



Revisión

Fisioterapia respiratoria post-COVID-19: algoritmo de decisión terapéutica



Ane Arbillaga-Etxarri^a, Ana Lista-Paz^{b,*}, Victoria Alcaraz-Serrano^{c,d,e}, Raúl Escudero-Romero^f, Beatriz Herrero-Cortina^{g,h}, Ana Balañá Corberó^{i,e}, Raquel Sebío-García^{j,k}, Jordi Vilaró^{e,l} y Elena Gimeno-Santos^{d,e,j}

^a Departamento de Fisioterapia, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Deusto, Gipuzkoa, España

^b Facultad de Fisioterapia, Universidade da Coruña, A Coruña, España

^c Fundación Clínica para la Investigación Biomédica, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^d Instituto de Salud Global de Barcelona (ISGlobal), Barcelona, España

^e Facultad de Ciencias de la Salud Blanquerna, Universidad Ramon Llull, Barcelona, España

^f Departamento de Fisioterapia, Universidad CEU San Pablo, Madrid, España

^g Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), Zaragoza, España

^h Universidad San Jorge, Campus Universitario, Zaragoza, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital del Mar-IMIM, Barcelona, España

^j Servicio de Rehabilitación, Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona, España

^k Instituto de Investigaciones Biomédicas Agustí Pi i Sunyer (IDIBAPS), Barcelona, España

^l Global Research on Wellbeing (GRoW), Universidad Ramon Llull, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de agosto de 2021

Aceptado el 13 de septiembre de 2021

On-line el 12 de octubre de 2021

Palabras clave:

COVID-19

Síndrome post-agudo COVID-19

Fisioterapia

Keywords:

COVID-19

Post-acute COVID-19 syndrome

Physical Therapy Modalities

R E S U M E N

La pandemia causada por la enfermedad de la COVID-19 ha supuesto un gran reto para los profesionales del sistema sociosanitario, intensificándose con el manejo y atención de las manifestaciones clínicas que potencialmente pueden presentarse de manera persistente en las personas que han superado la enfermedad. Para ello, la fisioterapia respiratoria se presenta como piedra angular dentro del modelo de abordaje interdisciplinar que requiere esta población. Dado que la implementación de esta opción terapéutica continúa siendo limitada en España, es imprescindible realizar una evaluación integral y exhaustiva de la persona que nos permita establecer criterios de selección a fin de optimizar el uso de los recursos humanos y materiales existentes. Para ello, se propone un algoritmo de decisión terapéutica basado en pruebas de evaluación validadas y objetivas de las posibles manifestaciones clínicas del paciente. La aplicación de este algoritmo, en cualquier nivel asistencial (atención especializada y atención primaria/comunitaria) junto con la atención centrada en la persona, el impulso del uso de los espacios comunitarios verdes y azules de las ciudades y un adecuado uso de las tecnologías de la comunicación y la información, nos permitirá optimizar el modelo de atención de fisioterapia respiratoria en el contexto actual, marcado por la COVID-19.

© 2021 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Respiratory physiotherapy in post-COVID-19: a decision-making algorithm for clinical practice

A B S T R A C T

The outbreak of COVID-19 has posed a great challenge for the healthcare system which has been later aggravated by the need of managing clinical manifestations and potential sequelae in COVID-19 survivors. In this context, respiratory Physiotherapy emerges as a cornerstone in the interdisciplinary management warranted in this population. Given that the implementation and resources available for the interdisciplinary therapeutic interventions in Spain is scarce, it is essential to perform a comprehensive, exhaustive

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ana.lista@udc.es (A. Lista-Paz).

Twitter: [Twitter Icon](#) (A. Lista-Paz).

and personalised assessment. This will allow us to establish more accurate selection criteria in order to optimise the use of existing human and material resources. To this end, we propose here a decision-making algorithm for clinical practice to assess the clinical manifestations in people recovered from COVID-19 based on well-established, validated tests and assessment tools. This algorithm can be used at any clinical practice environment (primary care/community or hospital-based), combined with a patient-centered model and the use of community and e-Health resources and its application to improve the Physiotherapy care of these patients in the COVID-19 era.

© 2021 Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

Tras más de un año de evolución, la pandemia por la COVID-19 causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), se ha convertido en un problema sociosanitario de primer orden a nivel mundial. Esta ha supuesto un reto tanto para los profesionales de la salud como para los gestores sociosanitarios, siendo fundamental el abordaje interdisciplinar de las manifestaciones clínicas que pueden presentar las personas que la han sufrido. Para ello, la fisioterapia respiratoria se erige como piedra angular dentro del modelo de abordaje interdisciplinar idóneo para dar respuesta a las crecientes necesidades de salud de esta población, donde ha demostrado ser eficaz desde la fase más aguda de la enfermedad, en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y/o semicríticos, hasta la intervención domiciliar post-alta hospitalaria^{1,2}. Sin embargo, el acceso a los programas de intervención de fisioterapia respiratoria es limitado. Así, en el año 2019, 118 millones de personas con patologías respiratorias crónicas a nivel mundial cumplían criterios de salud por los que se hubiesen beneficiado de dichos programas³, sin embargo, su implementación tanto en Europa como en España continúa siendo subóptima⁴⁻⁶.

Teniendo en cuenta este contexto, se requiere que las personas candidatas a los programas de fisioterapia respiratoria tras sufrir la COVID-19 cumplan criterios de derivación específicos y objetivos para cada fase de recuperación. Dichos criterios deberían basarse en pruebas de evaluación validadas, a fin de optimizar los recursos humanos e infraestructuras disponibles y evitar la saturación de estos servicios.

Ante este escenario, el presente trabajo propone un modelo de abordaje multidimensional de fisioterapia respiratoria centrado en la fase post-aguda, viable en cualquier nivel y contexto asistencial, basado en un algoritmo de decisión terapéutica en función de las manifestaciones clínicas del paciente que ha superado la COVID-19.

Secuelas de la COVID-19

En determinados pacientes la sintomatología asociada a la infección por SARS-CoV-2 persiste más allá de las cuatro semanas del inicio de la enfermedad^{7,8}. Ante ello, aunque la evidencia es aún escasa y existe falta de consenso al respecto, es necesario diferenciar entre el síndrome post-COVID y el denominado COVID persistente (o *long COVID*). El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Estados Unidos, define como «condiciones post-COVID» aquellas en las se presentan síntomas y hallazgos clínicos nuevos, recurrentes o que persisten durante cuatro semanas o más después de la infección, incluso después de una recuperación inicial de los síntomas⁹. Algunos autores¹⁰⁻¹³ proponen diferenciar principalmente dos grupos de síndromes o síntomas¹⁴. Por un lado, el síndrome post-COVID se define como aquel donde los síntomas persistentes están relacionados con una afectación grave o moderada de la enfermedad y con un ingreso hospitalario en UCI¹⁴ y, por

otro lado, la COVID persistente o *long-COVID* se define como «un complejo sintomático multiorgánico que afecta a aquellos pacientes que han padecido la COVID-19 (con diagnóstico confirmado por pruebas de laboratorio o sin él) y que permanecen con sintomatología tras la considerada fase aguda de la enfermedad, pasadas cuatro e incluso doce semanas, persistiendo los síntomas en el tiempo»¹⁵. En cualquier caso, ambos síndromes se pueden considerar como la incapacidad de volver al estado de salud habitual previo a la COVID-19⁹.

Según el Instituto Nacional de Investigación Sanitaria del Reino Unido, alrededor de un 10% de los infectados con COVID-19 experimentan al menos un síntoma durante doce semanas o más¹⁴. Se estima, además, que el 20-30% de los pacientes que no requieren ingreso hospitalario refieren sufrir un síntoma después de un mes tras la infección y, al menos el 10%, tres meses después. Tras un ingreso hospitalario, entre el 50 y el 89% experimentan al menos un síntoma pasados dos meses. Por lo tanto, es determinante conocer el tipo y la prevalencia de las secuelas para el abordaje interdisciplinar de estos pacientes.

La fatiga y la disnea se sitúan entre los síntomas más prevalentes a medio y largo plazo, ambos susceptibles de ser abordados desde la fisioterapia respiratoria (tabla 1)^{8,16,17-32}. A pesar de que en la mayoría de los estudios no se detalla, es importante diferenciar entre la fatiga muscular provocada por un sobreesfuerzo en un músculo desacondicionado y lo que podría considerarse como síndrome de fatiga crónica. Esta última, también conocida como encefalomielitis miálgica, es una enfermedad de origen desconocido que previamente ya se ha asociado a otras infecciones víricas¹⁶. Se caracteriza por fatiga profunda, disfunción cognitiva, anomalías del sueño, manifestaciones del sistema nervioso autónomo, dolor y el conocido malestar post-esfuerzo¹⁷. Este último se define como el empeoramiento de los síntomas tras un mínimo esfuerzo físico o mental¹⁸ y es una circunstancia muy prevalente ya que aparece hasta en un 89% de las personas que experimentan sintomatología tras padecer la COVID-19¹⁹.

Según los datos reportados en la literatura, un 45% presentó debilidad muscular en algún momento post-infección por COVID-19¹⁹ y se describieron problemas de deglución en un 6% a las cuatro semanas y en un 13% a las ocho²⁸. Además, alrededor del 30%²⁹ de los pacientes que requirieron hospitalización presentaron alteraciones del sueño. Con respecto a la auscultación, un 49% presentó sibilancias a las cuatro semanas²⁷. El valor de la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO) y el de la capacidad pulmonar total (TLC) se han visto frecuentemente disminuidos hasta transcurridos seis meses tras el alta hospitalaria, tanto de forma aislada (en un 38%) como asociada a una alteración restrictiva (53%)^{28,29}, mientras que un 13% de la población presentó una alteración restrictiva y un 2% obstructiva³²⁻³⁴. Por último, se ha descrito que los pacientes más severos presentaron una disfunción más pronunciada del sistema nervioso autónomo³⁵, aunque todavía es limitado el conocimiento sobre la repercusión a largo plazo que puede tener la infección por SARS-CoV-2 a este nivel.

Tabla 1
Secuelas más frecuentes clasificadas por semana de aparición y prevalencia

	Semanas Post-Infección COVID-19				
	4 (n = 241)	8 (n = 8986)	12 (n = 470)	24 (n = 681)	>24 (n = 2782)
Disnea	11 - 43	41 - 43	34 - 81	11 - 88	5 - 38
Fatiga	60	12 - 53	35 - 39	55 - 98	59 - 81
Tos	-	11 - 15	12 - 21	17 - 73	20
Dolor muscular	-	8	-	87	2 - 44
Dolor articular	10	16	5 - 20	78	8 - 15
Dolor torácico	18	13 - 22	13	11 - 76	4 - 33
Limitación funcional	31	-	-	40	6 - 14
FVC < 80%	-	-	-	23	16
DLCO < 80%	-	-	-	55	51

Los datos se presentan en porcentaje (%) mínimo y máximo según datos reportados en la literatura (8, 16, 18 -34).
DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; FVC: capacidad vital forzada.

Evaluación integral de la persona candidata a fisioterapia respiratoria post-COVID-19

La evaluación sistemática de los pacientes que presentan manifestaciones clínicas tras la COVID-19 es fundamental para establecer criterios de selección de las personas candidatas a recibir fisioterapia respiratoria, permitiendo así la optimización de los recursos disponibles y resultados esperados. El momento óptimo de evaluación se estima entre la sexta y octava semana tras el alta hospitalaria¹ o tras superar la infección por SARS-CoV-2, ya que una gran parte de los pacientes podría recuperarse espontáneamente en este intervalo de tiempo³⁶. A continuación, se propone un modelo de evaluación viable tanto en el ámbito hospitalario, como en los servicios de atención primaria y comunitaria.

Anamnesis y revisión de la historia clínica. Será relevante conocer los datos clínicos relativos a la COVID-19 señalados en la literatura como banderas amarillas y precursoras de un síndrome post-cuidados intensivos^{26,37}. Estos son la presencia de neumonía bilateral y su severidad, el síndrome de dificultad respiratoria aguda, el proceso tromboembólico, el ingreso hospitalario y/o en UCI y su duración, el soporte ventilatorio, duración y tipo. Asimismo, será importante conocer el historial médico del paciente, las comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular que pueda presentar, así como los fármacos (especialmente aquellos que afecten la frecuencia cardíaca (FC) y la tensión arterial (TA), como condicionantes de la posterior dosificación del programa de ejercicio terapéutico prescrito³⁸ y sus hábitos tóxicos. En el caso de pacientes con enfermedad moderada-severa es importante conocer su función pulmonar, especialmente los valores de capacidad vital forzada, TLC y la capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono (DLCO)²⁹.

Semiología clínica. Destacan la fatiga, la disnea, el dolor y, de manera menos frecuente, la tos. La fatiga es el principal síntoma auto-referido en pacientes con COVID-19 persistente³⁹. Su evaluación se puede realizar a través de escalas como la *Fatigue Assessment Scale*⁴⁰, y es importante valorar su evolución tras el esfuerzo, puesto que condiciona el tratamiento seleccionado^{39,41}. Para ello la guía de la *World Physiotherapy* para pacientes con COVID-19 persistente³⁹ propone emplear una subescala del cuestionario de síntomas DePaul⁴² para valorar tanto la frecuencia como la intensidad de la fatiga post-esfuerzo.

El impacto de la disnea a nivel funcional se puede evaluar a través de la escala *Medical Research Council* modificada^{43,44}.

El dolor suele asociarse con peor evolución clínica y puede impactar negativamente en la calidad de vida, actuando como factor limitante de la actividad física y/o ejercicio. Para su evaluación pueden utilizarse cuestionarios específicos de dolor como el *Pain Sensitive Questionnaire* o el *Pain Catastrophizing Scale*⁴⁵, además de

su exploración específica: localización, patrón, factores desencadenantes e intensidad, utilizando la escala visual analógica.

En el caso de presencia de tos, se explorará el patrón tusígeno y el tipo: húmeda/seca, productiva/no productiva. La auscultación pulmonar será especialmente útil en pacientes con antecedentes de patología respiratoria y ante sospecha o confirmación de secuelas de tipo intersticial⁴⁶.

Deglución. En aquellos pacientes severos, especialmente cuando ha sido necesario soporte ventilatorio invasivo, puede ser necesaria la evaluación de la función deglutoria, para lo cual se recomienda la adaptación del algoritmo diagnóstico propuesto por Macht et al. para el paciente crítico⁴⁷.

Signos vitales. Antes, durante y después del ejercicio se monitorizará: FC, TA, frecuencia respiratoria y saturación de oxígeno (SpO₂).

Debilidad muscular. La debilidad es prevalente entre los pacientes moderados-severos que han estado ingresados en UCI y/o planta hospitalaria, con el posterior desacondicionamiento físico²⁶. Esta puede presentarse en la musculatura periférica y, de manera menos frecuente, en la musculatura respiratoria⁴⁸. Si bien el *gold standard* para la evaluación de la fuerza de la musculatura periférica es un equipo isocinético⁴⁹, debido a su elevado coste y escasa disponibilidad, se propone la medición de la fuerza de agarre mediante dinamómetro de mano o *handgrip* como una alternativa factible y estandarizada⁴⁹ y, tomando como referencia los puntos de corte recientemente descritos para identificar la sarcopenia⁵⁰. Otra posibilidad es la de calcular una repetición máxima (1RM) de manera directa o estimada mediante ecuación, o el cálculo de repeticiones múltiples⁵¹. A su vez, la valoración de los músculos respiratorios mediante transductor de presiones será especialmente importante en pacientes moderados-severos que hayan precisado soporte ventilatorio^{43,52}.

Estado funcional y actividades de la vida diaria. El estado funcional tras la COVID-19 se puede evaluar mediante la *Post-COVID-19 Functional Status Scale*⁵³ que cuenta con una versión en español realizada en población chilena⁵⁴. Además, será relevante explorar la limitación que las manifestaciones clínicas suponen en el desempeño de las actividades de la vida diaria (AVD), pudiendo elegir alguna de las escalas validadas como el Índice de Barthel o el Índice de Katz para las AVD básicas, y la escala de Lawton y Brody para las AVD instrumentales⁵⁵.

Capacidad funcional. El *Gold Standard* para la evaluación de la tolerancia al esfuerzo es la prueba de esfuerzo cardiopulmonar incremental, que permite la evaluación integrada de los sistemas musculoesquelético, cardiovascular, respiratorio y metabólico^{38,56,57}. Será necesario solicitar esta prueba cuando haya sospecha de enfermedad vascular pulmonar crónica, cuando haya disminución de la tolerancia al esfuerzo por lesiones

cardiovasculares y/o pulmonares secundarias a la COVID-19 y cuando sea preciso determinar el origen de la disnea⁵⁸⁻⁶⁰. Sin embargo, debido a su limitada disponibilidad, especialmente en los centros de atención primaria y comunitaria, se recomiendan las pruebas de campo como, por ejemplo, la prueba de marcha de seis minutos (PM6 M) o el *Shuttle test*⁵⁸. Además, la prueba de *sit-to-stand test (STS)* de un minuto ha demostrado ser útil para evaluar la capacidad funcional de estos pacientes y detectar desaturación por esfuerzo, igual que la PM6 M^{61,62}. La escala de Borg modificada se empleará durante estas pruebas para la evaluación de la disnea de esfuerzo. Finalmente, para valorar la persistencia de un trastorno del sistema nervioso autónomo, es conveniente evaluar la recuperación de la FC durante el primer minuto tras la realización de cualquier prueba de esfuerzo.

Fragilidad y equilibrio. Una opción ampliamente utilizada en la población con COVID-19 que integra la evaluación de la velocidad de marcha, equilibrio y la fuerza de miembros inferiores es el *short physical performance battery*, siendo esta además, una prueba de fragilidad⁶³. Otras alternativas viables en cualquier contexto clínico serían el *timed up and go test*⁴³, o la velocidad de marcha o *gait speed*⁶⁴ y el *STS* de 30 segundos y/o el de cinco repeticiones.

Calidad de vida relacionada con la salud, salud mental y calidad del sueño. Se recomiendan las escalas genéricas como el *Short-Form-36* y *European Quality of Life-5 Dimensions*⁵⁵ para la evaluación de la calidad de vida. También será importante mantenerse alerta sobre las posibles repercusiones de la COVID-19 en la salud mental de las personas. Para ello, se recomienda el estudio de síntomas como la depresión, la ansiedad, o el síndrome de estrés post-traumático, pudiendo ser empleadas escalas como la *Hospital Anxiety and Depression Scale*, *Montreal cognitive assessment* y la *Primary Care Post-Traumatic Stress Syndrome questionnaire*^{5,44}. Además, la inclusión de herramientas de evaluación como el *Pittsburgh Sleep Quality Index* podrá ser apropiada para evaluar la calidad del sueño de estas personas³¹.

Algoritmo de decisión terapéutica

La gran variabilidad de manifestaciones clínicas y el escaso conocimiento de los mecanismos involucrados en la aparición de estas hacen que la situación clínica del paciente tras la fase aguda de la enfermedad sea muy heterogénea y de difícil abordaje. La evidencia actual no permite definir de manera específica un tratamiento idóneo para personas que han sufrido la COVID-19. Tal y como recomiendan las guías de práctica clínica, su abordaje terapéutico debe ser cauteloso y ha de basarse en una evaluación exhaustiva y holística^{15,39,44}.

Cabe recordar que las personas que han pasado la COVID-19 pueden presentar una reducción de su capacidad de ejercicio tras evaluación con prueba de esfuerzo incremental, siendo el desacondicionamiento muscular la principal causa de esta limitación⁵⁹. Sin embargo, no hay que olvidar las posibles alteraciones del cronotropismo y del sistema nervioso autónomo que pueden afectar la función y respuesta cardíaca, así como la desaturación asociada al esfuerzo^{15,39,44}. En consecuencia, es muy importante que el fisioterapeuta esté siempre pendiente de las respuestas clínicas y de la sintomatología durante y después de su intervención.

Los objetivos terapéuticos se establecerán según las necesidades individuales de cada sujeto y en función de los resultados de la evaluación. Estos se centrarán en: recuperar o mejorar la función cardiorrespiratoria, la capacidad física y funcional, reducir la debilidad muscular (tanto periférica como respiratoria), disminuir el dolor y la fatiga, controlar la disnea (tanto en reposo como durante las actividades) y recuperar o mejorar la autonomía del paciente^{15,39}.

La duración de la intervención de fisioterapia respiratoria podrá variar según los objetivos planteados, la heterogeneidad de las manifestaciones clínicas y las posibles patologías de base que puedan coexistir. Sin embargo, la recomendación general será planificar un programa de, como mínimo, seis a ocho semanas de duración¹. Asimismo, la administración de estas intervenciones podrá realizarse tanto a nivel hospitalario, ambulatorio como a nivel domiciliario y/o mediante fisioterapia digital en el entorno comunitario^{39,65}.

A continuación, se propone un algoritmo de decisión terapéutica basado en la evaluación previa y centrado en las intervenciones específicas de fisioterapia respiratoria (fig. 1). La fatiga crónica o fatiga post-esfuerzo no debería contraindicar la participación en las AVD o el ejercicio de baja intensidad, pero sí que requiere controlar la posible aparición de los síntomas relacionados con el ejercicio mediante su reevaluación y seguimiento exhaustivos. Por ello, la prescripción de ejercicio terapéutico se hará totalmente individualizada, supervisada por los equipos de fisioterapia y con estrecha monitorización de la intensidad de la fatiga y FC durante el ejercicio. Ante la ausencia de prueba de esfuerzo cardiopulmonar incremental, en estos casos, la realización de ejercicio no debería superar los 15 latidos por encima de la FC de reposo, y se recomienda controlar la intensidad o detener el ejercicio en función de la aparición de síntomas asociados a la fatiga post-esfuerzo.

Aquellos pacientes con claros síntomas de desacondicionamiento serán candidatos a recibir programas de ejercicio terapéutico. En caso de presentar debilidad adquirida en la UCI, con fuerza muscular periférica disminuida y/o disminución en la valoración mediante *STS* se recomienda comenzar con entrenamiento de la musculatura periférica. Si el desacondicionamiento se puede confirmar con prueba de esfuerzo cardiopulmonar se considerará también el entrenamiento aeróbico de moderada-alta intensidad. Asimismo, ante la ausencia de prueba de esfuerzo se valorará la disnea y desaturación, tanto en reposo como en esfuerzo. Pacientes con una $SpO_2 < 96\%$ en reposo o una caída de más del 3% durante ejercicio o pruebas de evaluación como *STS* o *PM6 M* se beneficiarán de los ejercicios de control respiratorio añadidos al entrenamiento aeróbico. En caso de desaturación persistente ($SpO_2 \leq 92\%$) o requerimiento de oxígeno suplementario, la supervisión de estos pacientes deberá ser más estricta, especialmente si se prescribe ejercicio terapéutico. Ante síntomas relacionados con la alteración del sistema nervioso autónomo y/o taquicardia postural ortostática, se recomienda realizar un tratamiento enfocado al trabajo motor en decúbito supino, así como ejercicios de equilibrio y coordinación.

La prescripción de ejercicio terapéutico en pacientes severamente afectados y con diversas manifestaciones clínicas (alteraciones cardíacas importantes), así como en los que persista una infección activa, se limitará o pospondrá hasta mejoría clínica y/o según evaluación individualizada de cada caso.

Fisioterapia respiratoria en la era COVID-19

La pandemia ha provocado un cambio de paradigma en el planteamiento de los servicios de salud en la comunidad. El confinamiento estimuló el cambio en el modelo gracias al uso masivo de la tecnología, lo cual permitió mantener las intervenciones asistenciales a distancia. En este sentido, la *e-Health*^{66,67} puede ser una oportunidad para la fisioterapia respiratoria, la cual debe mostrar el dominio tecnológico y la capacidad para el cambio tanto para el paciente agudo, como post-agudo y crónico⁶⁸.

La actual fisioterapia respiratoria debe basarse en la atención centrada en la persona para garantizar cuatro elementos clave: 1) el acceso (reducción de las restricciones geográficas); 2) el aprovechamiento de espacios comunitarios (entorno urbano, zonas verdes

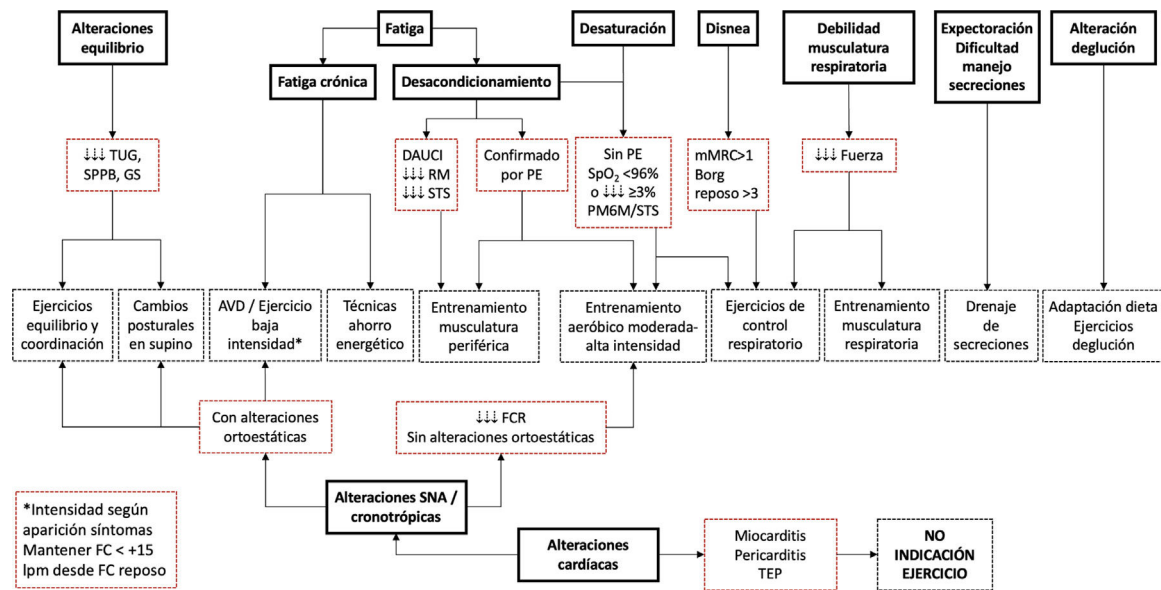


Figura 1. Algoritmo de decisión terapéutica de fisioterapia respiratoria
 AVD: actividades de la vida diaria; DAUCI: debilidad adquirida en unidad de cuidados intensivos; FC: frecuencia cardíaca; FCR: frecuencia cardíaca de recuperación; GS: *gait speed* o velocidad de marcha; lpm: latidos por minuto; Mmrc: *Medical Research Council* modificada; PE: prueba de esfuerzo; PM6 M: prueba de marcha de 6 minutos; RM: repeticiones máximas; SNA: sistema nervioso autónomo; SPPB: *short physical performance battery*; SpO₂: saturación de oxígeno; STS: *sit-to-stand test*; TEP: tromboembolismo pulmonar; TUG: *timed-up and go test*.

y azules, etc.); 3) aceptación y adherencia a largo plazo (considerar las características, intereses, preferencias, motivaciones, barreras y facilitadores del individuo); y 4) uso de las tecnologías de la información y comunicación⁶⁹. En este sentido, la *Person-Centered Therapeutic Relationship in Physiotherapy Scale* es un instrumento útil y válido para evaluar la calidad de este enfoque asistencial⁷⁰.

Conclusiones

La fisioterapia respiratoria se presenta como un elemento clave dentro de la atención interdisciplinar de las personas que presentan manifestaciones clínicas tras superar la COVID-19. Para optimizar los recursos disponibles, se propone un algoritmo de decisión terapéutica basado en una evaluación exhaustiva y en la elección, adaptación y aplicación de la intervención centrada en la persona. Asimismo, la fisioterapia digital y el uso de espacios comunitarios ofrecen una oportunidad para responder a las crecientes demandas de salud en esta población.

Financiación

Este trabajo no ha recibido ningún tipo de financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Spruit MA, Holland AE, Singh SJ, Tonia T, Wilson KC, Troosters T. COVID-19: Interim Guidance on Rehabilitation in the Hospital and Post-Hospital Phase from a European Respiratory Society and American Thoracic Society-coordinated International Task Force. *Eur Respir J.* 2020;56(6), <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.02197-2020>.
2. Vitacca M, Lazzeri M, Guffanti E, Frigerio P, D'Ambrosia F, Gianola S, et al. Associazione Riabilitatori dell'Insufficienza Respiratoria Sip Società Italiana di Pneumologia Aifi Associazione Italiana Fisioterapisti And Sifir Società Italiana di Fisioterapia E Riabilitazione. Italian suggestions for pulmonary rehabilitation in COVID-19 patients recovering from acute respiratory failure: results of a Delphi process. *Monaldi Arch Chest Dis.* 2020;90(2), <http://dx.doi.org/10.4081/monaldi.2020.1444>.

3. Cieza A, Causey K, Kamenov K, Hanson SW, Chatterji S, Vos T. Global estimates of the need for rehabilitation based on the Global Burden of Disease study 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2021;396(10267):2006–17, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32340-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32340-0).
4. Miranda G, Gómez A, Pleguezuelos E, Capellas L. Rehabilitación respiratoria en España. Encuesta SORECAR. *Rehabilitación.* 2011;45(3):247–55, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rh.2011.04.004>.
5. Yohannes AM, Connolly MJ. Pulmonary rehabilitation programmes in the UK: a national representative survey. *Clin Rehabil.* 2004 Jun;18(4):444–9, <http://dx.doi.org/10.1191/0269215504cr736oa>.
6. Janssens W, Corhay JL, Bogaerts P, Derom E, Frusch N, Dang DN, et al. How resources determine pulmonary rehabilitation programs: A survey among Belgian chest physicians. *Chron Respir Dis.* 2019;16, <http://dx.doi.org/10.1177/1479972318767732>.
7. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Internet]. London, UK: NICE; 2020 Dic. 18 [consultado 9 Jul 2021] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
8. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint].* 2021, <http://dx.doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>.
9. Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers [Internet]. U.S. Department of Health & Human Services. Centers for Disease and Control and Prevention (CDC). 2021 Julio 9 [consultado 9 Jul 2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>.
10. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626–31, <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
11. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7(12):ofaa509, <http://dx.doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>.
12. Venturini S, Benatti SV, Casati M, Binda F, Zuglian G, Imeri G, et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect.* 2021;149:e32, <http://dx.doi.org/10.1017/S0950268821000145>.
13. Ceravolo MG, Arienti C, de Sire A, Andrenelli E, Negrini F, Lazzarini SG, et al. Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2020;56(6):839–45, <http://dx.doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06501-6>.
14. Living with Covid19 – Second review [Internet]. NIHR. 2021 Marzo 16 [consultado 9 Jul 2021]. Disponible en: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19-second-review/#What>.
15. Guía clínica para la atención al paciente Long Covid/ Covid Persistente. Versión 01. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMGE); 2021.
16. Bested AC, Marshall LM. Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health.* 2015;30(4):223–49, <http://dx.doi.org/10.1515/reveh-2015-0026>.

17. Beyond Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: Redefining an Illness. *Mil Med.* 2015;180(7):721–3. <http://dx.doi.org/10.17226/19012>.
18. Stussman B, Williams A, Snow J, Gavin A, Scott R, Nath A, et al. Characterization of Post-exertional Malaise in Patients With Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome. *Front Neurol.* 2020;11:1025. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.01025>.
19. Davis H, Assaf G, McCorkell L, Wei H, Low R, Re'em Y, et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. *medRxiv.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1101/2020.12.24.20248802>.
20. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, Morley AJ, Viner J, Attwood M, 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. <http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-216086>.
21. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603–5. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2020.12603>.
22. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufls E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(2):258–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>.
23. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2021;174(4):576–8. <http://dx.doi.org/10.7326/M20-5661>.
24. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81(6):e4–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>.
25. Medrinal C, Prieur G, Bonnevie T, Gravier FE, Mayard D, Desmalls E, et al. Muscle weakness, functional capacities and recovery for COVID-19 ICU survivors. *BMC Anesthesiol.* 2021;21(1):64. <http://dx.doi.org/10.1186/s12871-021-01274-0>.
26. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601–15. <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
27. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open.* 2021;11(3). <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2020-048391>.
28. Milanese M, Anselmo M, Buscaglia S, Garra L, Goretti R, Parodi L, et al. COVID-19 6 months after hospital discharge: pulmonary function impairment and its heterogeneity. *ERJ Open Res.* 2021;7(3):00196–2021. <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00196-2021>.
29. Torres-Castro R, Vasconcello-Castillo L, Alsina-Restoy X, Solis-Navarro L, Burgos F, Puppo H, et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonology.* 2021;27(4):328–37. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2020.10.013>.
30. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021;93(2):1013–22. <http://dx.doi.org/10.1002/jmv.26368>.
31. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e2111417. <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.11417>.
32. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82(3):378–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>.
33. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220–32. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
34. Wu X, Liu X, Zhou Y, Yu H, Li R, Zhan Q, 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):747–54. [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00174-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00174-0).
35. Pan Y, Yu Z, Yuan Y, Han J, Wang Z, Chen H, et al. Alteration of Autonomic Nervous System Is Associated With Severity and Outcomes in Patients With COVID-19. *Front Physiol.* 2021;12:630038. <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2021.630038>.
36. Gandotra S, Lovato J, Case D, Bakhrun RN, Gibbs K, Berry M, et al. Physical function trajectories in survivors of acute respiratory failure. *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16:471–7. <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201806-375OC>.
37. Smith JM, Lee AC, Zeleznik H, Coffey Scott JP, Fatima A, Needham DM, et al. Home and Community-Based Physical Therapist Management of Adults With Post-Intensive Care Syndrome. *Phys Ther.* 2020;100(7):1062–73. <http://dx.doi.org/10.1093/ptj/pzaa059>.
38. Balady GJ, Arena R, Sietsema K, Myers J, Coke L, Fletcher GF, et al. American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Peripheral Vascular Disease; Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Clinician's Guide to cardiopulmonary exercise testing in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2010;122(2):191–225. <http://dx.doi.org/10.1161/CIR.0b013e3181e52e69>.
39. World Physiotherapy Response to COVID-19 Briefing Paper 9. Safe rehabilitation approaches for people living with Long COVID: physical activity and exercise [Internet]. London, UK: World Physiotherapy; 2021 Julio 30 [consultado 9 Jul 2021] Disponible en: <https://world.physio/sites/default/files/2021-06/Briefing-Paper-9-Long-Covid-FINAL-2021.pdf>.
40. Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro CM. *Fatigue Assessment Scale (FAS)*. En: Shahid A, Wilkinson K, Marcu S, Shapiro C, editores. *STOP, THAT and One Hundred Other Sleep Scales*. New York, NY: Springer; 2011. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9893-4_33.
41. National Institute for Health and Care Excellence. *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management*. London, UK: NICE; 2020 Julio 30 [consultado 9 Jul 2021] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10091>.
42. Cotler J, Holtzman C, Dudun C, Jason LA. A Brief Questionnaire to Assess Post-Exertional Malaise. *Diagnostics (Basel).* 2018;8(3):66. <http://dx.doi.org/10.3390/diagnostics8030066>.
43. Sibila O, Molina-Molina M, Valenzuela C, Ríos-Cortés A, Arbillaga-Etxarri A, Torralba García Y, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para el seguimiento clínico post-COVID-19. *Open Respiratory Archives.* 2020;2(4):278–83. <http://dx.doi.org/10.1016/j.opresp.2020.09.002>.
44. Postigo-Martin P, Cantarero-Villanueva I, Lista-Paz A, Castro-Martín E, Arroyo-Morales M, Seco-Calvo J. A COVID-19 Rehabilitation Prospective Surveillance Model for Use by Physiotherapists. *J Clin Med.* 2021;10(8):1691. <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10081691>.
45. Johnson AM, Smith SM. A review of general pain measurement tools and instruments for consideration of use in COPD clinical practice. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:923–9. <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S119889>.
46. Key AL, Holt K, Warburton CJ, Walker PP, Earis JE. Use of zonal distribution of lung crackles during inspiration and expiration to assess disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Postgrad Med J.* 2018;94(1113):381–5. <http://dx.doi.org/10.1136/postgradmedj-2017-135320>.
47. Macht M, White SD, Moss M. Swallowing dysfunction after critical illness. *Chest.* 2014;146(6):1681–9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-1133>.
48. Madrid-Mejía W, Gochicoa-Rangel L, Padilla JRP, Salles-Rojas A, González-Molina A, Salas-Escamilla I, et al. Improvement in Walking Distance Lags Raise in Lung Function in Post-COVID Patients. *Arch Bronconeumol.* 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2021.04.027>.
49. Stark T, Walker B, Phillips JK, Fejer R, Beck R. Hand-held dynamometry correlation with the gold standard isokinetic dynamometry: a systematic review. *PM R.* 2011;3(5):472–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2010.10.025>.
50. Cruz-Jentoft AJ, Sayer AA. Sarcopenia. *Lancet.* 2019;393(10191):2636–46. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31138-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31138-9).
51. Reynolds JM, Gordon TJ, Robergs RA. Prediction of one repetition maximum strength from multiple repetition maximum testing and anthropometry. *J Strength Cond Res.* 2006;20(3):584–92. <http://dx.doi.org/10.1519/R-15304.1>.
52. Lavezziana P, Albuquerque A, Aliverti A, Babb T, Barreiro E, Dres M, et al. ERS statement on respiratory muscle testing at rest and during exercise. *Eur Respir J.* 2019;53(6):1801214. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01214-2018>.
53. 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(1):2001494. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.01494-2020>.
54. Lorca LA, Leao Ribeiro I, Torres-Castro R, Sacomori C, Rivera C. Propiedades psicométricas de la escala Post-COVID-19 Functional Status Scale para adultos sobrevivientes de COVID-19. *Rehabilitacion.* 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rh.2021.07.002>.
55. Torres-Castro R, Solis-Navarro L, Sitjà-Rabert M, Vilaró J. Functional Limitations Post-COVID-19: A Comprehensive Assessment Strategy. *Arch Bronconeumol.* 2021;57 Suppl 1:7–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2020.07.025>.
56. Radtke T, Crook S, Kaltsakas G, Louvaris Z, Berton D, Urquhart DS, et al. ERS statement on standardisation of cardiopulmonary exercise testing in chronic lung diseases. *Eur Respir Rev.* 2019;28(154):180101. <http://dx.doi.org/10.1183/16000617.0101-2018>.
57. Clavario P, De Marzo V, Lotti R, Barbara C, Porcile A, Russo C, et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3months follow-up. *Int J Cardiol.* 2021;340:113–8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2021.07.033>.
58. Holland AE, Spruit MA, Troosters T, Puhan MA, Pepin V, Saey D, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society technical standard: field walking tests in chronic respiratory disease. *Eur Respir J.* 2014;44(6):1428–46. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00150314>.
59. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, Pitari F, Brambilla E, Luraschi S, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J.* 2021;58(2):2100870. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00870-2021>.
60. Gao Y, Chen R, Geng Q, Mo X, Zhan C, Jian W, et al. Cardiopulmonary exercise testing might be helpful for interpretation of impaired pulmonary function in recovered COVID-19 patients. *Eur Respir J.* 2021;57(1):2004265. <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.04265-2020>.
61. Núñez-Cortés R, Rivera-Lillo G, Arias-Campoverde M, Soto-García D, García-Palomera R, Torres-Castro R. Use of sit-to-stand test to assess the physical capacity and exertional desaturation in patients post COVID-19. *Chron Respir Dis.* 2021;18. <http://dx.doi.org/10.1177/1479973121999205>, 1479973121999205.
62. Carlucci A, Paneroni M, Carotenuto M, Bertella E, Cirio S, Gandolfo A, et al. Prevalence of exercise-induced oxygen desaturation after recovery from SARS-CoV-2 pneumonia and use of lung ultrasound to predict need for pulmonary rehabilitation. *Pulmonology.* 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.05.008>, S2531-0437(21)00117-3.
63. Simonelli C, Paneroni M, Vitacca M, Ambrosino N. Measures of physical performance in COVID-19 patients: a mapping review. *Pulmonology.* 2021. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pulmoe.2021.06.005>, S2531-0437(21)00125-2.

64. Olezene CS, Hansen E, Steere HK, Giacino JT, Polich GR, Borg-Stein J, et al. Functional outcomes in the inpatient rehabilitation setting following severe COVID-19 infection. *PLoS One*. 2021;16(3):e0248824, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0248824>.
65. He ZF, Zhong NS, Guan WJ. The benefits of pulmonary rehabilitation in patients with COVID-19. *ERJ Open Res*. 2021;7(2):00212–2021, <http://dx.doi.org/10.1183/23120541.00212-2021>.
66. Report of the World Physiotherapy/INPTRA digital physical therapy practice task force. [Internet]. London, UK: World Physiotherapy; 2019 Julio 30 [consultado 9 Jul 2021] Disponible en: <https://world.physio/sites/default/files/2020-06/WCPT-INPTRA-Digital-Physical-Therapy-Practice-Task-force-March2020.pdf>.
67. WHO guideline: recommendations on digital interventions for health system strengthening. [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 Julio 30 [consultado 9 Jul 2021] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311941/9789241550505-eng.pdf?ua=1>.
68. Salawu A, Green A, Crooks MG, Brixey N, Ross DH, Sivan M. A Proposal for Multidisciplinary Tele- Rehabilitation in the Assessment and Rehabilitation of COVID-19 Survivors. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):4890, <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph17134890>.
69. Holland AE, Cox NS, Houchen-Wolloff L, Rochester CL, Garvey C, ZuWallack R, et al. Defining Modern Pulmonary Rehabilitation. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(5):e12–29, <http://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.202102-146ST>.
70. Rodríguez-Nogueira Ó, Morera Balaguer J, Nogueira López A, Roldán Merino J, Botella-Rico JM, Del Río-Medina S, et al. The psychometric properties of the person-centered therapeutic relationship in physiotherapy scale. *PLoS One*. 2020;15(11):e0241010, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0241010>.