



I-RECOVERSM

TRATAMIENTO COVID PROLONGADO

**Un enfoque para el tratamiento
del COVID prolongado**

Febrero 2023

FLCCC[®]
A L L I A N C E

NOTA:

Esta es la traducción al español del protocolo **I-Recover Tratamiento Covid Prolongado** de la FLCCC. Los protocolos se actualizan con frecuencia dada la nueva información derivada de las últimas publicaciones de estudios científicos y la experiencia clínica de los médicos tratantes. La creación de traducciones de estos protocolos puede llevar tiempo, así que por favor asegúrese de consultar las versiones en inglés en [Treatment Protocols](#) para asegurarse de que está accediendo a la información más actualizada. Encontrará la fecha en que se actualizó el protocolo en la parte inferior del documento. Después de que se publique la versión en inglés días después encontrará la versión actualizada en español en [Traducciones de Nuestros Protocolos en Español](#), con la misma fecha al pie del documento.

Tenga en cuenta nuestro descargo de responsabilidad completo en: www.flccc.net/disclaimer

Síguenos

Por nuestras redes sociales



Y regístrese para recibir actualizaciones (en inglés) por correo electrónico www.flccc.net/contact

Apoya a la FLCCC

La Alianza FLCCC es una organización sin fines de lucro 501c3. Estamos 100% financiados por donantes. Sus donaciones apoyan directamente los esfuerzos de investigación, educación, traducción, defensa y divulgación de la Alianza FLCCC. Por favor visita FLCCC.net/donate

Tabla de Contenido

| | |
|--|---|
| Descargo de responsabilidad | 4 |
| Sobre el COVID Prolongado..... | 4 |
| Teorías de por qué ocurre el COVID Prolongado | 5 |
| Grupos de síntomas..... | 6 |
| Pruebas de detección iniciales para COVID Prolongado | 6 |
| Enfoque del tratamiento | 7 |
| Referencias..... | 8 |

Descargo de responsabilidad

La información en este documento es nuestro enfoque recomendado basado en la mejor (y más reciente) literatura. Se proporciona como guía para los proveedores de atención médica en todo el mundo. Nuestra guía solo debe ser utilizada por profesionales médicos al formular su enfoque a los pacientes. Los pacientes siempre deben consultar con su proveedor antes de comenzar cualquier tratamiento médico.

Como este es un tema muy dinámico, actualizaremos estas pautas a medida que surja nueva información. Verifique que esté utilizando la última versión de este protocolo.

Sobre el COVID Prolongado

Debido a la marcada superposición entre el COVID prolongado y el síndrome post-vacuna, consulte el [Protocolo I-RECOVER Tratamiento Post-Vacuna](#) para estrategias de tratamiento detalladas. Este documento destaca las diferencias entre estos dos síndromes.

COVID prolongado, también conocido como Long Haul COVID Syndrome (LHCS) y más recientemente por la terminología "Secuela aguda post-COVID-19 (PASC)", es un síndrome heterogéneo caracterizado por malestar prolongado, dolores de cabeza, fatiga generalizada, dificultades para dormir, pérdida de peso corporal, trastorno del olfato, disminución del apetito, dolor en las articulaciones, disnea, dolor torácico y disfunción cognitiva. [1-13]

Hasta el 80 % de los pacientes experimentan una enfermedad prolongada después de la COVID-19. Además, muchos de los síntomas son comunes a los pacientes lesionados por la vacuna contra el COVID-19; de hecho, ambos trastornos se consideran manifestaciones de una "enfermedad relacionada con la proteína espiga", con una superposición significativa en los síntomas, la patogénesis y el tratamiento.

Para complicar aún más este problema, muchos pacientes con COVID prolongado están vacunados, y la sintomatología de los pacientes lesionados por vacunas a menudo se ve exacerbada por una infección aguda por COVID-19.

El COVID prolongado puede persistir durante meses después de la infección aguda y casi la mitad de los pacientes informan una calidad de vida reducida. Los pacientes pueden sufrir síntomas neuropsicológicos prolongados, incluidos múltiples dominios de la cognición. [10;14] Una característica desconcertante del COVID prolongado es que no se predice por la gravedad inicial de la enfermedad; El COVID prolongado ocurre con frecuencia en personas que tuvieron casos leves a moderados y en adultos más jóvenes que no requirieron asistencia respiratoria o cuidados intensivos. [12]

El conjunto de síntomas del COVID prolongado es, en la mayoría de los casos, muy similar al síndrome de respuesta inflamatoria crónica (CIRS)/encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica. [12] Un factor diferenciador importante de CIRS es la observación de que el COVID prolongado continúa mejorando por sí solo, aunque lentamente en la mayoría de los casos. Otra observación importante es que el COVID prolongado incluye a más jóvenes en comparación con el COVID grave, que afecta a personas mayores o con comorbilidades. Además, se ha observado la similitud entre el síndrome de activación de mastocitos (MCAS) y el COVID prolongado, y muchos consideran que el COVID prolongado es una variante del MCAS. [15]

Teorías de por qué ocurre el COVID Prolongado

El COVID prolongado es muy heterogéneo y es probable que resulte de una variedad de mecanismos patogénicos. Además, es probable que el tratamiento tardío en la fase sintomática temprana resulte en una carga viral alta (carga alta de proteína espiga), lo que aumenta el riesgo y la gravedad del COVID prolongado. Se han postulado las siguientes teorías para explicar el COVID prolongado: [12]

1. Los síntomas respiratorios continuos (dificultad para respirar, tos, reducción de la tolerancia al esfuerzo) pueden estar relacionados con una neumonía organizativa no resuelta (macrófagos pulmonares activados).
2. Activación de monocitos y microglia. La persistencia de la proteína espiga en monocitos, macrófagos, pericitos y microglía da como resultado una respuesta inflamatoria continua en un intento del sistema inmunitario de eliminar la(s) proteína(s) agresora(s) y los fragmentos de ARN viral.
3. Los síntomas neurológicos pueden estar relacionados con la enfermedad trombotica micro y/o macrovascular, que parece ser común en la enfermedad grave por COVID-19. [16] La microvasculatura cerebral expresa receptores ACE-2 y los "pseudoviriones" del SARS-CoV-2 pueden unirse al endotelio microvascular causando inflamación y coagulación microvascular cerebral. [17] Las resonancias magnéticas cerebrales 3 meses después de la infección demostraron cambios microestructurales en el 55 % de los pacientes. [18]
4. Debido al mimetismo molecular, la proteína espiga da como resultado un amplio espectro de auto-anticuerpos, muchos de los cuales están asociados con complicaciones neurológicas. En particular, las características de la encefalopatía pueden estar relacionadas con la encefalitis y los anticuerpos cerebrales autor-reactivos. [19] La neuropatía de fibras pequeñas y la neuropatía autonómica (POTS) están directamente relacionadas con la presencia de auto-anticuerpos. Los anticuerpos contra el receptor ACE2 y los receptores de membrana acoplados a G se encuentran comúnmente en pacientes con COVID prolongado. [20-22]
5. Un desenmascaramiento o activación del síndrome de activación de mastocitos (MCAS). Los mastocitos están presentes en el cerebro, especialmente en la eminencia media del hipotálamo, donde se ubican peri-vascularmente cerca de las terminaciones nerviosas positivas para la hormona liberadora de corticotropina. [23] Después de la estimulación, los mastocitos liberan mediadores pro-inflamatorios como histamina, triptasa, quimiocinas y citocinas, lo que puede provocar inflamación neurovascular. [23] La "niebla mental", el deterioro cognitivo y la fatiga general informados en el COVID prolongado pueden deberse a la inflamación neurovascular relacionada con los mastocitos.
6. Supresión inmunológica con reactivación de virus latentes y/o reactivación de infecciones bacterianas crónicas (es decir, enfermedad de Lyme, etc.).

Grupos de síntomas

Además, los signos y síntomas clínicos se pueden agrupar en los siguientes grupos. El motivo de esta agrupación es permitir la terapia dirigida a órganos específicos o la terapia individualizada:

1. **Respiratorias:** dificultad para respirar, congestión, tos persistente, etc.
2. **Neurológicos/psiquiátricos:** niebla mental, malestar general, cansancio, dolores de cabeza, migrañas, depresión, incapacidad para enfocarse o concentrarse, cognición alterada, insomnio, vértigo, ataques de pánico, tinnitus, anosmia, olores fantasma, etc.
3. **Musculoesquelético:** mialgias, fatiga, debilidad, dolores articulares, incapacidad para hacer ejercicio, malestar post-esfuerzo, incapacidad para realizar las actividades normales de la vida diaria
4. **Cardiovascular:** palpitaciones, arritmias, síndrome tipo Raynaud, hipotensión y taquicardia de esfuerzo
5. **Autonómico:** síndrome de taquicardia postural (POTs), sudoración anormal
6. **Alteraciones gastrointestinales:** anorexia, diarrea, distensión abdominal, vómitos, náuseas, etc.
7. **Dermatológico:** picor, erupciones cutáneas, dermatografía
8. **Membranas mucosas:** secreción nasal, estornudos, ardor y picazón en los ojos

Pruebas de detección iniciales para COVID Prolongado

Muchos pacientes se someten a una amplia gama de pruebas de diagnóstico que incluyen citocinas y quimiocinas, auto-anticuerpos y estudios toxicológicos. Estas pruebas son costosas, tienen muy poca relevancia clínica y solo complican el manejo de estos pacientes.

Se recomiendan las siguientes pruebas básicas:

- Conteo sanguíneo completo (CBC) con recuento de linfocitos y recuento de CD8+
- Química con pruebas de función hepática
- Proteína C-reactiva (CRP) (inflamación)
- Ferritina (activación de macrófagos)
- Dímero D
- Cortisol temprano en la mañana
- Pruebas de función tiroidea
- Hemoglobina glicada HbA1C: los pacientes con COVID prolongado tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes
- Autoanticuerpos: anticuerpo antifosfolípido y ANA
- En pacientes con características alérgicas o aquellos que experimentaron una reacción aguda a la vacuna, las siguientes pruebas pueden ser útiles: recuento de eosinófilos; Niveles de IgE, pruebas RAST y/o pruebas cutáneas. La triptasa sérica, la histamina sérica y/o la N-metilhistamina en orina de 24 h deben considerarse en MCAS. [24]
- Virus reactivados: Anticuerpos/PCR contra EBV Herpes I/II y CMV
- Nivel de vitamina D

Pruebas fenotípicas específicas

- Radiografía de tórax / CT de tórax con contraste
- Resonancia magnética cerebral
- ECO

Enfoque del tratamiento

Se remite a los proveedores de atención médica al protocolo [I-RECOVER: tratamiento post-vacuna](#) para obtener orientación específica sobre el tratamiento del COVID prolongado. Este documento describe las principales diferencias entre el manejo del COVID prolongado y la lesión por vacuna, es decir, la neumonía organizada en curso.

Aunque numerosos informes describen la epidemiología y las características clínicas del COVID prolongado, [1-11] los estudios que evalúan las opciones de tratamiento son notablemente escasos. [25] De hecho, la directriz NICE para el manejo de los efectos a largo plazo del COVID-19 no proporciona recomendaciones específicas de tratamiento farmacológico. [26] Los pacientes con COVID prolongado deben ser manejados por médicos que tengan experiencia en el tratamiento de este trastorno problemático.

El enfoque del tratamiento debe ser individualizado para la agrupación de signos y síntomas clínicos. Sin embargo, en general, es probable que los pacientes que no recibieron un tratamiento antiviral adecuado (p. ej., ivermectina, etc.) y una terapia adecuada antiinflamatoria/y de repolarización durante la fase sintomática aguda de COVID-19 son mucho más propensos a desarrollar COVID prolongado.

La principal diferencia entre los pacientes con COVID prolongado y los pacientes con síndrome post-vacuna es la neumonía organizada no resuelta con síntomas respiratorios persistentes. Por lo tanto, se sugieren imágenes de tórax en pacientes con síntomas respiratorios en curso (preferiblemente una tomografía computarizada de tórax).

Aquellos con inflamación pulmonar no resuelta (neumonía organizada con opacificación en vidrio esmerilado) deben ser tratados con un curso de corticosteroides. Se sugiere una dosis baja de prednisona/metilprednisona (10 mg/día) durante seis semanas. [27] Sin embargo, los síntomas de los pacientes y la PCR deben seguirse de cerca, ya que es posible que se requiera un aumento de la dosis en aquellos que responden de manera deficiente.

Un número desconocido de pacientes que se han recuperado de neumonía organizada por COVID-19 desarrollarán fibrosis pulmonar con limitación de actividad asociada. Las pruebas de función pulmonar demuestran un patrón de tipo restrictivo con volumen residual y capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO) disminuidos. [7] Estos pacientes deben ser derivados a un neumólogo con experiencia en fibrosis pulmonar. La terapia antifibrótica puede tener un papel en estos pacientes, [28-31] sin embargo, se requieren datos adicionales antes de que esta terapia pueda recomendarse de manera más general. El bloqueador del receptor de serotonina ciproheptadina puede reducir el riesgo de fibrosis pulmonar. [32]

Referencias

1. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
2. Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
3. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ* 2020.
4. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
5. Mandal S, Barnett J, Brill SE, Brown JS, Hare SS. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.
6. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens D, Hastie C. Characterising long-term covid-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.
7. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021.
8. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open* 2021; 4:e210830.
9. Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD, Bernabei R. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry* 2021.
10. Voruz P, Allali G, Benzakour L, Jacot I, Pierce J. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *medRxiv* 2021.
11. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
12. Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
13. Bek LM, Berentschot JC, Huijts S, Vlakte JH, Aerts JG. Symptoms persisting after hospitalization for COVID-19: 12 month interim results of the COFLOW study. *medRxiv* 2021.
14. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021.
15. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
16. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E, Ahuja S, Beasley MB, Albrecht R et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. *medRxiv* 2020.
17. Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J, seshan S, Crowson AN, Harp J. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 106:106-116.
18. Lu Y, Li X, Geng D, Mei N, Wu PY, Huang CC. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. *EClinicalMedicine* 2020.
19. Franke C, Ferse C, Kreye J, Rocco A, Hosp J. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021.
20. Arthur JM, Forrest JC, Boehme KW, Kennedy JL, Owens S, Liu J. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PloS ONE* 2021; 16:e0257016.
21. Cabral-Marques O, Halpert G, Schimke LF, Ostrinski Y, Vojdani A, Lattin MT. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associated with COVID-19 severity. *Nature Communications* 2022; 13:1220.

22. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, Furst J, Wallukat A. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-Covid-19 symptoms. *Journal of Translational Autoimmunity* 2021; 4:100100.
23. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K, Poliotis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-241.
24. Theoharides TC, Tsilioni I, Ren H. Recent advances in our understanding of mast cell activation- or should it be mast cell mediator disorders? *Expert Rev Clin Immunol* 2019; 15:639-656.
25. Zilberman-Itskovich S, Catalogna M, Sasson E, Hadanny A, Lang E, Finci S et al. Hyperbaric oxygen therapy improves neurocognitive functions and symptoms of post-COVID condition: randomized controlled trial. *Scientific Reports* 2022; 12:11252.
26. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188 [2020 [cited 2021 Apr. 26];
27. Dhooria S, Chaudhary S, Sehgal IS, Agarwal R, Arora S. High-dose versus low-dose prednisolone in symptomatic patients with post-COVID-19 diffuse parenchymal lung abnormalities: an open-label, randomised trial (COLDSTER). *Eur Respir J* 2021.
28. Seifirad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
29. Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB, Achlerkar A, Leuppi J. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
30. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S, Cocconcelli E, Biondini D, Casa GD. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
31. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-815.
32. Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES, Ermolaeva LA, Pershina OV, Krupin VA. Effect of antiserotonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-523.