followup warrant measured symptom management and emphatic care by the attending physician.

Key words: long COVID, post-acute sequelae of COVID-19, COVID-19, COVID recovery, COVID-19 symptoms, post-COVID-19 syndrome, post-acute COVID

Rev. Hosp. Ital. B.Aires 2021; 41(4): 201-205.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) se extendió desde la provincia de Wuhan, China, a fines de 2019, para llegar a todos los rincones del globo. Ha producido 200 millones de casos (informados) al momento de la escritura de este artículo. Ante la ausencia de una inmunidad adecuada, esto ha producido 5 millones de muertes en una situación mundial inesperada e inusitada.

En la era de la información digital, donde disipar cualquier duda estaba a un clic de distancia, esto propuso un desafío que no existía desde la aparición del virus de la inmunodeficiencia humana: conocer una enfermedad nueva. Diversas experiencias previas con otros coronavirus (SARS y MERS) anticiparon una variedad de secuelas. Lógicamente, en primer lugar se describieron los efectos a

corto plazo, más graves aunque menos frecuentes: neumonía hipoxémica, distrés pulmonar y muerte. Los primeros esfuerzos apuntaron a evaluar las secuelas asociadas a estos cuadros más graves, para luego reconocer la afectación prolongada en cuadros más severos por su alta prevalencia y a veces incapacidad asociada.

En este artículo se buscará describir las secuelas pos-COVID-19 con foco en la afectación pulmonar, según la gravedad inicial del cuadro. Esquemáticamente, pueden reconocerse dos tipos de COVID prolongada: los síntomas persistentes en pacientes graves/críticos que pueden asociarse a secuelas objetivables y los síntomas prolongados en pacientes generalmente más jóvenes que cursaron cuadros más leves.

Enfermedad grave

Como se mencionó, la COVID-19 grave/crítica produce cuadros de neumonía que pueden progresar a la dificultad (distrés) respiratoria de diferente gravedad. Estadías prolongadas en la unidad de terapia intensiva (UTI) (independientemente de la causa) suelen asociarse al síndrome pos-UTI, caracterizado por secuelas físicas, cognitivas y psiquiátricas.

Recibido: 3/09/21

Aceptado: 19/10/21

Sección de Neumonología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Departamento de Medicina, Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires. Buenos Aires, Argentina
Correspondencia: joaquin.maritano@hospitalitaliano.org.ar

Síntomas

Luego de un cuadro de neumonía/distrés pulmonar por COVID-19 pueden producirse secuelas pulmonares. Un estudio en pacientes hospitalizados demostró que solo uno de cada 7 estaba libre de síntomas a 3 meses del alta. Otro estudio en población hospitalaria encontró una prevalencia de síntomas persistentes a 6 meses del 75%, más comúnmente fatiga/debilidad muscular (63%) y alteraciones del sueño (26%).

Estudios complementarios

Cuando los pacientes se evaluaron por funcionales respiratorios, se halló una difusión pulmonar alterada en el 20-50% de ellos. La gravedad del cuadro y la duración de la ventilación invasiva se asocian a dichos cambios. Pueden observarse vidrio esmerilado y tractos fibrosos en un 40% de las tomografías realizadas a 6 meses de una hospitalización por COVID-19. Además, los cuadros graves/críticos tienen un riesgo 10 veces mayor de presentar signos de fibrosis en la tomografía a largo plazo. En forma similar, la duración de la ventilación mecánica suele asociarse a más signos de fibrosis e inflamación pulmonar.

Llamativamente, en varios estudios no se constataron asociaciones entre los síntomas exhibidos y los hallazgos en los funcionales respiratorios. Es contradictorio que resultados anormales en estudios complementarios no se encuentren en pacientes más sintomáticos. Esto podría justificarse en la alta prevalencia de síntomas en COVID-19 leve/moderada, aunque no está claramente explicado.

Afectación cognitiva-funcional

La gran mayoría de los cuadros de COVID-19 crítica generan una disminución en las esferas físicas o mentales o ambas, en los diversos puntajes (*scores*) de calidad de vida. Sumado a lo anterior, más del 50% de los pacientes que cursaron COVID-19 pueden presentar depresión, ansiedad o trastornos del sueño. Luego de la hospitalización, uno de cada diez sujetos muestra estrés postraumático. A su vez, la depresión y el estrés postraumático se asocian a una mayor cantidad de síntomas en el seguimiento.

La duración del impacto de COVID-19 no se conoce, dado que los estudios con mayor seguimiento no llegan a los 12 meses. Es razonable suponer que las secuelas fibróticas tendrán consecuencias crónicas al ser irreversibles, pero se desconoce al momento si estas pueden progresar.

ENFERMEDAD NO GRAVE

Reconocimiento de entidad

A mediados de 2020 comenzó a difundirse la experiencia de individuos que cursaron COVID-19 leve/moderada que persistían con una variedad de síntomas. Esto fue inicialmente difundido en medios de comunicación a partir de individuos que se conectaban en grandes grupos a través de las redes sociales. Progresivamente, los relatos de personas previamente sanas con cuadros leves que persistían

con fatiga y disnea y otros síntomas luego de COVID-19 a pesar de estudios complementarios normales comenzaron a tener notoriedad mediática y científica.

En este contexto se comenzó a delinear una nueva entidad con varios nombres: “síndrome pos-COVID-19”, “COVID largo” y “COVID prolongado”, entre otras. No existe una definición universalmente aceptada para la duración que determinaría que una COVID-19 sea considerada prolongada pues se usan puntos de corte entre los 14 y 60 días dependiendo del autor.

Caracterización del síndrome

La duración y los tipos de síntomas fueron caracterizados por un estudio que empleó aplicaciones portátiles para registrar diariamente los síntomas de más de 4000 sujetos de Inglaterra, Suecia y Estados Unidos que cursaron COVID-19 leve. En un primer término, se describió la duración del cuadro: un 13,3% de los pacientes tienen síntomas más de 28 días, mientras que un 4,5% los mantienen más de 56 días y solo 2,3% más de 94 días. Además, la COVID-19 prolongada se asocia a un mayor número de síntomas (mediana de 7, rango intercuartil 5-9) que en la COVID “corta” (mediana de 5, rango intercuartil 3-7). Los síntomas más comunes fueron la fatiga (97%) y la cefalea (92%). Sin embargo, puede manifestarse de forma heterogénea, desde cuadros abdominales hasta dermatológicos, por nombrar algunos. En este estudio se observaron dos *clusters* (racimos) de síntomas. El primero, caracterizado por fatiga, cefalea y síntomas respiratorios altos, y el segundo por un grupo de síntomas más amplio (dolor torácico, mialgias, pérdida de apetito, fiebre, diarrea, dolor abdominal, odinofagia). También se determinó qué factores predicen mejor cursar una COVID-19 prolongada: mayor edad, más síntomas en la primera semana, género femenino, mayor índice de masa corporal y disnea o disfonía en la primera semana. La capacidad de predecir quiénes pueden persistir con síntomas es valiosa con miras al futuro para el desarrollo de estudios que permitan intervenir previniendo el desarrollo de COVID prolongada.

Curso temporal

La evolución a lo largo del tiempo luego de COVID ha sido también foco de estudio. Mientras que en la COVID-19 corta los síntomas suelen disminuir hasta desaparecer antes del mes, en la prolongada pueden incrementarse hasta el fin del segundo mes para luego decrecer progresivamente. Es muy importante reconocer que los síntomas suelen tener una evolución oscilante a lo largo de días, lo que suele ser frustrante para el convaleciente. Y finalmente, el momento de presentación suele variar según el tipo de síntoma. Hay 3 *clusters* de síntomas que pueden diferenciarse según su momento de presentación: temprano, mediato, tardío (Cuadro 1). La información sobre el curso habitual de la COVID-19 larga es fundamental, al permitir moderar la preocupación generada por expectativas de recuperación *ad integrum* no cumplidas.

Cuadro 1. Síntomas en el síndrome post COVID-19 según tiempo desde infección

Tipo de síntomas (prevalencia media)	Temprano (semana 1-2)	Intermedio (semana 3-12)	Tardío (semana 8-60)
Gastrointestinales (85%)	Diarrea, anorexia, vómitos	Dolor abdominal, náuseas	Constipación, reflujo gastroesofágico
Cabeza y cuello (93%)	Rinitis, odinofagia		Hipoacusia, <i>tinnitus</i> (acúfenos), síntomas otorrinolaringológicos y oftalmológicos varios
Respiratorios (93%)	Tos seca. Sensación de vibración al respirar	Disnea, tos productiva, hemoptisis, sensación de "mal respirar", estornudos, otros síntomas respiratorios	
Sistémicos (100%)	Fiebre/febrícula	Escalofríos, <i>flushing</i> , sudoración súbita, fatiga, baja temperatura	Otros problemas de temperatura, malestar posejercicio
Cardiovasculares (86%)		Síncope, dolor torácico, taquicardia	Bradycardia, palpitaciones, venas visibles/inflamadas
Dermatológicos (59%)		Dedo de COVID	Dermografismo, petequias, exantema (<i>rash</i>), caída de cabello, pelamiento cutáneo, etc.
Inmunológicos/alérgicos (21%)			Nuevas alergias o anafilaxia
Musculoesqueléticos (93%)		Dolor óseo, mialgias, sensación de opresión torácica	Artralgias, espasmos musculares
Neurológicos/psiquiátricos (85%)		Confusión/desorientación aguda, cambios de gusto y/u olfato, mareos, alucinaciones, cefalea, insomnio, apnea del sueño, disartria, otros trastornos del sueño	Síntomas sensoriomotores, niebla mental, problemas de memoria, neuralgias, trastornos del habla/lenguaje, temblores, sensación de vibración
Reproductivos/genitourinarios (62%)			Trastornos menstruales, problemas de control vesical

Bases fisiopatológicas

A pesar del número de publicaciones científicas (¡y mediáticas!) sobre la COVID-19 prolongada, existe cierto escepticismo al respecto en la comunidad científica. Esto es, normal en la comunidad académica, pero la falta de una base biológica firme, los efectos psiquiátricos de la COVID-19 y la falta de un sitio de impacto que justifique los síntomas exacerbaron esta propiedad.

Existe información indirecta y directa que sustenta una base fisiopatológica para el síndrome pos-COVID-19. Partiendo de la indirecta, se sabe que el virus puede ser excretado por materia fecal hasta 2 meses desde la infección inicial, fomentando un impacto prolongado en algunos casos. Por otra parte, se han descrito diversos síndromes funcionales posinfecciosos. El cuadro agudo generaría un exceso de citocinas que podría favorecer un efecto sistémico prolongado. Ejemplos de cuadros posvirales de este tipo son: la fatiga crónica en el virus de Epstein-Barr, las artralgias posvirales crónicas en el virus de chikungunya o la panencefalitis esclerosante subaguda en el sarampión. Otro argumento que se plantea es el de patologías “idiopáticas”, que podrían tener su desencadenante en infecciones no filiaadas hasta ahora, como el lupus o la sarcoidosis. El componente microtrombótico que sucede a la COVID-19 se ha propuesto como otro elemento causal de la patología. Quizá sea más relevante la información directa: un estudio realizado en 1400 sujetos que cursaron COVID-19 leve halló que la serologías positivas para SARS-CoV-2 aumenta 3 veces el riesgo de síntomas persistentes a 3 meses y más de 4 veces a los 8 meses. Agregado a esto se observó que la seropositividad se asocia a más síntomas y peor calidad de vida a largo plazo. A partir de esto puede interpretarse que los síntomas tienen una noxa inmunológica fuerte, forjada en la respuesta a la infección inicial del paciente. Esto coincide además con ciertas características prevalentes en pacientes que cursan COVID-19 prolongada y cuadros de desregulación inmunitaria como el sexo femenino y el índice de masa corporal elevado.

MI PACIENTE TIENE COVID-19 PROLONGADA, ¿Y AHORA QUÉ?

Una de las situaciones más frustrantes para un profesional es no tener herramientas para ayudar a sus pacientes. Esto puede producir además desconfianza hacia el paciente o la administración de tratamientos ineficaces (o peor, riesgosos).

COVID-19 grave

Existe más claridad sobre el manejo de las secuelas de la COVID-19 grave/crítica. Muchos pacientes que pasaron por internaciones en terapia intensiva, especialmente las prolongadas, se benefician de rehabilitación intensiva, soporte psicológico/psiquiátrico y un adecuado plan de alimentación como herramientas básicas de su recupera-

ción inicial. El seguimiento a largo plazo por un equipo multidisciplinario permite optimizar sus chances de retornar a una calidad de vida y funcionalidad lo más cercanas posible a las previas al cuadro.

Opacidades persistentes post COVID-19

Pacientes con COVID-19, tanto con cuadros severos como moderados pueden presentar opacidades con patrón sugerente de la llamada “neumonía organizativa”. Este patrón tomográfico tiene una representación histológica que también se ha constatado en pacientes con COVID-19 y se cree puede sustentar parcialmente el efecto beneficioso de los corticoides en casos severos. Ocasionalmente, puede observarse la persistencia de dichas opacidades (o inclusive con otros patrones) asociados o no a síntomas sistémicos e hipoxemia que indican inflamación pulmonar persistente luego del cuadro inicial. Con bajo nivel de evidencia, la conducta actual consiste en tratamiento con corticoides en dosis intermedias/altas. Los mismos se descienden en forma progresiva durante 3-6 meses según la evolución del paciente para evitar posibles recaídas del cuadro basal. Esto, sin embargo, requiere de un equipo experimentado en el manejo de la patología pulmonar y un seguimiento estrecho para el manejo adecuado de las posibles complicaciones.

COVID-19 no grave

La evidencia en cuanto al manejo de la COVID-19 prolongada luego de cuadros leves es menor que en el tipo grave. Hay algunas pautas que pueden ayudar a cursar el cuadro de mejor manera e idealmente a no empeorarlo. En primer lugar, es necesario saber en quiénes descartar posibles complicaciones que, aunque infrecuentes, pueden ser graves: el tromboembolismo de pulmón y la miocarditis. La variabilidad de los síntomas de la COVID-19 prolongada y la prevalencia desconocida de estos cuadros en este contexto fomentan su (comprensible) búsqueda exagerada. Es muy importante reconocer el estado mental del paciente: previamente eran “sanos”, pero no recuperan su estado de salud habitual y suelen tener conocidos que cursaron cuadros que resolvieron sin secuelas. Esto genera cierta ansiedad a la que agregarle incredulidad o minimización resulta contraproducente. Es fundamental reconocer que se cursa un cuadro que es real y a veces incapacitante; y en esa vía transmitir que suele mejorar progresivamente (a pesar de ser oscilante). El síntoma más común e incomprensible es la fatiga. Muchos pacientes refieren sentirse “del doble de edad”. Existen herramientas utilizadas en el síndrome de fatiga crónica y en fatiga posinfecciosa que se han aplicado en la fatiga pos-COVID. Entre ellas puede mencionarse el sistema de las 4 “P” (del inglés): priorización de actividades, manejo pausado, planificación y posicionamiento y la evitación de usos excesivos de energía para evitar ciclos de “boom and bust”.

El manejo de la disnea requiere diferenciar el síntoma de la fatiga y palpitaciones, graduarlo en cuanto a su gravedad y características, a su vez relevando posibles causas secundarias/conniventes. Una vez descartada la patología cardiopulmonar, puede recomendarse el aumento graduado del ejercicio (excepto en casos de fatiga extrema) y sobre todo determinar si al cuadro sigue una mejoría o no. Existen sociedades que recomiendan (razonablemente) la implementación de un esquema de rehabilitación en este contexto, el cual debería individualizarse a cada paciente. El manejo de la tos pos-Covid es tripartito: manejo sintomático (hidratación adecuada, baños de vapor, etc.), evaluación de causas secundarias (reflujo gastroesofágico, rinitis, asma) y medicación utilizada en la tos posinfecciosa (corticoides inhalados/ipratropio).

Finalmente, es necesario prestar atención especial a las señales de ansiedad, depresión o estrés postraumático en pacientes con COVID-19 prolongada dada su alta prevalencia. La derivación temprana a equipos que puedan realizar el manejo de dichas patologías sería beneficiosa para este grupo de pacientes.

El manejo de otros síntomas frecuentes como mioartralgias, cefalea o niebla mental excede a este artículo, pues requieren un manejo juicioso y, en ocasiones, también la evaluación de un especialista.

Una problemática frecuente son los tiempos para el reingreso a la actividad laboral. Esto surge más frecuentemente en cuadros graves/críticos pero, dadas las características demográficas y la baja ocupación de este grupo

de pacientes, la mayor proporción que tiene demoras para el reingreso puede corresponder a cuadros leves/moderados. La prevalencia de retorno a la actividad laboral en trabajadores que cursaron COVID-19 grave/crítica es del 75% a 3 meses. Sin embargo, se desconoce cuál sería luego de una COVID-19 no grave, aunque es una situación frecuente en el seguimiento de pacientes con COVID-19 prolongada. La evaluación de estos pacientes interseca la carga sintomática y los hallazgos objetivos. En la COVID prolongada luego de cuadros no graves, la falta de alteraciones en los estudios complementarios en casos de síntomas incapacitantes dificulta su manejo y la determinación de los tiempos para reinserción a la actividad laboral. El acomodar la actividad laboral a los síntomas del paciente parece sensato pero puede no ser factible. En esta línea se han recomendado restricciones de carga laboral tanto en materia de horas como de tipo de actividades.

CONCLUSIÓN

En conclusión, cada vez se sabe más sobre las secuelas de la infección de COVID-19. Sin embargo, el manejo de estas no alcanzó ese nivel, por lo que por ahora se utiliza evidencia propia de otras patologías y/o síntomas. Sin embargo, donde falte ciencia debería sobrar arte: el manejo de este síndrome requiere una atención empática al relato del paciente, el anclado a la gravedad del cuadro inicial y un uso sensato de las herramientas a disposición.

Conflictos de interés: el autor declara no tener conflictos de interés.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Carfì A, Bernabei R, Landi F; et al. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603-605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.

- Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021;38:101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.

- Guler SA, Ebner L, Aubry-Beigelman C, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study.

Eur Respir J. 2021;57(4):2003690. <https://doi.org/10.1183/13993003.03690-2020>.

- Havervall S, Rosell A, Phillipson M, et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA*. 2021;325(19):2015-16. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.5612>.

- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220-32. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).

- Lerum TV, Aaløkken TM, Brønstad E, et al. Dyspnoea, lung function and

CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003448. <https://doi.org/10.1183/13993003.03448-2020>.

- Naidu SB, Shah AJ, Saigal A, et al. The high mental health burden of "Long COVID" and its association with ongoing physical and respiratory symptoms in all adults discharged from hospital. *Eur Respir J*. 2021;57(6):2004364. <https://doi.org/10.1183/13993003.04364-2020>.

- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601-15. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.