

TBJ

The Breathe Journal

Revista de divulgación científica de Chiesi México

Función pulmonar en pacientes postcovid-19: seguimiento, retos y recomendaciones

Dr. Arturo Cortés Telles
y Dr. Luis Alberto Solís Díaz

Número: 5 / 2023

1

Seguimiento

2

Síntomas persistentes en
pacientes recuperados de
covid-19

3

Retos

4

Recomendaciones



Título: The Breathe Journal

Reserva de derechos al uso exclusivo: 04-2022-040614175400-102

Revista de divulgación científica de Chiesi México

Función pulmonar en pacientes postcovid-19: seguimiento, recomendaciones y retos

Autores: Dr. Arturo Cortés Telles. Especialista en Medicina Interna por la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, subespecialidad en Neumología y alta especialidad en Fisiología Respiratoria por la UNAM. *Clinical Applied Research Fellow* por el Queen's University, Kingston, Ontario. Maestro en Bioética por la Universidad Anáhuac-Mayab, Yucatán. Jefe de la Clínica de Enfermedades Respiratorias (HRAE, Yucatán) y miembro del Sistema Nacional de Investigadores (SNI) nivel I.

Dr. Luis Alberto Solís Díaz. Médico residente de cuarto año en la Especialidad de Medicina Interna. Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán.

Editor en jefe: Dra. Jacqueline Lorena Aguilar Zanela

Revisión médica: Dr. David José Dávila Ortiz de Montellano, SNI nivel I

Coordinación editorial: Lic. María Teresa Dávila

Diseño editorial: LDG. Stephanie Valeria Badillo Medina

2023® Lettr@ G Editorial SA de CV. Retorno 55 núm. 2, int. C. Colonia Avante, alcaldía Coyoacán. Ciudad de México, CP 04460.

Los contenidos y opiniones expresadas por los autores son personales y no necesariamente reflejan la postura de Lettr@ G ni la de los editores de la publicación. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido de la presente edición, incluyendo cualquier medio electrónico o magnético.

Índice

Seguimiento	4
Síntomas persistentes en pacientes recuperados de covid-19	7
Retos	14
Recomendaciones	18
Fuentes consultadas	19

Seguimiento

Desde la confirmación del primer caso de infección por el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2) en diciembre de 2019, la contabilización de casos subsecuentes se incrementó de forma exponencial en una escala sin precedentes en el ámbito mundial. Para finales de marzo de 2023, y con base en datos más certeros de la Johns Hopkins University (JHU), se reveló una cifra superior a los 676 millones de casos de personas infectadas globalmente.¹ En México, los datos no han sido totalmente precisos; sin embargo, y de acuerdo con registros de la JHU a los que se puede acceder sin restricción, se evidenció que a lo largo de la pandemia nuestro país experimentó una de las mayores tasas de fatalidad por caso documentado (*case fatality rate* [CFR]) en comparación con otros países de Latinoamérica y Europa.¹

El síndrome clínico condicionado por SARS-CoV-2 se presentaba inicialmente con una serie de síntomas, de los cuales los más recurrentes eran fiebre, tos, anosmia, ageusia, mialgias, cefalea y fatiga, aunque su comportamiento clínico fue modificándose a medida que evolucionaron las diferentes cepas del SARS-CoV-2 a lo largo de la pandemia; a este conjunto de síntomas se le denominó enfermedad por coronavirus o covid-19.²

Con el paso de los días fue ratificándose como una enfermedad única de espectro clínico muy amplio y heterogéneo, la mayoría (80-85% del total de enfermos) abarca casos leves que sólo ameritan tratamiento y monitoreo ambulatorio, pero hay casos en los que se evidencia una evolución tórpida con disnea rápidamente progresiva, relacionada con el desarrollo del síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA) que habitualmente se presenta alrededor de 10 a 12 días después del inicio de la infección y se agrupan como casos graves o críticos (10-15% de los afectados), que podrían incluso requerir asistencia en medio hospitalario para brindarles apoyo con oxígeno suplementario a altos flujos y/o soporte mecánico de la respiración mediante ventilación mecánica no invasiva (VMNI) o invasiva (VMI).³

En el camino, el personal médico y paramédico que participó sin cansancio en el combate frontal de la pandemia adquirió mayor conocimiento sobre la covid-19; desde entender el desarrollo de un escenario clínico, sin precedentes en otras pandemias por infecciones respiratorias, denominado “hipoxemia silente o feliz” (definido por niveles de oxigenación medidos por oximetría de pulso con registros que, en otras circunstancias, podrían comprometer gravemente la vida y, sin embargo, los pacientes asistían caminando a solicitar el servicio de atención médica en los servicios de Urgencias)⁴ hasta correlacionar los síntomas y signos clínicos de la enfermedad a través de los reportes histopatológicos que consistentemente identificaban el desarrollo de daño alveolar difuso derivado de un concepto trascendental que podría ser el eje de las secuelas en los sobrevivientes de la enfermedad; esto es, el compromiso vascular multiorgánico impulsado predominantemente por daño endotelial y microangiopatía trombótica como mecanismo fisiopatológico.^{5,6}

Ciertamente, luego del alud de casos atendidos durante la fase aguda de la infección por el virus SARS-CoV-2, se visualizaba un panorama sombrío en el que paulatinamente se acumulaban los sobrevivientes de la enfermedad que, con independencia de la gravedad inicial, manifestaban síntomas postagudos persistentes que derivaban del involucramiento multiorgánico de la fase aguda de la enfermedad e incurrían en el compromiso de múltiples esferas, entre ellas la psicológica y la física, y se traducía en daño orgánico específico que motivaba la solicitud de atención médica subsecuente. Esto marcó el inicio de una crisis global en materia de salud postpandémica, volviendo urgente la necesidad de atención de las secuelas postcovid-19.⁷

En este periodo, la primera luz al final del túnel fue el desarrollo sin precedentes de múltiples vacunas encaminadas a desacelerar la propagación de nuevos casos ocasionados por la aparición de cepas diferentes del

SARS-CoV-2. Desde el inicio de su aplicación, los informes preliminares, entre ellos el de Munro et al. y el de Lazarus et al.,^{8,9} mostraron que la inmunización disminuía notablemente el riesgo de desarrollar enfermedad grave o crítica; del mismo modo, disminuía el riesgo de secuelas postagudas por covid-19. Lo anterior, sumado a la evidencia de diferentes estrategias farmacológicas (antivirales, anticoagulantes, antiinflamatorios, terapias biológicas con anticuerpos monoclonales) que fue emergiendo mediante ensayos clínicos implementados en etapas tempranas de la enfermedad, impactaron de manera positiva en el pronóstico, disminuyendo el número potencial de casos graves y con secuelas postcovid-19.

Actualmente se reconocen múltiples síntomas persistentes que han sido agrupados con base en el o los órganos comprometidos para buscar la mejor estrategia de seguimiento; por desgracia, no existe un consenso que defina esta etapa de la enfermedad. A pesar de dicho límite, se han impulsado dos definiciones que pueden ser empleadas de forma individual o simultánea para definir la existencia de una enfermedad postaguda multiorgánica: 1) covid-19 prolongado (*long COVID-19*) y 2) secuelas postagudas por covid-19 (PASC, por su abreviatura en inglés) (**Figura 1**).¹⁰

De la misma manera, se han señalado diferentes periodos entre la fase aguda de la enfermedad y el tiempo con síntomas persistentes para definir la existencia de covid-19 prolongado o PASC. Objetivamente, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha propuesto definir al síndrome postcovid-19 como “el conjunto de síntomas y signos que involucran diferentes órganos y persisten por lo menos entre cuatro o más de 12 semanas después de haber cursado como caso probable o confirmado de covid-19 y que no pueden ser explicados por una causa alterna”.¹¹

Una situación en particular que ha llamado la atención de los investigadores es la diferencia en los desenlaces observados entre los distintos grupos étnicos.¹² De forma consistente, los escenarios clínicos de mayor gravedad, incluyendo el análisis

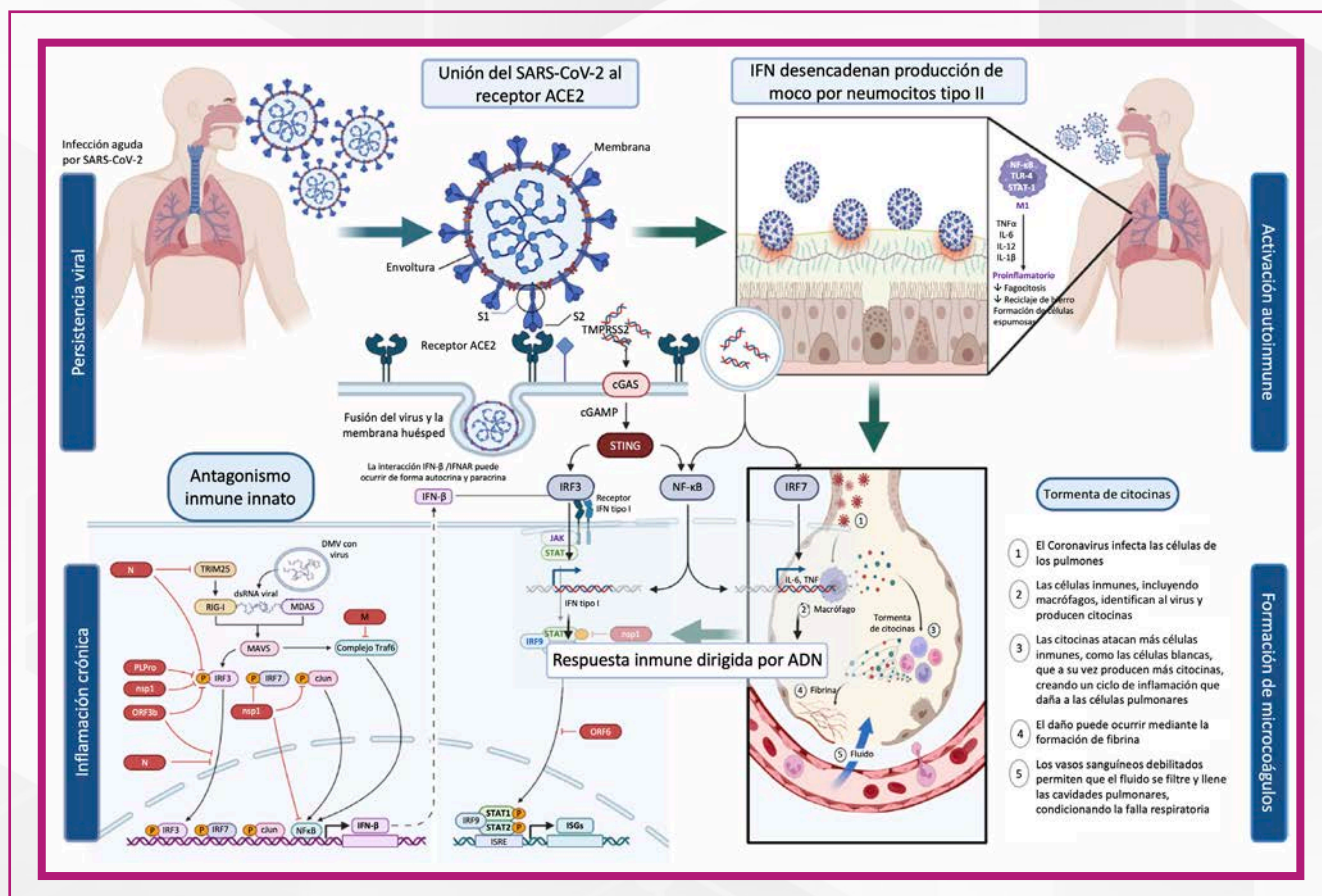


Figura 1. Representación de la entrada inicial de SARS-CoV-2 en la célula huésped al unirse al receptor ACE2 en el tracto respiratorio, causando la interrupción de la homeostasis al persistir en varios sistemas de órganos y conduciendo al eventual desarrollo de secuelas postagudas por covid-19.

Fuente: tomado y modificado de Sherif et al., 2023.¹⁰

de desenlaces entre los pacientes que requerían ingreso a hospitalización y/o elevada tasa de muerte, se relacionaban con mayor frecuencia con población de ascendencia afroamericana e hispana.¹² Del mismo modo, se han identificado otros factores sociales y demográficos que inciden en los desenlaces adversos, entre ellos pobreza, alto nivel de marginación, bajo nivel de educación y zonas de gran densidad poblacional con hacinamiento; por lo que resultaría imperativo para nuestro sistema de salud la búsqueda y tratamiento de las personas con antecedente de infección, que persistan con secuelas que puedan comprometer su funcionamiento orgánico.¹³

Hoy en día está claro que las secuelas son muy heterogéneas entre la población que se recupera de un episodio por covid-19 debido al vínculo con el daño orgánico a múltiples sistemas (neurológico, hepático, cardiovascular, pulmonar, musculoesquelético, enfermedad vascular) y el número de secuelas tiene una asociación positiva con la gravedad de la enfermedad aguda. Del mismo modo, se ha reportado que a mayor número de síntomas o secuelas persistentes mayor es el compromiso que presentan los pacientes para recuperar parcial o totalmente las capacidades laborales o sociales que desempeñaban antes de enfermar de covid-19.¹⁴

Así, luego del periodo más intenso de la pandemia, los procesos de atención se han enfocado en comprender los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a las secuelas postcovid-19. Para esto, se han desarrollado múltiples iniciativas para explorar el curso longitudinal de los síntomas persistentes, así como las alteraciones en el funcionamiento de los sistemas y órganos afectados, lo que ha facilitado el desarrollo de estrategias de intervención con un objetivo común: recuperar la función orgánica en la medida de lo posible y disminuir los síntomas persistentes.

Dado que el sistema respiratorio es el sitio primario de daño por SARS-CoV-2, los alcances del presente texto se enfocan en integrar las secuelas (clínicas y funcionales) que presenta este sistema en el periodo postcovid-19.

Síntomas persistentes en pacientes recuperados de covid-19

Se sabe que existen anomalías en la función pulmonar desde la etapa más temprana del periodo postcovid-19; es decir, al egreso hospitalario, cuando se destacó la existencia de alteraciones vinculadas con una menor capacidad de difusión pulmonar y anomalías en la mecánica respiratoria, definidas como restricción pulmonar, y que dichos hallazgos guardaban asociación con la gravedad inicial del padecimiento.¹⁵

Al identificar la existencia de alteraciones en la función pulmonar al egreso de la hospitalización por covid-19 y que estas guardaban una asociación lineal con la gravedad de la fase aguda, se vuelve imperativo ampliar los momentos en los que se realizan evaluaciones integrales debido a la robusta expresión de alteraciones funcionales que reflejan la existencia de síntomas persistentes y dejan en claro que los casos graves presentarán un mayor número de alteraciones en comparación con los casos leves.

Las consecuencias a mediano y largo plazo derivadas de una infección viral no son exclusivas de SARS-CoV-2. Se han descrito diferentes consecuencias atribuidas a otros escenarios de infecciones virales, incluyendo a los sobrevivientes de la infección por el virus del medio oriente (MERS, por sus siglas en inglés) y propiamente la variante previa del SARS. El escenario no conocido es si las secuelas postcovid-19 podrían o no seguir un camino similar a los virus antes señalados. Por ello, el esfuerzo científico sin precedentes ha logrado acumular información que permite comprender mejor los mecanismos fisiopatológicos aparentemente involucrados en los síntomas postcovid-19.¹⁶

Entre ellos, los informes más consistentes señalaron como actores centrales a las alteraciones de la respuesta inmune innata e inflamación sistémica, que fue definida como una tormenta de citocinas durante la fase aguda, y probablemente crónica, de la enfermedad grave, sobrecoagulación sistémica con hallazgos histopatológicos de endotelitis y microangiopatía trombótica en el parénquima asociado con daño a capilares pulmonares, formación de membranas hialinas y la presencia de cambios propios del SIRA con remodelación fibrótica. Estos mecanismos brindaron las explicaciones fisiopatológicas de un abanico de expresiones por imagenología del tórax, desde hallazgos frecuentes en etapas tempranas caracterizadas por opacidades en vidrio deslustrado (*ground glass opacities*) hasta reportes de imágenes con hallazgos que reflejaban mayor daño en la estructura pulmonar incluyendo propiamente el daño alveolar difuso, neumonía organizada, engrosamiento septal interlobular y engrosamiento pleural.^{6,17}

Al integrar la compleja red de biomarcadores séricos, los hallazgos por imagenología del tórax y la descripción histopatológica que traducen la fisiopatología de la enfermedad, era de esperarse que los reportes iniciales de los casos de pacientes recuperados de covid-19 describieran la presencia de múltiples síntomas persistentes (fatiga, disfunción olfatoria crónica, manifestaciones musculoesqueléticas, alteraciones del sueño y cognitivas) que impactaban física y psicológicamente su calidad de vida.¹⁸⁻²⁰

Ciertamente, entre los individuos sobrevivientes a la covid-19 algunos mecanismos fisiopatológicos se expresan en mayor magnitud sobre otros, contribuyendo a la expresión clínica del órgano afectado. Por tal motivo, era funda-

mental acumular información durante el seguimiento de los sobrevivientes a la fase aguda de la enfermedad que ilustrara en el campo clínico, el rango, la persistencia de los síntomas y las anomalías en la función pulmonar para con ello generar mejores intervenciones para atender a los pacientes afectados, encaminadas a reintegrarlos a sus actividades diarias.

De forma conservadora, se estima que existen unos 65 millones de sujetos alrededor del mundo que presentan síntomas de síndrome postcovid-19. Como en México los datos disponibles son imprecisos, para la práctica médica de primer contacto resulta crucial buscar intencionadamente los casos probables de síndrome postcovid-19 al enfrentarse a pacientes que consideren comprometida su calidad de vida después de la pandemia. Para esto, debe brindarse un panorama de seguimiento que, sumado a los esfuerzos enfocados en la búsqueda de información que integre evaluaciones que aclaren con certeza la profundidad del compromiso orgánico de cada paciente, ofrezca claves para sugerir opciones terapéuticas.²¹

Conocer los mecanismos posiblemente vinculados con la persistencia de síntomas y alteraciones en el funcionamiento respiratorio de los pacientes recuperados por covid-19 era la primera pieza del rompecabezas. Para ello, Sherif et al. realizaron una revisión estructurada que contrastó los síntomas relacionados con PASC y otros síndromes clínicos postinfecciosos cuyo agente etiológico era también de causa viral. Entre los objetivos de la revisión se encontraba alinear todos los posibles mecanismos potenciales que entrelazaran la infección aguda con las secuelas postcovid-19. Tras la búsqueda de información, las rutas compartidas incluyeron interacciones del huésped (microbioma), excesiva señalización a nivel molecular con reprogramación metabólica robusta, estímulos no controlados con sobreactivación de complemento, disbiosis, anomalías en la coagulación, disfunción del sistema nervioso autónomo, activación y ejecución de vías metabólicas que impulsan la autoinmunidad.¹⁰

En suma, perfilar mediante múltiples “biomas” a los pacientes postcovid-19 ha permitido identificar una asociación única, no obstante inusual, de las señales inmunológicas relacionadas con diferentes endotipos de PASC en los que se incluyen características propias a cada población incluida (**Figura 2**).²²

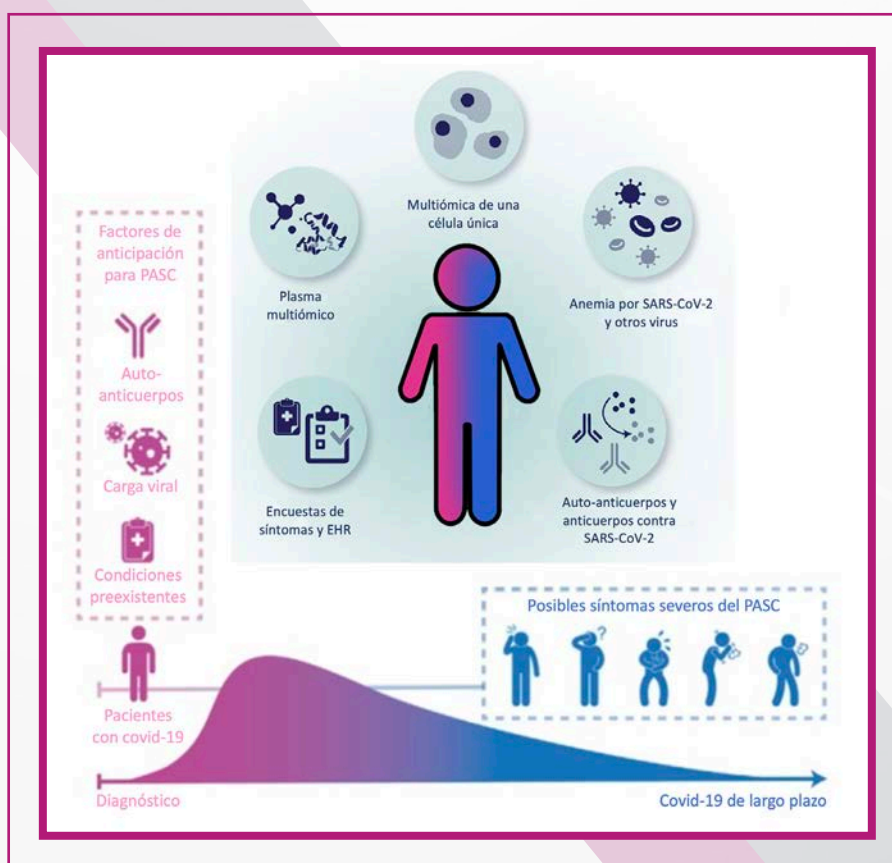


Figura 2. Correlación de los síntomas del paciente con la posibilidad de presentar PASC.

Fuente: tomado y modificado de Su, et al., 2022.²²

Los estudios epidemiológicos han coincidido en que existe la presencia de una mezcla única de síntomas, aunque sin un patrón claro de expresión, en los casos de pacientes recuperados de covid-19. Asimismo, las tasas de presentación han contrastado entre los sitios de recopilación de datos. Reportes del Reino Unido y Norteamérica han identificado que entre 20 y 35% de los casos de pacientes recuperados de covid-19 señalaban al menos un síntoma persistente en el periodo postinfeccioso.²³⁻²⁵ Más aún, entre 13 y 15% de los casos señalan la persistencia de síntomas más allá de tres a seis meses.²⁶

Inclusive, en el seguimiento a más largo plazo, entre seis y 12 meses, la proporción de pacientes que señalan una recuperación completa en el periodo postcovid-19 no ha sido del todo positiva. El grupo de colaboración británico PHOSP-COVID reporta que la proporción de pacientes completamente recuperados de síntomas se ha mantenido sin cambios a los seis meses (25.5%) y a un año de seguimiento (28.9%). Los diferentes factores que han sido vinculados con una menor probabilidad de recuperación incluyen: edad avanzada, sexo femenino, etnias minoritarias en los registros (es decir, no caucásicas), no vacunados, múltiples comorbilidades, obesidad y requerimiento de ventilación mecánica durante la fase aguda de la enfermedad.^{27,28}

Finalmente, el reporte holandés de Heesakkers et al., que incluyó 246 sujetos reclutados en 11 centros tomando casos que expresaron el escenario clínico con mayor gravedad (casos críticos, definidos como todo paciente que requirió atención en Unidad de Cuidados Intensivos) informó la persistencia de síntomas físicos en 74% de los casos. De ellos, los síntomas más frecuentes fueron fatiga (56%), debilidad musculoesquelética (25%), disnea (21%), ansiedad (18%) y alteraciones cognitivas (16%).²⁹

A pesar de los cambios favorables que denotan una recuperación en los primeros meses de seguimiento postcovid-19, en diversas series el síntoma respiratorio persistente ha sido la disnea. En algunos registros se ha descrito que llega a ser incapacitante para realizar actividades de la vida diaria y posiblemente contraste con los diferentes niveles de gravedad durante la fase aguda de la enfermedad y en el seguimiento a largo plazo. Por tal motivo ha sido un blanco frecuente para entender los mecanismos fisiopatológicos.^{30,31}

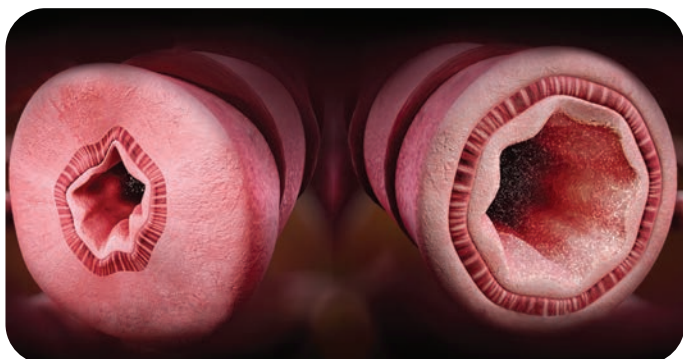
Para explorar el componente de la disnea en población mexicana, Cortes-Telles et al. evaluaron 187 casos recuperados de covid-19 que fueron evaluados con base en la persistencia de este síntoma.¹⁸ Funcionalmente, los casos con disnea presentaron una mayor restricción pulmonar mostrada en una menor capacidad vital, así como menor capacidad de difusión pulmonar y menor distancia recorrida en la caminata de seis minutos con más evidencia de desaturación al ejercicio. Los datos indican la posible existencia de un mecanismo fisiológico responsable de la persistencia de disnea en los casos de pacientes recuperados de la enfermedad.

Para fortalecer esta hipótesis, en un estudio subsecuente reportado por Wong et al. se evaluaron 225 pacientes mexicanos recuperados de covid-19.³² En particular, los pacientes que durante la fase aguda fueron clasificados como covid-19 moderado o grave, cubrieron una menor distancia en la caminata de seis minutos. Este hallazgo tuvo una relación independiente con la intensidad de la disnea registrada durante la prueba física, asimismo, se registró un mayor compromiso en el valor de oxigenación registrado con oximetría de pulso; sugiriendo que tanto la persistencia de disnea como la evidencia de hipoxemia con esfuerzo físico pueden tener distintos mecanismos fisiopatológicos; sin embargo, ambos se ven reflejados en una menor capacidad funcional. De los casos con hipoxemia al esfuerzo, 45% no logró cubrir la distancia acorde con sus valores previamente estimados y el 100% presentaba una capacidad de difusión pulmonar por debajo del límite inferior a las esperadas dentro de la normalidad de acuerdo con las características físicas y demográficas de estos pacientes. Por tanto, el origen de los síntomas puede estar vinculado con las alteraciones endoteliales que comprometen el flujo sanguíneo en los capilares pulmonares.

La trascendencia de incorporar en las evaluaciones de seguimiento las pruebas de función pulmonar y evitar únicamente el seguimiento por estudios radiológicos surge a partir del estudio de van den Borst et al., que analiza la correlación con los hallazgos por imagen de tórax en 124 pacientes recuperados de covid-19 con diferentes niveles de gravedad. En general, durante el seguimiento a tres meses se observó una disminución en las alteraciones apreciadas en la imagen, las cuales contrastaron con el estudio inicial y correlacionaron con anomalías en la difusión pulmonar; sin embargo, los hallazgos por imagen únicamente representaban 40% de los cambios observados en la prueba de difusión de monóxido de carbono (DLCO).³³ Este dato sugiere la existencia de procesos fisiopatológicos más allá de los que pueden identificarse por imagen; dicho de otra forma, en el seguimiento de los casos los hallazgos en imagen pueden no correlacionar con el compromiso en el funcionamiento pulmonar medido con DLCO y que pueden impactar directamente en la persistencia de síntomas. De ahí la importancia de integrar las evaluaciones subsecuentes de los casos recuperados de covid-19.

Régimen triple fijo extrafino en un solo dispositivo^{1*}

- Partícula extrafina <2 micras capaz de tratar todo el árbol bronquial



*Trimbow está indicado como un tratamiento de mantenimiento en pacientes adultos con EPOC severa que no están tratados adecuadamente con la combinación de un corticoesteroide inhalado y un beta2-agonista de acción prolongada y un antagonista muscarínico de acción prolongada.⁷

Referencias:

1. Singh et al. Expert Opinion on Pharmacotherapy 2018; 19 (11): 1279-1287.
2. Singh et al. Lancet 2016;388:963-973.
3. Vestbo et al. Lancet 2017; 389 (10082): 1919-1929.
4. Papi et al. Lancet 2018; 391: 1076-84.
5. Singh D_ Triple therapy in COPD_2017.
6. Singh et al. - Eur Respir J 2019; 53: 1900235.
7. IPP Trimbow 100/6/12.5µg aerosol para inhalación.

Trimbow®

Reg. No. 035M2018 SSA IV
CCB SSA: 6223



Eficacia en la prevención de exacerbaciones moderadas a severas y mejoría en la calidad de vida.^{2,3,4}



Puede usarse con espaciador⁷

2x2

INHALACIONES
AL DÍA

Administración de dos veces al día (2x2) en un dispositivo pMDI para aliviar los síntomas diurnos y nocturnos.¹



Formulación extrafina en sus 3 componentes.⁵



Para mayor información escanee este código QR o ingrese a www.chiesimexico.com



Aviso No. 203300202C6406

Evidencia científica de Trimbow® en paciente con EPOC⁶

TRILOGY²
753 pacientes

VS
ICS/LABA

-23%
p=0,042

Velocidad de reducción
en las exacerbaciones

TRINITY³
1.324 pacientes

VS
LAMA

-22%
p=0,023

TRIBUTE⁴
969 pacientes

VS
LABA/LAMA

-23%
p=0,020

*Con una exacerbación severa en el año (análisis de subgrupo).

Por otro lado, en el escenario de los casos leves, recordando que podrían representar hasta ocho de cada diez casos de pacientes con covid-19, con frecuencia se han subestimado las posibles secuelas en el periodo postagudo. Sneller et al. describieron la primera cohorte de población no latinoamericana de pacientes recuperados de covid-19 que fueron evaluados a las seis semanas del periodo postinfeccioso, cuando la mayor proporción de casos incluidos expresaron una forma leve de la enfermedad. En este estudio, que incluyó 189 casos, los síntomas más frecuentes fueron: fatiga (26%), disnea (19%), anosmia/parosmia (14%), alteraciones en la concentración (12%) y cefalea (12%).³⁴

En población latinoamericana, Cortes-Telles et al. evaluaron a 146 pacientes recuperados de covid-19 leve. En el seguimiento a 34 ± 4 días, los síntomas más frecuentes fueron: fatiga (73%), tos (43%), disnea (42%), congestión nasal/rinorrea (36%).³⁵ De manera interesante, en estos casos con compromiso leve, uno de cada tres presentaba anomalías en la función pulmonar, particularmente disminución en la capacidad de difusión pulmonar, principalmente pacientes de sexo femenino.

Al contrastar los estudios de Sneller et al. y de Cortes-Telles et al., es posible identificar la existencia de un rango importante entre la frecuencia de síntomas persistentes donde uno de los determinantes centrales es la diferencia étnica. Este hallazgo se suma a las diferencias entre los desenlaces graves de la enfermedad aguda que incluían hospitalización y/o muerte. Por lo tanto, no resulta inesperado que se continúen los procesos de atención de los casos recuperados por covid-19, independiente de la gravedad inicial, que permitan consolidar la información obtenida en el periodo temprano de la pandemia.

El primer blanco de seguimiento han sido los pacientes recuperados de covid-19 grave, dado que se ha informado que la frecuencia de presentación de síntomas es mucho más elevada y con mayores repercusiones físicas, psicológicas, desempeño cotidiano y calidad de vida. Así, diferentes registros contrastando entre diferentes poblaciones han mostrado una similitud en síntomas persistentes. El estudio de Carfi et al., que incluyó población italiana, reportó la persistencia de síntomas en 87% de los casos en un seguimiento a 60 días del inicio de los síntomas.¹⁸

Por su parte, Carvalho-Schneider C et al. reportaron resultados similares en la frecuencia de síntomas persistentes en población francesa (67% de los casos) y, más aún, destacaron que hasta uno de cada tres pacientes señaló sentirse clínicamente peor que al inicio de la etapa aguda por covid-19.³⁶ Los reportes subsecuentes de grupos de estudios con seguimiento longitudinal en el Reino Unido y España señalan consistentemente síntomas comunes: fatiga, disnea, ansiedad, temor, miedo (agrupados como parte del síndrome de estrés postraumático), depresión, alteraciones en el sueño y presencia de alteraciones cognitivas constantes hasta en 30% de la población recuperada.^{37,38}

En general, una de las piezas relacionadas con anomalías en la función pulmonar en el seguimiento a corto plazo de los sobrevivientes de covid-19 grave, ha sido reportada recientemente por Mancilla-Ceballos et al.³⁹ Los casos que mostraban menor capacidad vital forzada (FVC) y anomalías en la DLCO fueron aquellos que experimentaron anomalías en diferentes biomarcadores de inflamación sistémica y alteraciones en biomarcadores de daño a órgano, particularmente en el funcionamiento miocárdico. Estos biomarcadores están involucrados en la extensa respuesta inflamatoria sistémica de la fase aguda de la enfermedad. Si bien en los modelos de regresión lineal estos hallazgos sólo fueron responsables del 11% de dichas anomalías, se establece a la inflamación como un factor importante dentro de los mecanismos fisiopatológicos que subyacen en las secuelas sintomáticas, particularmente en el funcionamiento del sistema respiratorio, lo que implica la necesidad de acciones para pacientes recuperados de la covid-19.

Probablemente, una de las primeras intervenciones farmacológicas exitosas en el seguimiento de casos graves durante la fase aguda es la reportada por Myall et al., quienes destacan que, posterior a cuatro semanas de haber egresado del hospital, 39% de los casos continuaba sintomático; particularmente 35 de 837 pacientes presentaban datos por imagen de neumonía organizada y recibieron tratamiento con corticosteroides sistémicos en dosis decrecientes durante seis semanas, presentando una recuperación clínica y radiológica, evidenciada por la mejoría en la función pulmonar con incrementos en la DLCO y en la FVC de 22.3 y 9.6%, respectivamente.⁴⁰

El acúmulo de evidencia demostró la necesidad de brindar un seguimiento longitudinal a los casos que a corto plazo mostraban tanto síntomas persistentes como anomalías en la función pulmonar. Vigeland et al. analizaron la información de seis centros hospitalarios en Noruega. En el seguimiento a tres meses de haber egresado por covid-19 grave, alrededor de 10% de los pacientes presentaba una FVC por debajo del límite inferior de la normalidad; sin embargo, 24% de los casos mostraban una disminución más importante en el valor de DLCO⁴¹ con un posterior desenlace hacia la recuperación funcional en la mejoría de los pacientes con covid-19. No obstante, se requiere conocer la trayectoria de la enfermedad a mediano y largo plazo.

A los seis meses de la fase aguda de la enfermedad, Huang et al.⁴² reportaron que 68% de los pacientes expresan al menos un síntoma en el seguimiento, replicando los hallazgos de Cortes-Telles et al. Con respecto a la función pulmonar, continúa observándose una asociación lineal entre la gravedad inicial de la enfermedad y las anormalidades en su función. Los casos que requirieron alto flujo de oxígeno, así como ventilación mecánica, mostraron una mayor proporción de alteraciones en la función pulmonar, entre ellos, 11% de los casos presentó una FVC menor a 80% y 56% una DLCO menor a 80% de los valores predichos. Otros factores involucrados con menor función pulmonar confirmaron los factores de riesgo anteriormente reportados, como mayor edad y sexo femenino.^{42,43}

A pesar de la elevada frecuencia de síntomas persistentes y alteraciones en la DLCO, existe información que señala una recuperación paulatina en el seguimiento de los sobrevivientes. Hellemons et al. contrastan una mejoría en el valor de DLCO por debajo del límite inferior de la normalidad del 63% en las primeras seis semanas del seguimiento hasta 46% durante la visita a seis meses de seguimiento.⁴⁴

Con base en lo señalado, Wu et al. han dado continuidad al seguimiento de la función pulmonar a seis, nueve y 12 meses en población asiática recuperada de covid-19. Los autores reportaron que 11% de los casos persisten con FVC menor a 80% y 33% con DLCO menor a 80% a 12 meses de seguimiento, hallazgos que guardan una fuerte asociación con la persistencia de síntomas.⁴⁵ De manera general, entre 39 y 61% de los pacientes persisten con al menos un síntoma,⁴⁵⁻⁴⁹ siendo la disnea el síntoma más frecuente, con 9.8 a 55% de los casos.^{19,45,48,50-53}

Si se considera la función pulmonar, entre 7 y 58% de los casos persisten con DLCO menor a 80%^{45-47,50,53-55} y en menor magnitud se observan patrones funcionales de restricción pulmonar, contabilizando únicamente de 1.7 a 11% de los casos (FVC menor a 80%).^{45,47,48,50,53,55,56} Por último, el rendimiento físico medido con la distancia recorrida en la caminata de seis minutos, entre 12 y 20% persisten con distancias menores a lo esperado acorde con la ecuación de referencia.^{45,48,50,56} La persistencia de estas anormalidades, así como su grado de recuperación, varían en gran medida en función de la población estudiada y de la gravedad de la enfermedad aguda.

Particularmente en población latinoamericana, la información es escasa, aunque en México Cortes-Telles et al. reportan que, en el seguimiento a un año de haber egresado por covid-19 grave, 48% de los casos persisten con FVC menor del 80% y 25% de los casos con DLCO menor del 60% del valor predicho. Clínicamente, se ha reportado a 12 meses de seguimiento que 33% de la población persiste con síntomas, de ellos, 54% de los sujetos manifiestan disnea.⁵⁷

La trascendencia de conocer a detalle el nivel de recuperación clínica y funcional, se traslada a escenarios de supervivencia a largo plazo. Se ha informado que los pacientes que sobreviven a la etapa aguda de covid-19 se encuentran en mayor riesgo de fallecer en los siguientes 12 meses,⁵⁸ por lo que es importante darle seguimiento a esta población, idealmente en clínicas que se dedican a atender este tipo de pacientes.⁵⁹

Retos

Luego de sobrevivir la hecatombe por la pandemia de covid-19, es momento de promover el cuidado y seguimiento de los pacientes recuperados de esta enfermedad; particularmente los sujetos que expresen síntomas persistentes que comprometan su funcionamiento o desempeño en la vida cotidiana.

Lo primero a considerar es la magnitud del problema. Desde que inició la pandemia se han registrado, de acuerdo con la OMS, 768'560,272 casos en el mundo, con 6'952,522 defunciones,¹¹ por lo que existe un inmenso número de pacientes recuperados de la fase aguda de la enfermedad que potencialmente requerirán seguimiento a largo plazo.

Por otra parte, es difícil establecer la prevalencia real del síndrome postcovid-19, esto debido a diversos motivos, entre ellos la existencia de diferentes definiciones de este síndrome en la literatura médica disponible, lo que dificulta su reconocimiento en el ámbito clínico.⁶⁰ También puede deberse a que una parte importante del personal médico no está familiarizado con las secuelas que pueden presentarse, por lo que probablemente no reconozca los síntomas reportados por los pacientes como secuelas de covid-19 que requieren de un seguimiento y tratamiento específicos, principalmente entre los pacientes jóvenes.⁶¹ Asimismo, las manifestaciones clínicas e imagenológicas características de la enfermedad aguda han cambiado a lo largo de la pandemia (**Figura 3**),⁶² lo que dificulta su reconocimiento y, en consecuencia, ha disminuido la realización de las correspondientes pruebas diagnósticas confirmatorias de casos nuevos con enfermedad aguda, lo que ocasionará falta de seguimiento y tratamiento óptimos durante el periodo postinfeccioso.⁶¹ También debe considerarse que, para la detección de secuelas pulmonares, es necesario realizar pruebas de función pulmonar y estudios de imagen los cuales requieren de la sospecha del médico de primer contacto y no son de fácil acceso para gran parte de la población (**Figura 4**).⁶³

Del mismo modo, la información disponible que describe las secuelas postcovid-19 es de las primeras variantes, por lo que se encuentra pendiente integrar el impacto que tienen las variantes más recientes.⁶⁴ Asimismo, se ha observado una diferencia importante en la prevalencia de secuelas en distintos países, por lo que a falta de estudios poblacionales en nuestro país, se desconoce la magnitud del número de pacientes que presentarán secuelas, lo cual hace más difícil planear y destinar recursos humanos y materiales para su atención.

La persistencia de síntomas y alteraciones en el funcionamiento respiratorio impone retos y dificultades en la sociedad, debido a la existencia de pacientes que requerirán diversos cuidados especiales por periodos prolongados. Se ha observado que un número importante de pacientes se mantienen con requerimiento de oxígeno suplementario en domicilio, lo cual impone una significativa carga económica y social.⁶⁵

Muchos pacientes con síntomas y alteraciones pulmonares persistentes se encuentran en edad laboral, y pueden tardar hasta dos años en reintegrarse a sus actividades laborales por falta de recuperación funcional, siendo la presencia de disnea el factor más relevante que limita el regreso temprano a las actividades cotidianas, teniendo una carga económica importante.⁶⁶ En México, gran parte de la fuerza laboral incluye sujetos jóvenes, sobre quienes se ha informado que 43% podría limitar su desempeño físico y laboral, si bien se ha centrado la premisa de que a mayor edad mayor carga de secuelas, se sabe que no es un problema exclusivo, lo que significa que existe una población que podría requerir seguimiento e intervenciones especiales durante un largo periodo de su vida, y que, posiblemente, no podrá

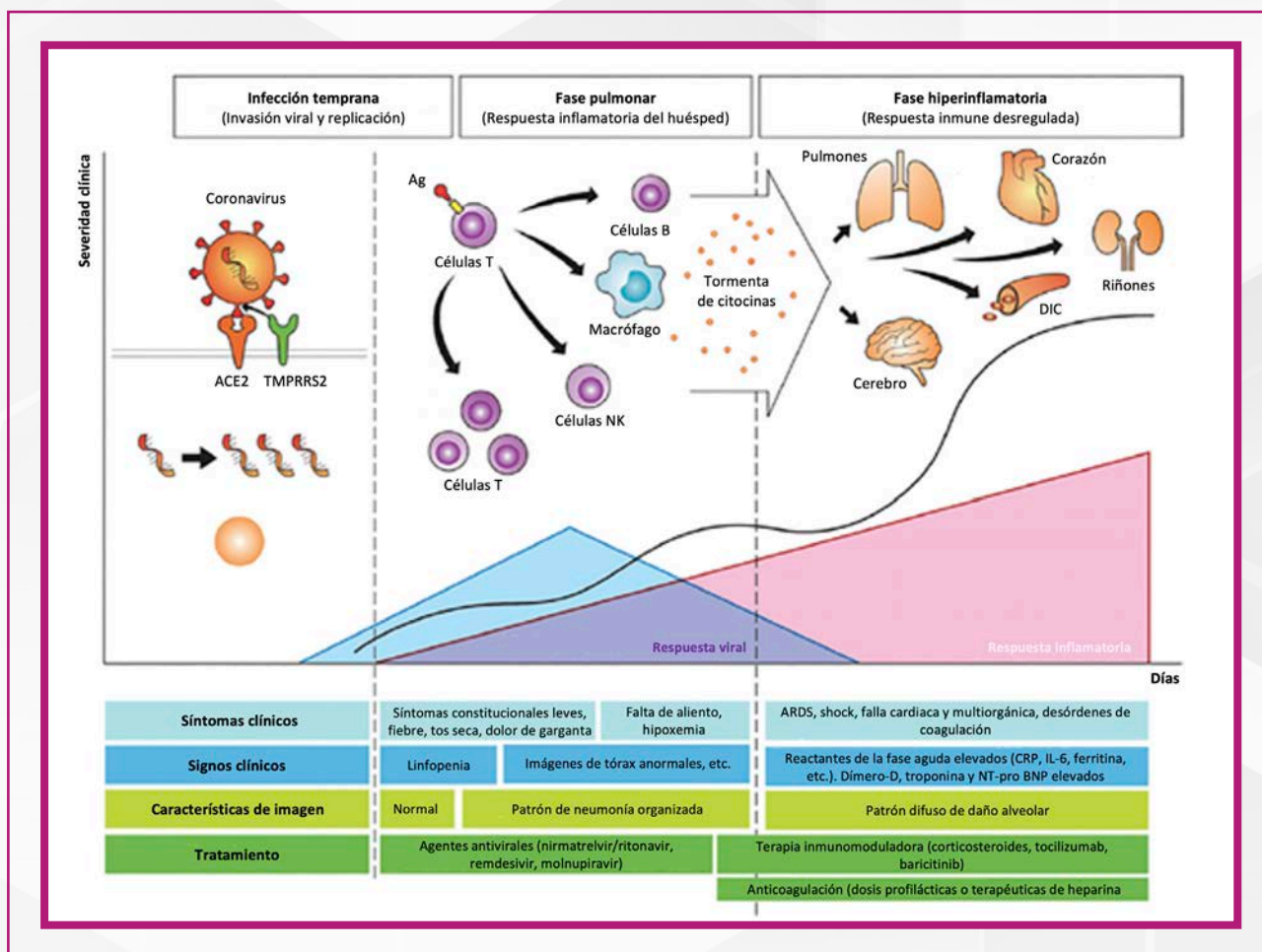


Figura 3. El diagrama muestra cómo la evolución patogénica de la neumonía por covid-19 se correlaciona con el manejo y las características clínicas y de imagen. La fase temprana de la infección ocurre al momento de la inoculación. Durante esta etapa, el SARS-CoV-2 se une a su objetivo mediante el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) y se multiplica en las células huésped. En la segunda fase, la pulmonar, se produce multiplicación viral e inflamación localizada en los pulmones, desarrollándose neumonía viral. En una minoría de pacientes con covid-19, la enfermedad puede progresar a la fase más severa, la de hiperinflamación, en donde ocurre una respuesta sistémica inflamatoria descontrolada, resultado de una tormenta de citocinas. El triángulo rosa indica la respuesta inflamatoria, el triángulo azul señala la respuesta viral, y la línea negra muestra la severidad clínica. Ag: antígeno; ARDS: síndrome de dificultad respiratoria aguda; CRP: proteína C reactiva; DIC: coagulación intravascular diseminada; IL-6: interleucina 6, NT-proBNP: pro-hormona N-terminal del péptido natriurético cerebral.

Fuente: tomado y modificado de Jeong 2023.⁶²

desempeñarse al máximo de sus capacidades.⁶⁷ Igualmente, se debe considerar la necesidad de establecer estrategias para regresar al trabajo que contemplen a los pacientes en recuperación de covid-19, en particular aquellos con síntomas persistentes y anomalías en la función pulmonar, las cuales garantizan que pueda llevarse a cabo un seguimiento y recuperación adecuados que permitan una óptima reincorporación al mundo laboral.⁶⁸

Otro reto que debe abordarse es definir el lugar y la manera en la que los pacientes que sobreviven a la covid-19 deberán realizar su seguimiento. Muchos pacientes acuden a unidades de primer nivel, lo que además de imponer una carga importante a un sector ya sobrecargado, implica otras dificultades que hay que considerar.⁶¹ Si bien las principales complicaciones estudiadas y reportadas en la literatura son pulmonares, también se han descrito complicaciones en múltiples niveles y sistemas, como cardiovasculares, neurológicas, psiquiátricas, oculares, renales, endócrinas, hematológicas, dermatológicas, gastrointestinales y musculoesqueléticas.⁶⁵ Esto obliga a considerar integralmente las diversas manifestaciones

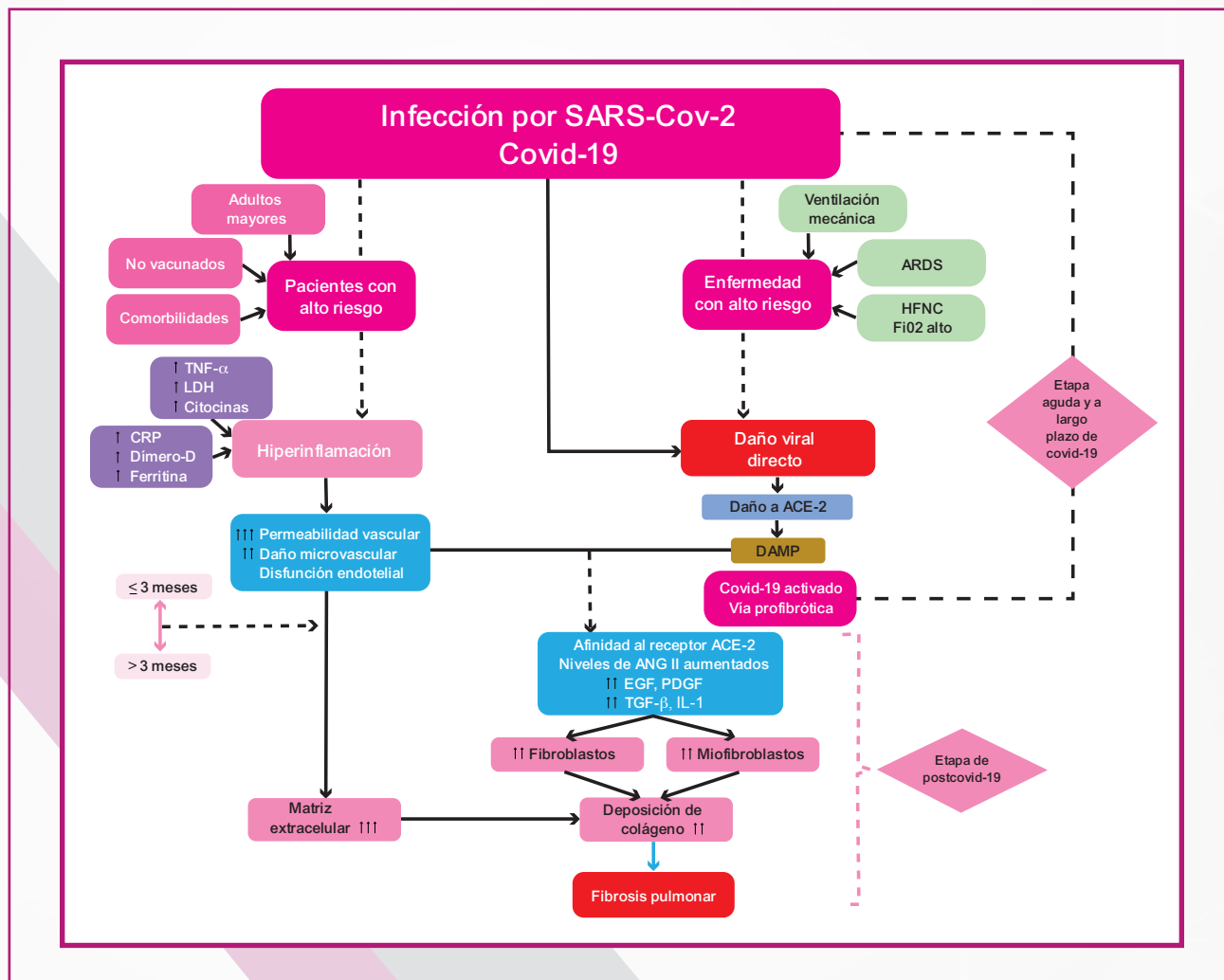


Figura 4. Proceso de fibrosis pulmonar postcovid-19 y factores de riesgo. ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; DAMP: patrones moleculares asociados al daño; ANG II: angiotensina II; EGF: factor de crecimiento epidérmico; PDGF: factor de crecimiento derivado de plaquetas; TGF-β: factor de crecimiento tumoral β.
Fuente: tomado y modificado de Duong-Quy, 2023.⁶³

clínicas que pueden presentarse, volviendo indispensable el manejo multidisciplinario, pero incrementando al mismo tiempo los recursos necesarios para el seguimiento y tratamiento de los pacientes debido a la complejidad de situaciones que pueden suscitarse, las cuales deben ser tratadas de forma individualizada, con el objetivo de brindar una atención médica de la más alta calidad posible.^{60,69}

Lo anterior pone de manifiesto la necesidad de lograr la coordinación y trabajo conjunto entre los diferentes niveles de atención, lo cual implica la elaboración de protocolos de acción bien establecidos. Para dar seguimiento a estos pacientes se requiere una infraestructura adecuada, que tenga la capacidad de detectar oportunamente a los pacientes con mayor riesgo de presentar complicaciones severas y potencialmente letales, evitando estudios excesivos a pacientes con menor riesgo.⁷⁰

En el contexto de los países con economías emergentes como México, suele priorizarse la detección de nuevos casos agudos, limitar su contagio y establecer su tratamiento durante la fase aguda, quedando en segundo plano el estudio del periodo postinfeccioso, desde los mecanismos fisiopatológicos de síntomas persistentes hasta la implementación de métodos de detección y tratamiento, así como la disponibilidad de personal calificado para

realizar un adecuado seguimiento.⁷¹ Además de las dificultades relacionadas con el correcto uso de recursos y la adecuada organización entre los distintos niveles de atención, debe considerarse que no existe evidencia sólida de intervenciones farmacológicas efectivas en el periodo postinfeccioso; hasta el momento, la rehabilitación física y pulmonar ha sido la intervención que más utilidad ha demostrado,^{60,69} por lo que el camino es largo por recorrer para poder establecer tratamientos más dirigidos y eficaces.

No hay que olvidar algunas poblaciones vulnerables. Entre ellos, pacientes con menores recursos económicos, alta marginación, ancianos y pertenecientes a grupos étnicos minoritarios, donde el pronóstico de la covid-19 es desfavorable, por lo que es esperado que también puedan presentar mayores secuelas postagudas, con las limitantes señaladas. Estos pacientes suelen presentar mayor dificultad para asistir a programas de seguimiento y rehabilitación a largo plazo, por lo que serán necesarios esfuerzos conjuntos con organizaciones sin fines de lucro que brinden el apoyo necesario para asegurar su adecuado seguimiento.⁷⁰

Entre los retos en investigación, urge alinear las directrices que definan con mayor exactitud el síndrome postcovid-19, asimismo, integrar en modelos de seguimiento la información sobre morbilidades previas a padecer la enfermedad para conocer mejor el impacto específico que tuvo la enfermedad aguda en las alteraciones funcionales observadas, dado que con frecuencia el antecedente de diabetes, hipertensión y obesidad se vinculaban con mayor gravedad de la enfermedad y, en paralelo, incluir instrumentos que midan sistemáticamente el impacto de la persistencia de síntomas.⁷¹

Una de las prioridades establecidas en investigación es la identificación de biomarcadores que puedan predecir el riesgo de desarrollar síndrome postcovid-19, ya que esto facilitaría el seguimiento de los pacientes al permitir priorizar a quienes tengan mayor riesgo de manera más objetiva, con la optimización de uso de recursos que esto conlleva; sin embargo, este tipo de investigación suele ser tardada debido a la necesidad de mantener bajo observación a los pacientes durante largos periodos.⁶⁹ Se deben realizar esfuerzos constantes para identificar los tratamientos específicos que puedan retrasar o revertir las secuelas producidas, para lo cual es necesario aumentar el conocimiento de los distintos mecanismos fisiopatológicos subyacentes al desarrollo de secuelas a diferentes niveles.

Recomendaciones

Mediante la integración de la información sobre los mecanismos fisiopatológicos involucrados en las secuelas posteriores a la enfermedad aguda, se conforman las bases para impulsar la infraestructura de centros de atención multidisciplinaria ambulatorios equipados con el personal necesario para profundizar en la atención médica desde etapas tempranas. En tanto, debe conjuntarse la mayor evidencia de alta calidad disponible sobre casos que expresen síntomas persistentes.

En tanto, al conjuntar la mejor evidencia disponible de la mayor cantidad de casos que expresan síntomas persistentes, se evidencia la necesidad de que los pacientes deben recibir una atención personalizada con evaluaciones multidimensionales que incluyan la evaluación de la función pulmonar en la que se integren pruebas que midan mecánica respiratoria, intercambio de gases y desempeño físico para precisar los factores que puedan modificarse hacia la recuperación. Por lo tanto, sigue siendo urgente la necesidad de reconocer los puntos débiles en el seguimiento de los sobrevivientes a la fase aguda de la enfermedad e integrarlos en protocolos de investigación que involucren hipótesis responsables de la expresión clínica integrada en el proceso de PASC.

Si se traslada la estimación de casos de sobrevivientes de covid-19 a nuestra sociedad, nos daremos cuenta de la dimensión del problema de salud a la que nos enfrentarnos en México.

Fuentes consultadas

1. Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU). Tomado de <<https://coronavirus.jhu.edu/map.html>>, consultado el 1 de agosto de 2023.
2. Gattinoni L, Gattarello S, Steinberg I et al. COVID-19 pneumonia: pathophysiology and management. *Eur Respir Rev.* 2021;30(162):210138.
3. Zhou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054-1062.
4. Busana M, Gasperetti A, Giosa L et al. Prevalence and outcome of silent hipoxemia in COVID-19. *Minerva Anestesiol.* 2021;87(3):325-333.
5. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology.* 2020;77(2):198-209.
6. Sadegh Beigee F, Pourabdollah Toutkaboni M, Khalili N et al. Diffuse alveolar damage and thrombotic microangiopathy are the main histopathological findings in lung tissue biopsy samples of COVID-19 patients. *Pathol Res Pract.* 2020;216(10):153228. 32979740
7. Brugliera L, Spina A, Castellazzi P et al. Nutritional management of COVID-19 patients in a rehabilitation unit. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(6):860-863.
8. Munro APS, Janani L, Cornelius V et al. Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2021;398(10318):2258-2276.
9. Lazarus R, Baos S, Cappel-Porter H et al. Safety and immunogenicity of concomitant administration of COVID-19 vaccines (ChAdOx1 or BNT162b2) with seasonal influenza vaccines in adults in the UK (ComFluCOV): a multicentre, randomised, controlled, phase 4 trial. *Lancet.* 2021;398(10318):2277-2287.
10. Sherif ZA, Gomez CR, Connors TJ et al. Pathogenic mechanisms of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife.* 2023;12:e86002.
11. World Health Organization (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Tomado de <www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1>, consultado el 2 de agosto de 2023.
12. Ogedegbe G, Ravenell J, Adhikari S et al. Assessment of racial/ethnic disparities in hospitalization and mortality in patients with COVID-19 in New York City. *JAMA Netw Open.* 2020;3(12):e2026881.
13. Arceo-Gomez EO, Campos-Vazquez RM, Esquivel G et al. The income gradient in COVID-19 mortality and hospitalization: an observational study with social security administrative records in Mexico. *Lancet Reg Health Am.* 2022;6:100115.
14. Moraes Jardim de Azevedo H, Winni Fernandes Dos Santos N, Lima Lafetá M et al. Persistence of symptoms and return to work after hospitalization for COVID-19. *J Bras Pneumol.* 2022; 48(6):e20220194.
15. Mo X, Jian W, Su Z et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J.* 2020;55(6):2001217. 32381497
16. McElvaney OJ, LcEvoy NL, McElvaney O et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;202(6):812-821.
17. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(10):1135-1140.
18. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-605.

19. Cortés-Telles A, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E et al. Pulmonary function and functional capacity in COVID-19 survivors with persistent dyspnoea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2021;288:103644.
20. Hwan Hwang S, Won Kim S, Abdullah Basurrah M, Hyun Kim D. The efficacy of olfactory training as a treatment for olfactory disorders caused by Coronavirus Disease-2019: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2023;37(4):495-501.
21. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693.
22. Su Y, Yuan D, Chen DG et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell*. 2022;185(5):881-895.e20.
23. Groff D, Sun A, Ssentongo AE et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2128568.
24. Chopra W, Flanders SA, O'Malley MO et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med*. 2021;174(4):576-578.
25. Kompaniyets L, Bull-Otterson L, Boehmer TK et al. Post-COVID-19 symptoms and conditions among children and adolescents – United States, March 1, 2020–January 31–2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(31):993-999.
26. Ballering AV, van Zon SKR, Olde Hartman TC et al. *Lancet*. 2022;400(10350):452-461.
27. Evans RA, Leavy OC, Richardson M et al. Clinical characteristics with inflammation profiling of long COVID and association with 1-year recovery following hospitalisation in the UK: a prospective observational study. *Lancet Respir Med*. 2022;10(8):761-775.
28. Robertson MM, Qasmieh SA, Kulkarni SG et al. The epidemiology of long coronavirus disease in US adults. *Clin Infect Dis*. 2023;76(9):1636-1645.
29. Heesakkers H, van der Hoeven JG, Corstern S et al. Clinical outcomes among patients with 1-year survival following intensive care unit treatment for COVID-19. *JAMA*. 2022;327(6):559-565.
30. Dennis A, Cuthbertson DJ, Wootton D et al. Multi-organ impairment and long COVID: a 1-year prospective, longitudinal cohort study. *J R Soc Med*. 2023;116(3):97-112.
31. Hentsch L, Cocetta S, Allali G et al. Breathlessness and COVID-19: a call for research. *Respiration*. 2021;100(10):1016-1026.
32. Wong AW, López-Romero S, Figueroa-Hurtado E et al. Predictors of reduced 6-minute walk distance after COVID-19: a cohort study in Mexico. *Pulmonology*. 2021;27(6):563-565.
33. Van den Borts B, Peters JB, Brink M et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021;73(5):e1089-e1098.
34. Sneller MC, Liang CJ, Marques AR et al. A longitudinal study of COVID-19 sequelae and immunity: baseline findings. *Ann Intern Med*. 2022;175(7):969-979.
35. Cortes-Telles A, Figueroa-Hurtado E, Ortiz-Farias DL, Stanley Zavorsky G. Clinical predictors of lung function in patients recovering from mild COVID-19. *BMC Pulm Med*. 2022;22(1):294.
36. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(2):258-263.
37. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021;76(4):399-401.
38. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378-383.
39. Mancilla-Ceballos R, Milne KM, Guenette JA, Cortes-Telles A. Inflammation associated with lung function abnormalities in COVID-19 survivors. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):235.
40. Myall KJ, Mukherjee B, Castanheira AM et al. Persistent post-COVID-19 interstitial lung disease. An observational study of corticosteroid treatment. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):799-806.
41. Vigeland Lerum T, Mogens Aaløkken T et al. Dyspnoea, lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J*. 2021;57(4):2003448.
42. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2023;401(10393):e21-e33.
43. Safont B, Tarraso J, Rodriguez-Borja E et al. Lung function, radiological findings, and biomarkers of fibrogenesis in a cohort of COVID-19 patients six months after hospital discharge. *Arch Bronconeumol*. 2022;58(2):142-149.
44. Hellemons ME, Huijts S, Bek LM et al. Persistent health problems beyond pulmonary recovery up to 6 months after hospitalization for COVID-19: a longitudinal study of respiratory physical, and psychological outcomes. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19(4):551-561.
45. Wu X, Liu X, Zhou Y et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(7):747-754.
46. Bellan M, Baricich A, Patrucco F et al. Long-term sequelae are highly prevalent one year after hospitalization for severe COVID-19. *Sci Rep*. 2021;11(1):22666.
47. Corsi A, Caroli A, Bonaffini PA et al. Structural and functional pulmonary assessment in severe COVID-19 survivors at 12 months after discharge. *Tomography*. 2022;8(5):2588-2603.
48. Huang L, Yao Q, Gu X et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747-758.
49. Zhao Y, Yang C, An X et al. Follow-up study on COVID-19 survivors one year after discharge from hospital. *Int J Infect Dis*. 2021;112:173-182.

50. Faverio P, Luppi F, Rebora P et al. One-year pulmonary impairment after severe COVID-19: a prospective, multicenter follow-up study. *Respir Res.* 2022;23(1):65.
51. Scaramuzza G, Ronzoni L, Campo G et al. Long-term dyspnea, regional ventilation distribution and peripheral lung function in COVID-19 survivors: a 1 year follow up study. *BMC Pulm Med.* 2022;22(1):408.
52. Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F et al. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months. *Respir Med.* 2022;191:106709.
53. Tarraso J, Safont B, Carbonell-Asins JA et al. Lung function and radiological findings 1 year after COVID-19: a prospective follow-up. *Respir Res.* 2022;23(1):242.
54. Chommeloux J, Valentin S, Winiszewski H et al. One-year mental and physical health assessment in survivors after extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2023;207(2):150-159.
55. Lee JH, Yim JJ, Park J. Pulmonary function, and chest computed tomography abnormalities 6-12 months after recovery from COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Respir Res.* 2022;23(1):233.
56. Zhou F, Tao M, Shang L et al. Assessment of sequelae of COVID-19 nearly 1 year after diagnosis. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:717194.
57. Visconti N, Cailleaux-Cezar M, Capone D et al. Long-term respiratory outcomes after COVID-19: a Brazilian cohort study. *Rev Panam Salud Publica.* 2022;46:e187.
58. Mainous 3rd AG, Rooks BJ, Wu V, Orlando FA. COVID-19 post-acute sequelae among adults: 12-month mortality risk. *Front Med (Lausanne).* 2021;8:778434.
59. Santhosh L, Block B, Kim SY et al. Rapid design and implementation of post-COVID-19 clinics. *Chest.* 2021;160(2):671-677.
60. Kessler A, Heighman M, Brennan E. Post-COVID-19 respiratory problems: burden and management. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2022;16(4):203-209.
61. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou H. Post-COVID-19 syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res.* 2021;52(6):575-581.
62. Jeong YJ, Wi YM, Park H et al. Current and emerging knowledge in COVID-19. *Radiology.* 2023;306(2):e222462.
63. Duong-Quy S, Vo-Pham-Minh T, Tran-Xuan Q et al. Post-COVID-19 pulmonary fibrosis: facts-challenges and futures: a narrative review. *Pulm Ther.* 2023;20:1-13.
64. Mantovani A, Morrone MC, Patrono C et al. Long Covid: where we stand and challenges ahead. *Cell Death Differ.* 2022;29(10):1891-1900.
65. Sanyaolu A, Marinkovic A, Prakash S et al. Post-acute sequelae in COVID-19 survivors: an overview. *SN Compr Clin Med.* 2022;4(1):91.
66. Huang L, Li X, Gu X et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med.* 2022;10(9):863-876.
67. D'Ettorre G, Gentilini Cacciola E, Santinelli L et al. Covid-19 sequelae in working age patients: A systematic review. *J Med Virol.* 2022;94(3):858-868.
68. Godeau D, Petit A, Richard I et al. Return-to-work, disabilities, and occupational health in the age of COVID-19. *Scand J Work Environ Health.* 2021;47(5):408-409.
69. Lippi G, Sanchis-Gomar F, Henry BM. COVID-19 and its long-term sequelae: what do we know in 2023? *Pol Arch Intern Med.* 2023;133(4):16402.
70. George PM, Barrat SL, Condliffe R et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax* 2020;75(11):1009-1016.
71. Munblit D, Nicholson TR, Needham DM et al. Studying the post-COVID-19 condition: research challenges, strategies, and importance of Core Outcome Set development. *BMC Med.* 2022;20(1):50.

91% de los pacientes

con asma presentan disfunción de las vías aéreas pequeñas.^{1*}

*definido como una variable fisiológica anormal en el estudio.

Innovair®

Beclometasona/Formoterol
en aerosol²

Reg. No. 295M2011 SSA IV

Diseñado específicamente para actuar a lo largo de todo el árbol bronquial incluyendo la VAP.³

- ✓ No necesita agitarse: su formulación en solución emite una mezcla homogénea en cada dosis⁴
- ✓ Su nube más lenta de partículas extrafinas, permite mayor tiempo en la coordinación⁴
- ✓ Su formulación permite ser utilizado como tratamiento de mantenimiento y como rescatador en asma⁵



Descubra más



Aviso No. 213300202C1803

Innovair® NEXThaler®

Beclometasona/Formoterol
en polvo seco extrafino³

Reg. No. 220M2017 SSA IV

Diseñado específicamente para actuar a lo largo de todo el árbol bronquial incluyendo la VAP.³

- ✓ El único DPI (dispositivo de polvo seco) con un "contador de inhalaciones"⁶ que lleva el registro de las dosis liberadas correctamente⁷
- ✓ Triple mecanismo de retroalimentación:⁸ sabor, contador de inhalaciones efectivas⁶ y clic
- ✓ Fácil de usar⁹ en 3 sencillos pasos:⁸ abrir, inhalar y cerrar



Descubra más



Aviso No. 213300202C1804

