



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.

## Seguimiento de los pacientes con secuelas no respiratorias de la COVID-19

Juan Enrique Cimas Hernando

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Contrueces. Gijón. Asturias. España.

Correo electrónico: jcimash@gmail.com

### Puntos para una lectura rápida

- La COVID-19 puede presentar síntomas prolongados no solo respiratorios, sino también extrapulmonares.
- Las alteraciones hematológicas, cardíacas y neurológicas pueden llegar a ser las más graves, pero otras manifestaciones pueden también impactar sobre la calidad de vida.
- El papel de atención primaria durante el seguimiento es fundamental, identificando problemas y orientando su tratamiento.
- El trabajo multidisciplinar y en equipo es la base de una correcta atención a estos pacientes.

**Palabras clave:** Coronavirus • Atención primaria • Secuelas • COVID-19 postaguda.

A penas han pasado 11 meses desde que la enfermedad por coronavirus de 2019 (COVID-19) irrumpiese en el mundo<sup>1</sup>, y a pesar del gran esfuerzo internacional para estudiar todos los aspectos relacionados con la enfermedad, y muy especialmente todo lo relacionado con el virus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), es todavía mucho más lo que se ignora que lo que se conoce<sup>2</sup>.

Se sabe que el SARS-CoV-2 provoca inicialmente una enfermedad pulmonar aguda, que puede manifestarse con neumonía y con síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA)<sup>3</sup>. Se han observado igualmente muchas manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad<sup>4</sup>, que afectan a los sistemas hematológico, cardiovascular, renal, digestivo, endocrinológico, neurológico, oftalmológico y dermatológico (fig. 1). Sin embargo, se desconoce la historia natural de la enfermedad, la duración de los síntomas y la posible persistencia de secuelas en todos los sistemas reseñados.

### Fisiopatología del SARS-CoV-2

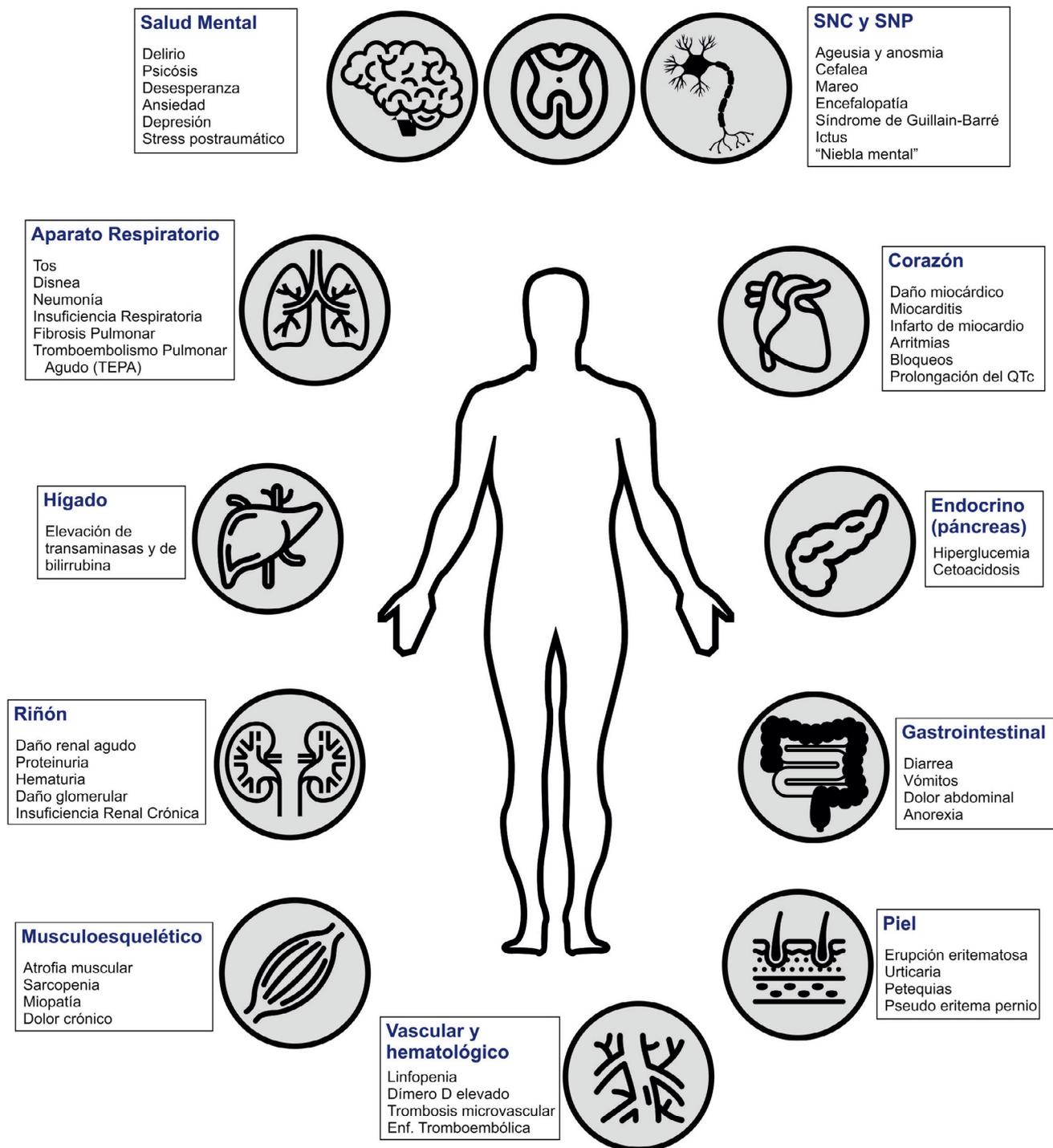
El virus SARS-CoV-2 es un virus de ARN que infecta inicialmente las vías respiratorias altas, bien a través de fómites, bien vehiculizado por gotículas de saliva o en aerosoles.

Una vez entra en el organismo, infecta las células mediante la unión de su proteína de las espículas (proteína S) a los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), aunque requiere la presencia de una proteasa de membrana, la proteasa transmembrana de serina de tipo II (TMPRSS2) para que el ARN viral penetre en la célula infectada<sup>5</sup> (fig. 2).

La eficiencia con la que el virus se une a los receptores ACE2 es determinante para la transmisibilidad. Se ha demostrado una mayor afinidad por los receptores ACE2 del SARS-CoV-2 respecto al SARS-CoV (causante de la epidemia de SARS de 2003), lo que explica la mayor transmisibilidad de aquel<sup>6</sup>.

Esta alta afinidad por los receptores ACE2 justifica además la ubicuidad de los daños provocados por el SARS-CoV-2 en todo el organismo, ya que la expresión de los receptores ACE2 es prácticamente universal en las células de todos los órganos del cuerpo humano. Sin embargo, sigue siendo desconocido el mecanismo de extensión del virus en el organismo (hematógeno u otros).

El daño provocado por la infección del SARS-CoV-2 se debe a cuatro mecanismos principales<sup>4</sup>: efecto citotóxico directo, desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), daño endotelial y trombosis, y desregulación



**Figura 1.** Afectación del SARS-CoV-2 sobre diferentes órganos y sistemas del cuerpo humano.

QTc: intervalo QT corregido; SNC: sistema nervioso central; SNP: sistema nervioso periférico.

Elaboración propia, basado en Gupta A et al.<sup>4</sup>. Dibujos realizados para el Noun Project, con licencia Creative Commons.

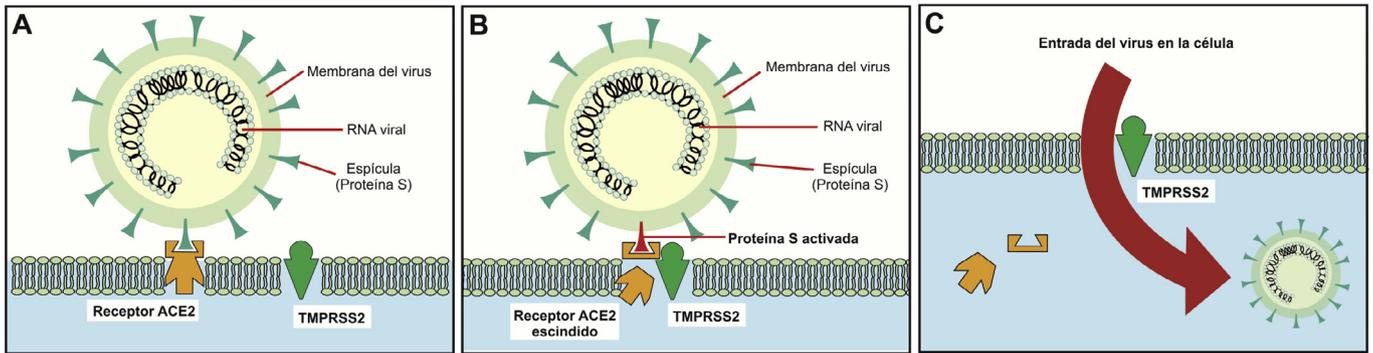
de la respuesta inmunitaria (fig. 3). Veamos brevemente cada uno de estos mecanismos.

### Citotoxicidad viral directa

La citotoxicidad directa provoca el daño en los diferentes órganos afectados, alterando su normal funcionamiento.

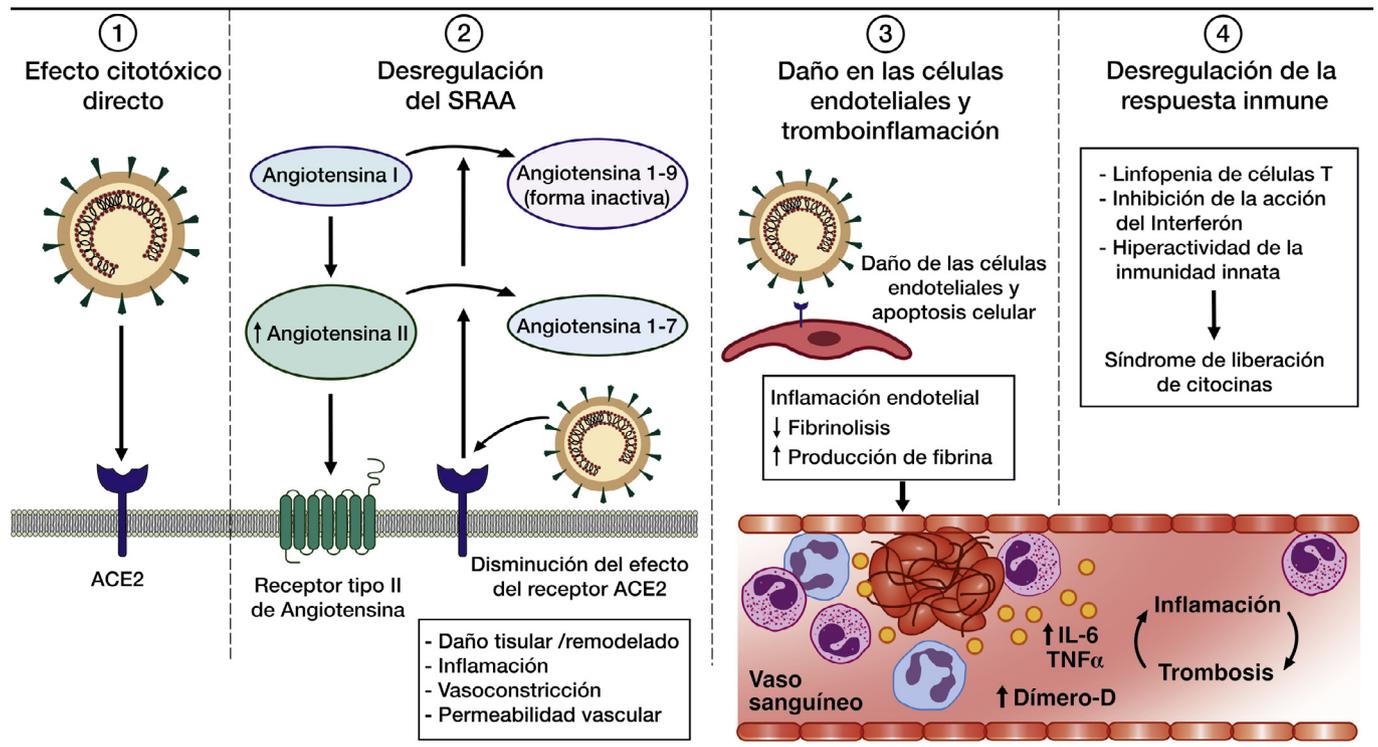
### Desregulación del SRAA

El ACE2 es un potente modulador del SRAA. Transforma la angiotensina I en su forma inactiva, y la angiotensina II en angiotensina 1-7, que es vasodilatadora y tiene propiedades antiproliferativas y antifibróticas. La infección por el SARS-CoV-2 altera todo este sistema y pro-



**Figura 2.** **A)** La proteína S de la espícula del coronavirus se une a los receptores de la enzima convertidora de la angiotensina 2 (ACE2), en la superficie de la célula diana. **B)** La proteasa transmembrana de serina de tipo II (TMPRSS2) se une al receptor ACE2 y lo escinde. En el proceso, se activa la proteína S de la espícula. **C)** La parte de la ACE2 escindida y no unida a la proteína S y la proteína S activada facilitan la entrada viral.

Modificado y adaptado de Rabi et al.<sup>8</sup>.



**Figura 3.** ACE2: receptor de la enzima convertidora de la angiotensina 2.

IL-6: interleucina-6; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; TNF $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

Esquema traducido y modificado de Gupta et al.<sup>4</sup>. Explicación en el texto.

voca algunas manifestaciones clínicas en determinados órganos<sup>7</sup>.

### Daño endotelial y trombosis

Se ha demostrado la expresión de receptores ACE2 en el endotelio vascular de diferentes órganos<sup>4,8</sup>. El SARS-CoV-2 daña por citotoxicidad directa el endotelio, provocando igualmente una endotelitis<sup>9</sup>. Estos fenómenos llevan a un aumento de la producción de fibrina, inhibición de la fibrinólisis

y activación del complemento, lo que induce la formación de microtrombos y una disfunción microvascular.

### Desregulación de la respuesta inmunitaria

El SARS-CoV-2 provoca una activación de los neutrófilos y de los macrófagos que actúan como mediadores de la hiperinflamación, con liberación anormal de citocinas, principalmente interleucina 6 (IL-6), cuya presencia en el suero del paciente se ha relacionado con un peor pronós-

tico<sup>10</sup>. Otros marcadores de hiperinflamación detectados en suero son linfopenia, proteína C reactiva, ferritina, dímero D, fibrinógeno y lactato deshidrogenasa (LDH). Niveles anormales de estos parámetros conllevan un peor pronóstico.

Todos estos mecanismos provocan, en mayor o menor grado, la afectación de los diferentes sistemas de nuestro organismo.

En un novedoso estudio<sup>11</sup>, realizado mediante búsqueda en redes sociales de los síntomas persistentes que con más frecuencia aparecen en pacientes recuperados de COVID-19, los síntomas más prevalentes eran malestar y fatiga, disnea, dolor torácico inespecífico, taquicardia, insomnio y tos. Como puede apreciarse, varios de ellos son manifestaciones extrapulmonares de la enfermedad. La persistencia prolongada de síntomas, tanto respiratorios como no respiratorios, en pacientes que han superado la fase aguda de la enfermedad se ha denominado COVID prolongada (“Long COVID”)<sup>12</sup>. Otros autores han señalado la afectación prolongada multiorgánica en pacientes jóvenes de bajo riesgo (66% de afectación en un órgano, 25% en varios)<sup>13</sup>.

A continuación, describiremos las alteraciones no pulmonares de la COVID-19 más importantes.

## Manifestaciones hematológicas

Entre los hallazgos de laboratorio que podemos encontrar en pacientes de COVID-19 se encuentra principalmente una marcada linfopenia, presente entre el 67% y el 90% de los pacientes ingresados<sup>4</sup>. Dicha linfopenia afecta tanto a los linfocitos T CD4+ como a los CD8+, y su presencia se ha asociado a mayor gravedad de la enfermedad. También se ha asociado a peor pronóstico la leucocitosis, en especial la neutrofilia, aunque esta alteración se observa más raramente.

Puede existir trombocitopenia, lo que podría indicar una alteración por consumo, pero en ocasiones se detecta un aumento del recuento plaquetario, especulándose que podría deberse al aumento reactivo de la trombopoyetina tras la inflamación pulmonar.

Tanto la presencia de niveles elevados de dímero D en el momento del ingreso (que aparece en un 46% de los pacientes) como su incremento a lo largo de la estancia hospitalaria se han asociado a un aumento de la mortalidad<sup>14</sup>.

En cuanto a las manifestaciones clínicas, la más importante, y en ocasiones dramática, es la enfermedad tromboembólica. Además de por la ya comentada disfunción endotelial y la respuesta inflamatoria, el tromboembolismo venoso (TEV) se ve favorecido por factores como la inmovilidad en cama, en pacientes ingresados, o condiciones previas del paciente (hipertensión arterial, diabetes, enfermedad

renal, factores genéticos, etc.). Por otra parte, no solo se da TEV, sino que pueden aparecer fenómenos trombóticos arteriales, principalmente por trombosis microvascular, y que se dan con frecuencia en el territorio pulmonar<sup>15</sup>.

La enfermedad tromboembólica y la trombosis microvascular en la COVID-19 condicionan la aparición de accidentes cerebrovasculares (ACV), tromboembolismo pulmonar agudo (TEPA), infarto de miocardio y otros eventos graves que pueden conducir a un empeoramiento importante e incluso a la muerte<sup>16</sup>.

Es necesario, pues, vigilar la posible aparición de fenómenos trombóticos, incluso semanas después del alta hospitalaria (se desconoce el tiempo durante el cual el paciente puede tener fenómenos tromboembólicos tras el alta). Ante la sospecha clínica de evento trombótico, debe remitirse al paciente a urgencias hospitalarias para determinación de dímero D y otras pruebas complementarias.

En el paciente dado de alta tras ingreso, Fernández de Sanmamed et al.<sup>17</sup> proponen diferenciar cuatro escenarios:

1. Paciente sin anticoagulación previa a la infección y que durante la infección por la COVID-19 no presenta alteración de coagulación ni riesgo trombótico asociado: en este caso no se requiere tratamiento.

2. Paciente que no recibe tratamiento anticoagulante previamente a la infección y que se considera paciente de riesgo trombótico por la infección de la COVID-19: en este caso se pauta heparina de bajo peso molecular (HBPM) durante el ingreso y se continúa al alta por un tiempo que oscila entre 7-15 días y un mes (a tener en cuenta la situación individual de cada paciente con respecto a la inmovilización).

3. Paciente con tratamiento anticoagulante oral previo (fibrilación auricular, valvulopatía, trombosis venosa profunda, etc.) y con infección por la COVID-19 sin alteración de la coagulación ni riesgo trombótico añadido: se debería tener en cuenta si se ha realizado tratamiento con fármacos que puedan interaccionar con el tratamiento anticoagulante. Recibirán tratamiento con HBPM a dosis terapéuticas continuando al alta como en el punto 2 o hasta fin de la interacción farmacológica, teniendo en cuenta la vida media de los fármacos administrados, antes de volver a instaurar el tratamiento anticoagulante que tomase previamente.

4. Indicación de nueva anticoagulación por fibrilación auricular en período de pandemia en paciente sin infección por la COVID-19: comenzar el tratamiento anticoagulante, cuando esté indicado, con anticoagulantes antagonistas de la vitamina K (AVK) y, en situaciones especiales, valorar la utilización de anticoagulantes de acción directa (ACOD).

En los pacientes en tratamiento con anticoagulación que requieren control, como es el caso de los AVK, debe realizarse el seguimiento en atención primaria.

## Manifestaciones cardiacas

Se ha informado de diversas manifestaciones cardiacas de la COVID-19, que pueden ser secuelas directas del virus, o indirectas, por las alteraciones inflamatorias y por los fenómenos tromboembólicos<sup>4</sup>.

El daño miocárdico con elevación de biomarcadores cardiacos se da hasta en el 30% de los pacientes hospitalizados (50% entre los que presentaban enfermedad cardiovascular previa). Se ha constatado que a mayor elevación de la troponina hay un peor pronóstico. Se desconoce hasta qué punto el daño miocárdico se debe a infarto de miocardio, a miocardiitis o a la combinación de hipoxia, trombosis microvascular e inflamación sistémica que se da en los pacientes de COVID-19 grave.

La cardiomiopatía biventricular puede presentarse hasta en un tercio de los pacientes críticos. El fallo ventricular derecho aislado es más raro<sup>4</sup>.

Un 17% de los pacientes hospitalizados puede presentar diversas arritmias: fibrilación auricular de nueva aparición, bloqueos cardiacos y arritmias ventriculares. También puede apreciarse prolongación del intervalo QT corregido (QTc) en algunos pacientes en el momento del ingreso<sup>4</sup>.

En un pequeño estudio con 100 pacientes recuperados tras pasar la COVID-19<sup>18</sup>, de los cuales 67 no requirieron ingreso durante su enfermedad, y con prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) negativa en el momento del estudio, a los que se realizó una resonancia magnética cardiaca (RMC), mostraron crecimiento ventricular izquierdo y una menor fracción de eyección que los sujetos control. En 78 de los sujetos se apreciaba edema miocárdico e inflamación, y en 71 se encontraron niveles elevados de troponina T de alta sensibilidad. Estos hallazgos, de confirmarse en estudios más amplios, indicarían que aún en pacientes con enfermedad leve o moderada, aparentemente recuperados, se produce lesión miocárdica.

Una circunstancia alarmante que ha sido también señalada es la disminución, en todo el mundo, de los ingresos hospitalarios por infarto de miocardio con elevación del segmento ST y otros síndromes coronarios agudos, desde marzo de 2020<sup>19</sup>. En paralelo a este hecho se ha descrito un aumento del número de paradas cardiacas fuera del hospital, en las mismas fechas. Esto significa que, bien por el temor del paciente a contagiarse del SARS-CoV-2, que le lleva a evitar acudir a centros sanitarios, o bien por la distorsión de la atención sanitaria producto de la focalización en la COVID-19, se están dejando de diagnosticar y de atender eventos cardiacos graves.

En el seguimiento de los pacientes dados de alta tras padecer COVID-19 es fundamental prevenir la aparición o persistencia de lesiones cardiacas. Ha de vigilarse la aparición de síntomas de dolor coronario, de fallo cardiaco o de alteraciones del ritmo cardiaco, haciendo una buena anamnesis y,

al menos, un electrocardiograma (ECG) urgente en caso de sospecha de alguna de estas circunstancias. Debe mantenerse la atención ante cualquier cuadro sospechoso de infarto o síndrome coronario agudo, para prestar atención inmediata y activar, si es necesario, el “Código Corazón”.

Aunque no se ha establecido la periodicidad, debería realizarse un ECG de control tras el alta, y posiblemente otro al mes o a los 2 meses. En caso de que se requiera administrar cualquier medicación que pueda prolongar el QTc, debe realizarse también previamente un ECG<sup>4</sup>.

En pacientes que ya estuvieran tomando, previamente a la COVID-19, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), estos no deben ser retirados, ya que no se ha demostrado relación entre los IECA y la gravedad de la infección, e incluso algunos trabajos señalan que podrían disminuirla<sup>20</sup>.

## Manifestaciones neurológicas

Se han descrito múltiples manifestaciones neurológicas relacionadas con la COVID-19<sup>21</sup>, desde problemas leves (mareos, mialgias, anosmia y ageusia, cefalea) a problemas de gravedad (alteración de la conciencia, ictus, convulsiones, meningoencefalitis, síndrome de Guillain-Barré, etc.). Sin embargo, la fisiopatología de estas manifestaciones no está bien establecida. Se cree que el SARS-CoV-2 puede actuar sobre el sistema nervioso central (SNC) y periférico (SNP) por tres mecanismos diferentes:

1. Paso directo del virus desde el epitelio nasal al nervio olfatorio a través de la lámina cribosa del etmoides.
2. Transporte axonal y transferencia transináptica del virus desde nervios periféricos hasta el SNC.
3. Diseminación hematogena o linfática.

No obstante, se ha postulado que la principal causa de las alteraciones neurológicas en la COVID-19 no es la acción directa del virus, sino las alteraciones sistémicas producidas por el estado inflamatorio y la hipercoagulabilidad, afectando a la vasculatura cerebral y a la barrera hematoencefálica<sup>4,22</sup>.

Uno de los cuadros más frecuentes y persistentes en pacientes que han pasado la COVID-19 es la denominada “niebla mental” o “niebla cerebral” (*Brain Fog*)<sup>12</sup>, más frecuente en personas que han superado un cuadro grave, y especialmente en aquellas de mayor edad; no obstante, puede aparecer también en pacientes que hayan sufrido una COVID-19 leve-moderada. Estos pacientes relatan fatiga, inatención, dificultad para concentrarse y problemas para poder trabajar durante muchas horas, les resulta difícil planificar acciones, etc.<sup>23</sup>.

El seguimiento de estos pacientes en atención primaria ha de hacerse controlando la posible aparición de síntomas neu-

rológicos o la persistencia de estos, y dando tratamiento de soporte a las alteraciones que presenten. Ha de prestarse especial atención a la posible aparición de secuelas tempranas graves tras el alta (síndrome de Guillain-Barré, mielitis transversa, ictus) y a la persistencia de alteraciones más leves, pero que afectan a la calidad de vida, como la “niebla mental”.

## Manifestaciones psicoemocionales

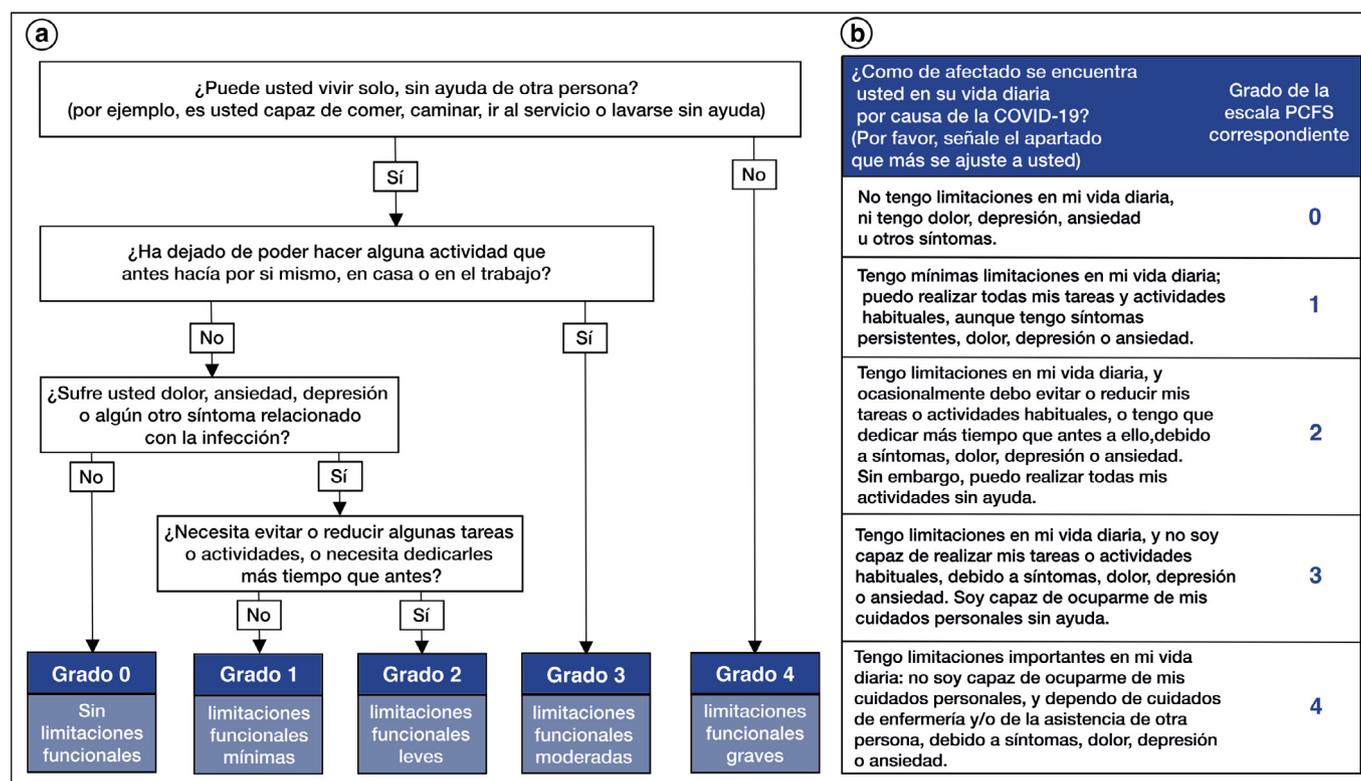
La COVID-19 puede determinar alteraciones psicológicas y psiquiátricas por diversos motivos<sup>24</sup>, desde afectación del SNC hasta repercusiones de la situación de temor y confinamiento padecidas. En la fase aguda, el cuadro psiquiátrico más común es el delirio, más frecuente en pacientes graves que requieren ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), aunque también se han descrito en algunas personas cuadros de psicosis. A medio y largo plazo, se ha asociado la

COVID-19 con bajo estado de ánimo, desesperanza, ansiedad, depresión y cuadros de estrés postraumático (especialmente en trabajadores sanitarios y otras profesiones esenciales)<sup>25</sup>.

Es importante, en el seguimiento de estos pacientes, no señalar como patológico lo que les sucede. Aunque algunas personas podrían beneficiarse de una interconsulta a salud mental, se debe hacer hincapié en el apoyo emocional, enseñanza de autocuidados (dieta, hidratación, actividad) y ocasionalmente, en el control de los síntomas. Sería ideal un abordaje multidisciplinar por parte de psicólogos, médicos de familia, enfermeras y trabajadores sociales<sup>12</sup>.

## Manifestaciones endocrinológicas

Los pacientes COVID-19 pueden presentar en fase aguda alteraciones del metabolismo de la glucosa, con hiperglucemia



**Figura 4.** Escala para medir el estado funcional tras sufrir COVID-19 (PCFS: “Post-COVID-19 Functional Status”): **a)** diagrama de flujo. **b)** Cuestionario para pacientes.

Instrucciones de uso: 1) para evaluar la recuperación después de la infección por SARS-CoV-2, esta escala PCFS cubre toda la gama de limitaciones funcionales, incluidos los cambios en el estilo de vida, el ejercicio físico y deportivo, y las actividades sociales; 2) la asignación de un grado de la escala PCFS se refiere a la situación promedio de la semana anterior (excepción: cuando se evalúa al alta, se refiere a la situación que existía el día del alta); 3) los síntomas incluyen (pero no se limitan a) disnea, dolor, fatiga, debilidad muscular, pérdida de memoria, depresión y ansiedad; 4) en caso de que dos grados parezcan ser apropiados para el paciente, elija siempre el grado más alto, con más limitaciones; 5) medir el estado funcional antes de la infección por SARS-CoV-2 es opcional; 6) como alternativa a este diagrama de flujo y cuestionario para pacientes, se encuentra disponible una entrevista estructurada extensa.

El manual completo para pacientes y médicos está disponible en <https://osf.io/qgpdv/> [consultado el 9 de noviembre de 2020]. Traducido y modificado de Klok et al.<sup>30</sup>. [Licencia de atribución Creative Commons].

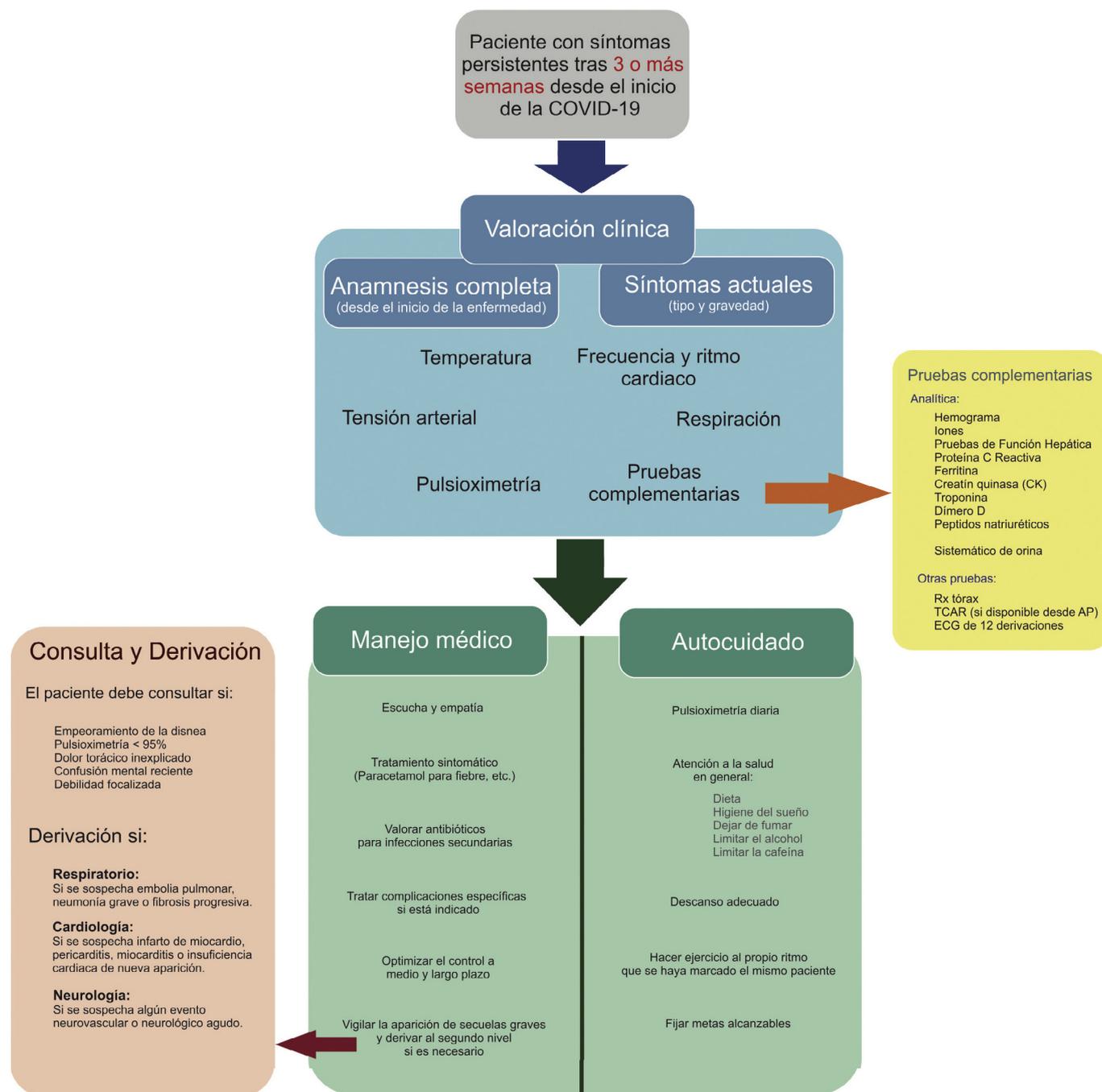
y cetoacidosis de inicio, incluso en pacientes que previamente no tenían diagnóstico de diabetes<sup>26</sup>.

Está en discusión que la infección por SARS-CoV-2 desencadene un cuadro de diabetes a largo plazo. No obstante, en pacientes que hayan presentado hiperglucemia durante su enfermedad, sería conveniente la determinación periódica de la hemoglobina glicosilada para el seguimiento<sup>4</sup>.

## Manifestaciones renales

En la fase aguda de la enfermedad se produce, en un número importante de pacientes graves, un daño renal agudo, con alteraciones electrolíticas, proteinuria, hematuria y acidosis metabólica, todo lo cual conlleva una alta mortalidad<sup>4</sup>.

A largo plazo, puede provocarse daño glomerular permanente, bien por acción directa del virus, bien por inmu-



**Figura 5.** Esquema de actuación y seguimiento en atención primaria de pacientes con COVID prolongada.

ECG: electrocardiograma; Rx tórax: radiografía de tórax; TCAR: tomografía computarizada de alta resolución.

Modificado y adaptado de Greenhalgh et al.<sup>12</sup>.

nocomplejos. También puede presentarse una intensa albuminuria, secundaria a la disfunción endotelial. Estos acontecimientos pueden llevar a una insuficiencia renal crónica<sup>27</sup>.

Tras el alta, es conveniente controlar durante los primeros meses la función renal, incluyendo la posible presencia de albuminuria.

## Manifestaciones musculoesqueléticas

Diversos factores conducen a que los pacientes con COVID-19, especialmente los que han sido ingresados de forma prolongada, presenten alteraciones en el sistema musculoesquelético<sup>28</sup>. En primer lugar, la propia acción del SARS-CoV-2, bien por su efecto directo sobre las células musculares y nerviosas, bien por las consecuencias de las alteraciones sistémicas desencadenadas (alteraciones inmunitarias, hipercoagulabilidad, daño mediado por citocinas). En segundo lugar, el ingreso prolongado provoca un importante desacondicionamiento muscular con atrofia (en algunos pacientes puede manifestarse una sarcopenia, con una afectación mucho más

intensa de la esperable por la inmovilización prolongada). Y, por último, el uso de corticoides como tratamiento puede condicionar la aparición de una miopatía corticoidea. También las articulaciones se ven afectadas, ya sea por daño directo o indirecto por el virus, o por la inmovilidad prolongada.

La concurrencia de alteraciones musculares, articulares y de neuropatía periférica puede llegar a condicionar en estos pacientes la aparición de dolor crónico<sup>29</sup>.

El seguimiento de estos pacientes debe incluir el apoyo emocional, la enseñanza de normas de higiene y autocuidados, y la remisión a rehabilitación lo más precozmente posible. Se han propuesto algunos métodos sencillos para la clasificación funcional de estos pacientes, como la escala para medir el estado funcional tras sufrir COVID-19 (PCFS: "Post-COVID-19 Functional Status") (fig. 4)<sup>30</sup>.

## Conclusiones

La COVID-19 tiene múltiples manifestaciones, no solo respiratorias, sino en todos los sistemas del cuerpo humano. Algunas de ellas van a persistir tras la superación de la fase aguda de la enfermedad, dando lugar a la denominada COVID

**TABLA 1. Síntomas persistentes más frecuentes tras sufrir COVID-19**

Sistema afectado	Alteraciones	Actuación en AP
Vascular y hematológico	Linfopenia Trombosis microvascular Enfermedad tromboembólica Dímero D elevado	Vigilancia estrecha sobre la posible aparición de fenómenos tromboembólicos Mantenimiento de profilaxis con HBPM durante ¿semanas?
Corazón	Daño miocárdico Cardiomiopatía biventricular Arritmias y bloqueos Prolongación del QTc	Atención a posibles signos de cardiopatía Realizar ECG tras el alta, al mes y a los 2 meses Realizar ECG si se va a pautar un medicamento que pueda alterar el intervalo QT No suspender IECA si ya lo tomaba
Sistema nervioso	Mareos, mialgias, anosmia... Ictus Convulsiones Meningoencefalitis Síndrome de Guillain-Barré "Niebla mental"	Valorar la aparición o persistencia de síntomas neurológicos Vigilar la aparición de complicaciones graves (ictus, Guillain-Barré) incluso semanas después del alta Vigilar la persistencia de la "niebla mental"
Psicoemocional	Delirio, psicosis... Bajo estado de ánimo Depresión Estrés postraumático	Evitar señalamiento Prestar apoyo emocional Enseñanza de autocuidados Abordaje pluridisciplinar
Endocrino	Hiperglucemia ¿Diabetes?	Determinación periódica de la hemoglobina glicosilada (podría ser al alta y a los 3 meses)
Renal	Daño glomerular Albuminuria Insuficiencia renal crónica	Monitorizar función renal durante los primeros meses
Musculoesquelético	Desacondicionamiento muscular Atrofia muscular Miopatía corticoidea Dolor crónico	Apoyo emocional Tablas de ejercicios Remisión temprana a rehabilitación

AP: atención primaria; ECG: electrocardiograma; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina; QTc: intervalo QT corregido.

prolongada. La figura 5 propone la actuación de atención primaria en estos pacientes<sup>12</sup>.

Para los profesionales de atención primaria supone un reto el identificar estas manifestaciones y manejarlas adecuadamente, tal como se resume en la tabla 1. Para ello es necesario una buena coordinación con los servicios hospitalarios, pero sobre todo es un desafío para desarrollar de forma eficiente un trabajo en equipo que implique no solo a los profesionales sanitarios, sino también al propio paciente, a su familia y a su entorno social.

## Bibliografía

- Zhu N, Zhang DY, Wang WL, Li XW, Yang B, Song JD, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* [internet]. 2020 [consultado 29 de octubre de 2020];382:727-33. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2001017?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed)
- Smith GD, Blastland M, Munafò M. Covid-19's known unknowns. *BMJ* [internet]. 2020 [consultado 29 de octubre de 2020];371:m3979 Disponible en: <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m3979/rapid-responses>
- Rothan HA, Byrareddy SN. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak. *J Autoimmun* [internet]. 2020;109:102433. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102433>
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehrawat TS, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med* [internet] 2020;26:1017-32. <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>
- Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020;9:231. <https://doi.org/10.3390/pathogens9030231>
- Wang Q, Zhang Y, Wu L, Niu S, Song C, Zhang Z, et al. Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2. *Cell*. 2020;181:894-904. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.045>
- Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382:1653-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2005760>
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383:120-8. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2015432>
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS et al. Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5)
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395:1033-4. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
- Banda JM, Singh GV, Alser O, Prieto-Alhambra D. Long-term patient-reported symptoms of COVID-19: an analysis of social media data. *medRxiv*. 2020;2020.07.29.20164418. <https://doi.org/10.1101/2020.07.29.20164418>
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post- acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
- Dennis A, Wamil M, Kapur S, Alberts J, Badley A, Decker GA, et al. Multi-organ impairment in low-risk individuals with long COVID. *medRxiv*. 2020;2020.10.14.20212555. <https://doi.org/10.1101/2020.10.14.20212555>
- Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135:2033-40. <https://doi.org/10.1182/blood.2020066000>
- Spyropoulos JH, Levy W, Ageno JM, Connors BJ, Hunt T, Iba M, et al. Scientific and standardization committee communication: clinical guidance on the diagnosis, prevention and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemostasis*. 2020;18:1859-65. <https://doi.org/10.1111/jth.14929>
- Shi W, Lv J, Lin L. Coagulopathy in COVID-19: Focus on vascular thrombotic events. *J Mol Cell Cardiol*. 2020;146:32-40. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2020.07.003>
- Fernández de Sanmamed MJ, Riera L, Serrano E. ¿Y después de la fase aguda de la COVID-19 qué...? 2.ª parte. *AMF* [internet]. 2020 [consultado el 29 de octubre de 2020]. Disponible en: [https://amf-semfyc.com/web/article\\_ver.php?id=2643#R1](https://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=2643#R1)
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- Baldi E, Sechi GM, Mare C, Canevari F, Brancaglione A, Primi R, et al. Out-of-Hospital Cardiac Arrest during the Covid-19 Outbreak in Italy. *N Engl J Med*. 2020;383:496-8. <https://doi.org/10.1056/NEJM2010418>
- Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J, Xie J, et al. Association of inpatient use of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19. *Circ Res*. 2020;126:1671-81. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
- Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;77:683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
- Chen X, Laurent S, Onur OA, Kleineberg NN, Fink GR, Schweitzer F, et al. A systematic review of neurological symptoms and complications of COVID-19. *J Neurol*. 2020;Jul 20:1-11. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10067-3>
- Nordvig AS, Rimmer KT, Willey JZ, Thakur KT, Boehme AK, Vargas WS, et al. Potential neurological manifestations of COVID-19. *Neurol Clin Pract*. 2020;10.1212/CPJ.0000000000000897. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000897>
- Troyer EA, Kohn JN, Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav Immun*. 2020;88:957-8. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.027>
- Butler M, Pollak TA, Rooney AG, Michael BD, Nicholson TR. Neuropsychiatric complications of covid-19. *BMJ*. 2020;371:m3871. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3871>
- Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. *Diabetes Obes Metab*. 2020. <https://doi.org/10.1111/dom.14057>
- Velez JCQ, Caza T, Larsen CP. COVAN is the new HIVAN: the emergence of collapsing glomerulopathy with COVID-19. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16:565-7. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0332-3>
- Disser NP, De Micheli AJ, Schonk MM, Konnaris MA, Piacentini AN, Edon DL, et al. Musculoskeletal Consequences of COVID-19. *J Bone Joint Surg Am*. 2020 ;102:1197-204. <https://doi.org/10.2106/JBJS.20.00847>
- Kemp HI, Corner E, Colvin LA. Chronic pain after COVID-19: implications for rehabilitation. *Br J Anaesth*. 2020;125:436-40. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.05.021>
- Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauß S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. 2020;56:2001494. <https://doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>