

I-RECOVER

Protocolo de gestión del síndrome de COVID-19 de larga duración

("Long Haul COVID-19 Syndrom" / LHCS)

El enfoque descrito a continuación es un protocolo consensuado sobre la base de una colaboración dirigida por el Dr. Mobeen Syed («Dr. Been»), el Dr. Ram Yogendra, el Dr. Bruce Patterson, la Dra. Tina Peers y FLCCC Alliance. Dada la falta de ensayos clínicos sobre el tratamiento del síndrome de COVID-19 de larga duración, las presentes recomendaciones se basan en los mecanismos patofisiológicos de la COVID-19 y las enfermedades posvéricas junto con nuestra experiencia colectiva a la hora de observar respuestas clínicas profundas y duraderas a los tratamientos que se referirán a continuación.

Este protocolo se ha utilizado también para tratar síndromes inflamatorios posteriores a la vacunación con un nivel de éxito similar. Al igual que con los protocolos de FLCCC Alliance, los componentes, dosis y duraciones evolucionarán según se vaya disponiendo de más datos clínicos acumulados. Puede consultar la información más actualizada sobre tratamientos opcionales en: flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19 (véase apartado SCLD).

Tratamiento inicial del síndrome de COVID-19 de larga duración:

IVERMECTINA

Dosis de 0,2–0,4 mg/kg: una vez al día con la comida* durante 3–5 días (en ocasiones son necesarias dosis más elevadas en caso de anosmia)

* Tomar con el estómago vacío en caso de náuseas/diarrea/anorexia.

Después de 3–5 días, cambiar a una o dos veces por semana, dependiendo de la persistencia de los síntomas o del tiempo hasta su reaparición.

Suspender después de 2–4 semanas si han remitido todos los síntomas y no reaparecen.

Contraindicaciones relativas:

- Los pacientes que tomen warfarina requieren un atento seguimiento y deberá ajustarse la dosis.
- Las mujeres embarazadas o lactantes requieren una valoración de riesgo/beneficio más a fondo.



Si no remiten todos los síntomas con ivermectina:

TRATAMIENTO CON CORTICOSTEROIDES

Una dosis de **prednisona** reducida progresivamente según la siguiente pauta:

1. 0,5 mg/kg a diario durante 5 días
2. 0,25 mg/kg a diario durante 5 días
3. 0,12 mg/kg a diario durante 5 días

Tomar por la mañana para minimizar el efecto sobre el sueño.

Los efectos secundarios pueden incluir: aumento del apetito, cambios de humor, insomnio, aumento de la glucosa en sangre, dispepsia.

A usar con todos los pacientes:

TRATAMIENTO DE REPOLARIZACIÓN DE MACRÓFAGOS/MONOCITOS

- Vitamina C — 500 mg dos veces al día
- Ácidos grasos omega-3 — 4 gm/día (Vascepa, Lovaza o DHA/EPA)
- Atorvastatina — 40 mg a diario
- Melatonina — 2–10 mg por las noches, comenzar con una dosis baja, incrementar si se tolera en ausencia de trastornos del sueño.

Suplementación adicional:

- Vitamina D3 — 2000–4000 UI a diario

DHA ácido docosahexaenoico UI unidades internacionales
EPA ácido eicosapentaenoico mg/kg dosis en mg por kg de peso corporal

Si se presentan síntomas neurológicos, como dificultad para concentrarse, mala memoria o trastornos del estado de ánimo:

FLUVOXAMINA

50 mg: dos veces al día durante 15 días.

Reducir la dosis o interrumpir si se producen efectos secundarios. Dosis tan reducidas como 9 mg dos veces al día han demostrado ser eficaces.

Seguir muy de cerca, ya que algunos pacientes podrían no responder bien. Algunos pacientes pueden experimentar ansiedad aguda; hacer un seguimiento y tratar con atención para evitar una evolución poco habitual hacia un comportamiento suicida o violento.

Si se presenta dificultad para respirar o bajos niveles de oxígeno:

EVALUACIÓN PULMONAR

Consulte a un neumólogo si es posible; en caso de que no lo sea, obtenga una imagen del tórax (preferentemente TAC) para evaluar la presencia de neumonía organizada (NO) secundaria.

Si las conclusiones confirman la NO secundaria, iniciar **tratamiento con corticosteroides** según se indica a continuación. Puede ser necesario repetir o prolongar el tratamiento si persisten los síntomas o se sigue necesitando oxígeno.

TAC tomografía axial computerizada
NO neumonía organizada

Si los síntomas no remiten o se repiten tras los tratamientos con ivermectina y corticosteroides:

TRATAMIENTO DE PRESUNTA ACTIVACIÓN DE MASTOCITOS

Escoja un antihistamínico tipo I y otro tipo II, así como un estabilizador de mastocitos: por ejemplo, loratadina, famotidina y rupatadina. Cambie los medicamentos si la respuesta es deficiente. Las dosis autorizadas por la FDA estadounidense de muchos los medicamentos que se indican a continuación son una vez al día pero se pueden administrar hasta tres veces al día con prudencia y un seguimiento de cerca en caso de respuesta deficiente o efectos secundarios.

Tratamiento de primera línea

- Dieta baja en histamina
- Antihistamínicos tipo I: loratadina 10 mg o cetirizina 10 mg o fexofenadina 180 mg – tres veces al día si se tolera.
- Antihistamínicos tipo II: famotidina 20 mg o nizatidina 150 mg – dos veces al día si se tolera.
- Estabilizadores de mastocitos:
 - Rupatadina 10 mg – una vez al día o ketotifeno 1 mg – una vez al día por las noches (incrementar si se tolera).
 - Se puede añadir: Cromoglicato de sodio 200 mg – tres veces al día (incrementar lentamente) o quercetina 500 mg – tres veces al día.

Tratamiento de segunda línea

- Montelukast 10 mg (atención: puede causar depresión en algunos pacientes) – una vez al día
- Dosis baja de naltrexona – comenzar con 0,5 mg al día, incrementar en 0,5 mg a la semana hasta alcanzar 4,5 mg diarios. Evitar si se está en tratamiento con opiáceos.
- Diazepam 0,5–1 mg dos veces al día.
- SSRIs.

I-RECOVER

2/3

Protocolo de gestión del síndrome de COVID-19 de larga duración

(“Long Haul COVID-19 Syndrom” / LHCS)

El síndrome de COVID-19 de larga duración (o «síndrome post-COVID-19»)

Fragmento de la «Guide to the Management of COVID-19» [Guía para la gestión de la COVID-19] del Dr. Paul Marik y FLCCC Alliance — flccc.net/flccc-protocols-a-guide-to-the-management-of-covid-19

El síndrome de COVID de larga duración (LHCS) se caracteriza por malestar prolongado, dolores de cabeza, fatiga generalizada, dificultades para dormir, caída del cabello, trastornos del olfato, disminución del apetito, dolor articular, disnea, dolor en el pecho y disfunción cognitiva. [400-411] Hasta el 80 % de los pacientes sufren una enfermedad prolongada tras la COVID-19. El LHCS no solo se observa después de la infección por COVID-19, sino que también se observa en algunas personas que se han vacunado (probablemente debido a la activación de los monocitos por la proteína espicular de la vacuna). El LHCS puede persistir durante meses tras la infección aguda y casi la mitad de los pacientes refieren una reducción de la calidad de vida. Los pacientes pueden sufrir síntomas neuropsicológicos prolongados, que afectan a múltiples dominios cognitivos. [409,412] Una característica desconcertante del síndrome LHCS es que no se puede predecir por la gravedad inicial de la enfermedad; el síndrome post-COVID-19 afecta con frecuencia a casos entre leves y moderados y a adultos jóvenes que no necesitaron asistencia respiratoria o cuidados intensivos. [411] En la mayoría de los casos, el conjunto de síntomas del LHCS es muy similar al síndrome de respuesta inflamatoria crónica (CIRS, por sus siglas en inglés)/encefalomielitis miálgica/síndrome de fatiga crónica. [411] Un factor de diferenciación importante con respecto al CIRS es el hecho de que el LHCS continúa mejorando por sí solo, si bien lentamente en la mayoría de los casos. Otro hecho importante es que el LHCS afecta a personas más jóvenes en comparación con el COVID-19 grave, que afecta a personas mayores o con comorbilidades. Además, se ha observado similitud entre el síndrome de activación mastocitaria y el LHCS, y muchos consideran que el síndrome post-COVID-19 es una variante del síndrome de activación mastocitaria. [413]

El síndrome de LHCS es muy heterogéneo y probablemente es el resultado de diversos mecanismos patogénicos. Además, es probable que el tratamiento tardío (con ivermectina) en la fase sintomática temprana tenga como resultado una carga viral alta que aumenta el riesgo y la gravedad del LHCS. Se han postulado las siguientes teorías para explicar el LHCS: [411]

1. Los síntomas respiratorios continuos (disnea, tos, tolerancia reducida al esfuerzo) pueden guardar relación con una neumonía organizada no resuelta (activan los macrófagos pulmonares).
2. Síndrome de activación de monocitos. La persistencia de restos virales en los monocitos da como resultado una respuesta inmune continua en un intento por parte del sistema inmune de eliminar las proteínas ofensivas y los fragmentos de ARN viral.
3. Los síntomas neurológicos pueden estar relacionados con una enfermedad trombotica microvascular o macrovascular que parece ser habitual en la COVID-19 grave. [414] Las resonancias magnéticas a los 3 meses de la infección mostraron cambios microestructurales en el 55 % de los pacientes. [415] Además, las características de la encefalopatía pueden estar relacionadas con encefalitis y anticuerpos cerebrales autorreactivos [416] así como con vasoconstricción cerebral grave. [417] La microvasculatura cerebral expresa receptores ACE-2 y los «pseudoviriones» del SARS-CoV-2 pueden unirse al endotelio microvascular y causar inflamación y coagulación microvascular cerebral [418].

4. Un desenmascaramiento del síndrome de activación mastocitaria (SAM) o desencadenamiento del síndrome de activación mastocitaria. Los mastocitos están presentes en el cerebro, especialmente en la eminencia media del hipotálamo, donde se encuentran perivascularmente cerca de las terminaciones nerviosas positivas para la hormona liberadora de corticotropina. [419] Tras la estimulación, los mastocitos liberan mediadores proinflamatorios como histamina, triptasa, quimiocinas y citocinas, que pueden provocar inflamación neurovascular. [419]] La «niebla mental», el deterioro cognitivo y la fatiga general referidos en la COVID persistente pueden deberse a la inflamación neurovascular relacionada con los mastocitos.

Las manifestaciones y síntomas clínicos pueden clasificarse en los siguientes grupos. La razón de dicha agrupación es hacer posible un tratamiento individualizado/dirigido a órganos específicos.

1. Respiratorios: disnea, congestión, tos persistente, etc.
2. Neurológicos/psiquiátricos: niebla cognitiva, malestar, cansancio, dolores de cabeza, migrañas, depresión, incapacidad para concentrarse, alteraciones cognitivas, insomnio, vértigo, ataques de pánico, tinnitus, anosmia, olores fantasma, etc.
3. Musculoesqueléticos: mialgias, fatiga, debilidad, dolores articulares, incapacidad para hacer ejercicio, malestar después de un esfuerzo, incapacidad para realizar actividades normales de la vida diaria (AVD).
4. Cardiovasculares: palpitaciones, arritmias, síndrome similar a Raynaud, hipotensión y taquicardia al realizar un esfuerzo.
5. Autonómicos: Síndrome de taquicardia postural, sudoración anormal.
6. Trastornos gastrointestinales: anorexia, diarrea, distensión abdominal, vómitos, náuseas, etc.
7. Dermatológicos: prurito, sarpullidos, dermatografía.
8. Membranas mucosas: hidrorrea nasal, estornudos, ardor y picazón en los ojos

Enfoque del tratamiento

El enfoque del tratamiento debe individualizarse de acuerdo con la clasificación de manifestaciones y síntomas clínicos. Sin embargo, en general, es probable que los pacientes que recibieron un tratamiento antiviral inadecuado (ivermectina) durante la fase sintomática aguda y un tratamiento antiinflamatorio/de repolarización de macrófagos inadecuado (corticosteroides, estatinas, ácidos grasos omega-3, fluvoxamina, ivermectina, etc.) durante la fase aguda de la COVID-19 sean mucho más propensos a desarrollar el síndrome post-COVID-19. En pacientes que presenten síntomas respiratorios se sugiere la obtención de imágenes del tórax (preferiblemente un TAC de tórax). A aquellos pacientes con inflamación pulmonar no resuelta (neumonía organizada) debe tratarseles con un ciclo de corticosteroides (prednisona) y seguirseles de cerca. Se debe medir la PCR y ofrecer corticosteroides prolongados (ajustados a la PCR) a dichos pacientes. Al igual que en los pacientes que se han recuperado de un choque séptico, [420] una alteración inmunitaria pro-

I-RECOVER

3/3

Protocolo de gestión del síndrome de COVID-19 de larga duración

("Long Haul COVID-19 Syndrom" / LHCS)

longada (muchos meses) con citocinas pro y antiinflamatorias elevadas puede contribuir al LHCS. Es probable que esto se deba al síndrome de activación de monocitos y, por lo tanto, está indicado el tratamiento de repolarización de monocitos. Además, un panel de citocinas puede hacer posible un tratamiento antiinflamatorio dirigido (maraviroc en pacientes con niveles elevados de CCR5). Cabe señalar que, al igual que los ácidos grasos omega-3, se ha demostrado que los corticosteroides aumentan la expresión de lípidos prorrresolutivos, incluyendo la protectina D1 y la resolovina D4. [421] Un número desconocido de pacientes que se han recuperado de la neumonía organizada del COVID-19 desarrollarán fibrosis

pulmonar con una limitación de la actividad asociada. Las pruebas de función pulmonar demuestran un patrón de tipo restrictivo con disminución del volumen residual y DLCO. [406] Debe derivarse a estos pacientes a un neumólogo con experiencia en fibrosis pulmonar. El tratamiento antifibrótico puede desempeñar un papel importante en estos pacientes, [380-383] pero son necesarios datos adicionales antes de poder recomendar dicho tratamiento de forma más generalizada. Como se mencionó anteriormente, la ciproheptadina (antagonista del receptor de la serotonina) puede reducir el riesgo de fibrosis pulmonar. [256]

Referencias

256. Skurikhin EG, Andreeva TV, Khnelevskaya ES et al. Effect of antiserotonin drug on the development of lung fibrosis and blood system reactions after intratracheal administration of bleomycin. *Bull Exp Biol Med* 2012; 152:519-23.
380. Seifrad S. Pirfenidone: A novel hypothetical treatment for COVID-19. *Medical Hypotheses* 2020; 144:11005.
381. Saba A, Vaidya PJ, Chavhan VB et al. Combined pirfenidone, azithromycin and prednisolone in post-H1N1 ARDS pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2018; 35:85-90.
382. Spagnolo P, Balestro E, Aliberti S et al. Pulmonary fibrosis secondary to COVID-19: a call to arms? *Lancet Resp Med* 2020; 8:750-752.
383. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Resp Med* 2020; 8:807-15.
400. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020.
401. Prescott HC, Girard TD. Recovery from Severe COVID-19. Leveraging the lessons of survival from sepsis. *JAMA* 2020.
402. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020.
403. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020.
404. Mandal S, Barnett J, Brill SE et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalization for COVID-19. *Thorax* 2020.
405. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N et al. Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* 2020.
406. Huang C, Huang L, Wang Y et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021.
407. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Network Open* 2021; 4:e210830.
408. Janiri D, Carfi A, Kotzalidis GD et al. Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry* 2021.
409. Voruz P, Allali G, Benzakour L et al. Long COVID neuropsychological deficits after severe, moderate or mild infection. *medRxiv* 2021.
410. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature* 2021.
411. Yong SJ. Long-haul COVID-19: Putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *medRxiv* 2020.
412. Taquet M, Geddes JR, Husain M et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021.
413. Afrin LB, Weinstock LB, Molderings GJ. COVID-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *Int J Infect Dis* 2020.
414. Bryce C, Grimes Z, Pujadas E et al. Pathophysiology of SARS-CoV-2: targeting of endothelial cells renders a complex disease with thrombotic microangiopathy and aberrant immune response. *The Mount Sinai COVID-19 autopsy experience. medRxiv* 2020.
415. Lu Y, Li X, Geng D et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients - An MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine* 2020.
416. Franke C, Ferse C, Kreye J et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain, Behavior, and Immunity* 2021.
417. Sirous R, Taghvaei R, Hellinger JC et al. COVID-19-associated encephalopathy with fulminant cerebral vasoconstriction: CT and MRI findings. *Radiology Case Reports* 2020; 15:2208-12.
418. Magro CM, Mulvey JJ, Laurence J et al. Docked severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 proteins within the cutaneous and subcutaneous microvasculature and their role in the pathogenesis of severe coronavirus disease 2019. *Human Pathology* 2020; 106:106-16.
419. Theoharides TT, Cholevas C, Polyzoidis K et al. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors* 2021; 47:232-41.
420. Riche F. Protracted immune disorders at one year after ICU discharge in patients with septic shock. *Crit Care* 2018; 22:42.
421. Andreaskos E, Papadaki M, Serhan CN. Dexamethasone, pro-resolving lipid mediators and resolution of inflammation in COVID-19. *Allergy* 2020.
422. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. www.nice.org.uk/guidance/ng188. 2020. National Institute for Health and Care Excellence. 4-26-2021.
423. Sanabria-Mazo JP, Montero-Marin J, Feliu-Soler A et al. Mindfulness-based program plus amygdala and insula retraining (MAIR) for the treatment of women with fibromyalgia: A pilot randomized controlled trial. *J Clin Med* 2020; 9:3246.
424. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors* 2020; 46:306-8.
425. Bawazeer MA, Theoharides TC. IL-33 stimulates human mast cell release of CCL5 and CCL2 via MAPK and NF-kB, inhibited by methoxyluteolin. *Eur J Pharmacol* 2019; 865:172760.
426. Weng Z, Patel AB, Panagiotidou S et al. The novel flavone tetramethoxyluteolin is a potent inhibitor of human mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135:1044-52.
427. Patel AB, Theoharides TC. Methoxyluteolin inhibits neuropeptide-stimulated proinflammatory mediator release via mTOR activation from human mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 2017; 361:462-71.
428. Calis Z, Mogulkoc R, Baltaci AK. The roles of flavonols/flavonoids in neurodegeneration and neuroinflammation. *Mini Rev Med Chem* 2020; 20:1475-88.

Aviso legal

El protocolo I-RECOVER es fruto solo de la experiencia clínica y, por lo tanto, su fin es únicamente informar a los profesionales de la asistencia sanitaria sobre enfoques terapéuticos empíricos potencialmente beneficiosos para el síndrome de COVID-19 de larga duración. Nunca ignore la opinión de un profesional médico por algo que haya leído en nuestro sitio web o publicaciones. Esto no pretende sustituir a la opinión, diagnóstico o tratamiento de un profesional médico en relación con ningún paciente. El tratamiento para un paciente concreto está determinado por muchos factores y debería basarse en el parecer de su médico o profesional de asistencia sanitaria. Busque siempre su asesoramiento cuando tenga dudas sobre su enfermedad o su estado de salud.



¡Compruebe con regularidad si hay disponibles actualizaciones de nuestros protocolos! Nuestras recomendaciones médicas y las dosis pueden actualizarse a medida que se conozcan nuevos estudios científicos.