



UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

INFORME DE INVESTIGACIÓN SOBRE:

**“QUE SABEMOS DEL SÍNDROME POST-COVID: UNA REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA”**

Requisito previo para optar por el título de Médico:

Autora: Rea Chusin, Nataly Celena

Tutora: Dra. Esp. Palacios Vargas, Doris Vanesa

Septiembre 2022

Ambato – Ecuador

APROBACIÓN DEL TUTOR

En calidad de Tutor del Proyecto de Investigación sobre el tema: **“QUE SABEMOS DEL SÍNDROME POST-COVID: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”** de Rea Chusin Nataly Celena, estudiante de la Carrera de Medicina; considero que reúne los requisitos y méritos suficientes para ser sometido a la evaluación del jurado examinador, designado por el Honorable Consejo Directivo de la Facultad Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Ambato.

Ambato, Septiembre 2022

LA TUTORA



Firmado electrónicamente por:
**DORIS VANESA
PALACIOS
VARGAS**

.....
Dra. Esp. Palacios Vargas, Doris Vanesa

AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Los criterios emitidos en el presente trabajo de investigación: **“QUE SABEMOS DEL SÍNDROME POST-COVID: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, sus contenidos, ideas, análisis y conclusiones son de completa responsabilidad de mi persona, como autor de este trabajo de titulación.

Ambato, Septiembre 2022

LA AUTORA



Firmado electrónicamente por:

**NATALY
CELENA REA**

.....

Rea Chusin, Nataly Celena

DERECHOS DE AUTOR

Autorizo a la Universidad Técnica de Ambato para que haga de este proyecto de investigación o parte de él, un documento disponible para su lectura consulta y procesos de investigación, dentro de la normativa universitaria. Cedo los Derechos en línea patrimoniales de mi proyecto de investigación, con fines de difusión pública, además apruebo la reproducción de este trabajo de investigación dentro de las regulaciones de la Universidad, siempre y cuando esta reproducción no suponga una ganancia económica y se realice respetando mis derechos de autor.

Ambato, Septiembre 2022

LA AUTORA



Firmado electrónicamente por:
**NATALY
CELENA REA**

.....

Rea Chusin, Nataly Celena

APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR

Los miembros del Tribunal Examinador aprueban el Informe del Proyecto de Investigación, sobre el tema: **“QUE SABEMOS DEL SÍNDROME POST-COVID: UNA REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA”**, de Rea Chusin Nataly Celena, estudiante de la Carrera de Medicina.

Ambato, Septiembre 2022

Para su constancia firman:

PRESIDENTE/A

1er Vocal

2do Vocal

DEDICATORIA

Dedicado primero a Dios porque cada día bendice mi vida con la hermosa oportunidad de estar y disfrutar alado de las personas que amo, por darme la capacidad de poder avanzar con este un paso más en mi vida profesional, y de su infinito amor conmigo.

A mis padres por ser los principales promotores de mis sueños, gracias a ellos por cada día confiar y creer en mí y en mis expectativas, a mi madre por estar dispuesta acompañarme cada larga y agotadora noche de estudio, en las que su compañía y la llegada de sus cafés era para mí como agua en el desierto; a mi padre por siempre desear y anhelar siempre lo mejor para mi vida, gracias por cada consejo y por cada una de sus palabras que me guiaron durante mi vida estudiantil.

“Entrega al Señor todo lo que haces, confía en él y él te ayudara” [Salmos 37:5]

--Nataly--

ÍNDICE GENERAL

CONTENIDO

APROBACIÓN DEL TUTOR	ii
AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN	iii
DERECHOS DE AUTOR.....	iv
APROBACIÓN DEL TRIBUNAL EXAMINADOR.....	v
DEDICATORIA	vi
ÍNDICE GENERAL	vii
RESUMEN EJECUTIVO	viii
ABSTRACT	ix
INTRODUCCIÓN	1
CONTENIDOS.....	2
CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO	2
1.1 Antecedentes investigativos	2
1.2 OBJETIVOS	6
1.2.1 General	6
1.2.2 Específicos	6
CAPÍTULO II.- ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN	7
Introducción	8
Metodología.....	9
Resultados y discusión	10
Conclusiones	15
CAPÍTULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	16
3.1 Conclusiones	16
3.2 Recomendaciones	17
MATERIALES DE REFERENCIA	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	18

RESUMEN EJECUTIVO

Introducción: La nueva preocupación por el sistema de salud es el síndrome post-COVID, el cual se manifestó en algunos pacientes que presentaron síntomas a largo plazo después de COVID-19, siendo así personas que ingresan a cuidados intensivos y con antecedentes patológicos los que más riesgo poseen, su patología aún sigue en investigación por lo que en la actualidad solo existen hipótesis que intentan explicar su existencia.

Objetivo: Brindar información actualizada del síndrome post-COVID-19, síntomas/signos, clasificación, patogenia, tratamiento, a todas las personas que requieran contenido acerca de esta nueva patología.

Materiales y métodos: Para el presente trabajo se adquirió información por bases de datos ofrecidas por la universidad y otros encontrados en el internet. Información relevante en revista tales como Medical virology, The Lancet, ELSEVIER donde la información fue utilizada para la elaboración del trabajo de investigación.

Resultados y discusión: El término síndrome post-COVID-19 caracterizado por una calidad de vida deficiente, debido a síntomas que interrumpen las actividades laborales, como la fatiga o disnea que presenta la gran mayoría de pacientes, acompañado de estrés, trastornos del sueño que repercuten en la salud mental, incluso llegando a optar ideas suicidas. Para un manejo eficaz y oportuno a más de la medicina se requiere el trabajo de otras áreas de la salud.

Conclusión: El sistema respiratorio, cardiovascular y nervioso son los órganos que más síntomas/signos a largo plazo presentan en el síndrome post-COVID afectando la calidad de vida de cada paciente.

PALABRAS CLAVE: SÍNDROME POST-COVID LARGO, PATOGÉNESIS, TRATAMIENTO.

ABSTRACT

Introduction: The new concern for the health system is the post-COVID syndrome, which manifested itself in some patients who presented long-term symptoms after COVID-19, thus being patients who enter intensive care and with a pathological history those who they have more risk, their pathology is still under investigation, so currently there are only hypotheses that try to explain their existence.

Objective: Provide updated information on the post-COVID-19 syndrome, symptoms/signs, classification, pathogenesis, treatment, to all people who require content about this new pathology.

Materials and methods: For the present work, information was acquired through databases offered by the university and others found on the internet. Relevant information in journals such as Medical virology, The Lancet, ELSEVIER where the information was used to prepare the research work.

Results and discussion: The term post-COVID-19 syndrome characterized by poor quality of life, due to symptoms that interrupt work activities, such as fatigue or dyspnea that the vast majority of patients present, accompanied by stress, sleep disorders that have an impact on mental health, even reaching suicidal ideation. For an effective and timely management of medicine, the work of other areas of health is required.

Conclusion: The respiratory, cardiovascular and nervous systems are the organs that present the most long-term symptoms/signs in the post-COVID syndrome, affecting the quality of life of each patient.

KEYWORDS: LONG POST-COVID SYNDROME, PATHOGENESIS, TREATMENT.

INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo coronavirus (SARS-CoV-2) ha generado preocupación a los sistemas de salud debido a una débil eficacia del tratamiento instaurado ante su extensa propagación y alta tasa de morbimortalidad. Al comienzo de la pandemia por COVID-19 no se pensó que fuera una enfermedad crónica y tendría repercusiones en el transcurso del tiempo, por ese motivo se ha implementado el término COVID prolongado o síndrome post-COVID para definir a signos y síntomas clínicos que se diagnostica 3 meses después del inicio de la enfermedad por COVID-19, dura al menos 2 meses y los síntomas no pueden ser explicados por un diagnóstico alternativo, los síntomas pueden ser diferentes a los experimentados durante la enfermedad o persistir desde el cuadro inicial, así lo define la Organización Panamericana de la Salud (OPS). Este acontecimiento puede provocar, modificaciones radiológicas y compromiso en la función respiratoria por un largo tiempo. Según estudios realizados muestran que son más de 50 signos y síntomas que pueden presentarse en este síndrome reportados tanto en personas adultas, jóvenes e incluso niños. Abarca una gran cantidad de síntomas residuales persistentes con normalización microbiológica, donde incluyen dificultad para respirar, dolor en el pecho, palpitaciones e intolerancia ortostática, provocando daño a diferentes órganos y problemas de salud mental. Cualquier persona con antecedente de infección por COVID-19 tiene un alto riesgo de padecerla, así también los que presenten factores de riesgo como el asma, obesidad, fumadores o pacientes con cuadros severos, estadía en cuidados intensivos y periodos prolongados de ventilación mecánica. En la actualidad estudios muestran que el 35% de los pacientes tratados de forma ambulatoria contraen el síndrome post-COVID y el 87% en pacientes hospitalizados. Teniendo una prevalencia a nivel mundial del 10 al 30% en pacientes con antecedentes de infección aguda por SARS-Cov-2. Según la Oficina de Estadísticas Nacionales del Reino Unido (ONS) muestra que existe el 65% de prevalencia en Europa y en Latinoamérica con un 19% y un estudio realizado en Ecuador menciona que un 30% de las personas afectadas por este virus presentan este síndrome. De manera que es importante la investigación a fondo de los síntomas iniciales de la enfermedad que sean capaces de justificar un síndrome post-COVID en dependencia de la población, debido a que la patogenia de las secuelas tardías de COVID 19 aún no se encuentran definidas. Es necesario recabar información que pueda ser de utilidad a los profesionales de la salud para brindar una mejor atención a pacientes que padezcan de esta patología con la finalidad de poder abordar las consecuencias que van más allá de la infección aguda por SARS-CoV-2.

CONTENIDOS

CAPÍTULO I.- MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes investigativos

Al finalizar el año 2019 se dio a conocer por primera vez en Wuhan, China la existencia de un nuevo coronavirus denominado SARS-CoV-2 el mismo que se ha propagado a nivel mundial, dando como resultado la existencia de la pandemia en la que actualmente estamos cursando. En la actualidad cifras reportan más de 177 millones de personas infectadas por este virus a nivel mundial hasta febrero del 2022 (1).

La pandemia provocada por este fenómeno en ciertos pacientes empezó a referir persistencia de síntomas posterior a la recuperación aguda, construyendo así el síndrome post-COVID-19 manifestándose como una nueva entidad clínica, por la infección del virus SARS-CoV-2. El término fue propuesto en Twitter en mayo del 2020 por grupos de pacientes afectados, por lo que varios científicos se han centrado en analizar la presentación clínica, su epidemiología en donde formularon diferentes términos como “síndrome post-COVID-19”, “síndrome prolongado de COVID-19” “síndrome persistente de COVID-19” los mismos que son utilizados para su búsqueda (2) (3).

En octubre del 2021 la Organización Mundial de Salud (OMS) establece la primera definición: “Enfermedad que ocurre en personas que tienen antecedentes de SARS-CoV-2 probable o confirmado; generalmente en los primeros tres meses de haber adquirido el COVID-19, con síntomas y efectos que duran al menos dos meses”(3).

Existe una clasificación propuesta recientemente por el centro médico de la universidad de Cincinnati donde mencionan 5 categorías de síndrome post-COVID:

Tipo 1: recuperación variable en dependencia de la gravedad y condiciones subyacentes

Tipo 2: sintomatología persistente a los 6 meses desde el inicio de la enfermedad

Tipo 3: recuperación casi total con síntomas que se vuelven recurrentes

Tipo 3A: síntomas recurrentes durante tres meses

Tipo 3B: síntomas recurrentes durante seis meses

Tipo 4: pacientes asintomáticos, pero con una prueba positiva de SARS-CoV-2, el cual se vuelve sintomático

Tipo 4A: sintomático de unos a tres meses

Tipo 4B: sintomático más de tres meses

Tipo 5: pacientes asintomáticos o con algunos síntomas y mueren dentro de los próximos 12 meses (4).

Este síndrome se caracteriza por involucrar una gran variedad de síntomas y signos que

condicionan o amenazan a la calidad de vida del paciente. La gravedad de cada síntoma dependerá de la virulencia provocada en el sistema inmune de cada persona. Estudios actuales coinciden en que el síntoma principal es la disnea (fatiga) con una incidencia del 17.5% y el 72% en pacientes hospitalizados, e incluso se presenta en trabajadores de la salud, mientras que en pacientes que han ingresado a unidad de cuidados intensivos es el 65.6% intensificando cada síntoma.

Los síntomas/signos se van a presentar de acuerdo a los órganos afectados:

Sistema respiratorio: el objetivo principal de este virus, el 80% causando daño en las vías respiratorias altas y en el peor de los casos un 20% alcanza los alvéolos reflejándose en radiografías de tórax los infiltrados pulmonares. La disnea y la tos son los síntomas que con mayor frecuencia son descritos en las diferentes bibliografías. Según autores la disnea se podría producir por restricción de la expansión de volumen corriente, hipoxia de esfuerzo, patrón respiratorio más rápido y superficial. Exámenes complementarios como la radiografía de tórax o tomografía computarizada ayudan a visualizar signos como opacidad en vidrio esmerilado característico en esta patología (5).

Sistema cardiovascular: el mayor problema es la lesión miocárdica, provocando insuficiencia cardíaca, miocarditis por niveles elevados de troponina y péptido natriurético, todo esto dado por posibles mecanismos como el aumento de la resistencia vascular pulmonar, sobreestimulación del sistema renina angiotensina (RAS) que media los efectos nocivos en el sistema cardiovascular. Entre los síntomas que destacan son: palpitaciones y dolor torácico (6).

Sistema neurológico: los síntomas depresivos son comunes en este síndrome debido al daño inflamatorio provocado por este fenómeno, en investigaciones de pacientes fallecidos por SARS el virus cruza la barrera hematoencefálica hacia el hipotálamo a través de la vía olfativa provocando que el paciente presente enfermedades neuropsiquiátricas y neurocognitivas donde se incluye la depresión que es el principal síntoma de consulta médica lo que ha resultado un elevado riesgo de suicidio (7).

Sistema gastrointestinal: entre los más comunes tenemos dolor abdominal, reflujo ácido, distensión abdominal, eructos, diarrea, por la presencia del receptor celular ACE2 en el epitelio escamoso y columnar medio del sistema digestivo (8).

Dermatológico: la principal molestia fue la pérdida de cabello observada en el 20% de las personas adquirida por una situación de estrés o una infección viral (9).

El mecanismo de cómo se produce el síndrome post-COVID aun es de investigación, dentro de las últimas publicaciones mencionan que después de adquirir el COVID-19, el

cuerpo da una respuesta inflamatoria sistémica o también conocido como SIRS y respuesta compensatoria (CARS) produciendo inmunosupresión posterior a la infección, con la finalidad de mantener un estado proinflamatorio, evitar la disfunción multiorgánica y mantener una homeostasis inmunológica (6).

Estas respuestas inflamatorias dependen:

- De la exposición viral
- Antecedentes presentes o ausentes del humano
- Estado de inmunocompetencia ante la tormenta de citocinas (6)

Su inicio es en el receptor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE2) que se encuentra en la superficie celular de la mayor parte de los órganos, donde se une el SARS-CoV-2. Obteniendo una respuesta controlada por parte de los monocitos, macrófagos, células CD4 y CD8, esto ocurre en la mayoría de pacientes, mientras que en el síndrome post-COVID existe una desregulación inmune de estas células provocando una tormenta de citoquinas por la inflamación prolongada. El aumento descontrolado de las citocinas inflamatoria y en mayor parte la IL6 alteran la función neuronal penetrando la barrera hematoencefálica contribuyendo a la aparición de complicaciones del sistema nervioso central. Otra de las afecciones que ocurre es el deterioro del ácido gamma aminobutírico (GABA) lo que podría explicar la fatiga neuromotora, cognitiva según investigaciones realizadas (4).

Su respectivo manejo se basa en un tratamiento multidisciplinario, dependiendo del perfil sintomático y la necesidad de cada paciente. Existen opciones como rehabilitación respiratoria, aeróbicos, fortalecimiento de músculos respiratorios, ayuda psicológica y farmacológico. Dentro de la más utilizada por los profesionales y teniendo en cuenta que el síntoma principal es la disnea, la rehabilitación cardiopulmonar se ha vuelto estratégico, la misma que involucra entrenamiento aeróbico, de fuerza y técnicas de respiración (5)(10).

La técnica aeróbica se incrementa de acuerdo a la frecuencia cardíaca y la capacidad del paciente, mientras que la técnica de respiración está orientada en la respiración diafragmática con ejercicio de relajación que también ayudan a reducir la ansiedad dando como resultado un mejor estado de ánimo. Se debe realizar con una espiración prolongada, flexionando el tronco en una posición sentada y una inspiración con extensión del tronco, tendiendo como fin la expansibilidad de toda la caja torácica, controlar respiraciones lentas y profundas para fortalecer los músculos respiratorios. Se debe realizar sesiones de 5 a 10 minutos en todo el día. Esta técnica permite reducir la

disnea, estrés y ansiedad obteniendo una mejora en la calidad de vida (10) (11).

Dentro del tratamiento farmacológico no se evidencia aun algún medicamento que minimice los diversos síntomas por lo que se opta por dar un tratamiento sintomático con fármacos existentes como los antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol entre los más comunes (11)(12).

Por otra parte, se debe tomar en cuenta la vacunación contra el SARS-CoV-2 podrían contribuir en la prevención de los síntomas persistentes por lo que los programas de vacunación son de ayuda en el control de esta pandemia (13).

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 General

- El objetivo del presente trabajo es brindar información actualizada y vital que se han hecho, las cuales revelan el síndrome como una enfermedad multiorgánica la misma que se ha encontrado en diferentes artículos, guías, beses científicas publicadas recientemente para ayuda del personal de salud que requieran de esta investigación, mediante el cual poder obtener el título de médico general

1.2.2 Específicos

- Comprender los mecanismos patogénicos propuestos como hipótesis en los diferentes artículos encontrados, información esencial para el manejo terapéutico
- Identificar los diferentes síntomas y signos que presentan cada sistema u órgano afectado
- Exponer las medidas generales que se deben instaurar ante el padecimiento del síndrome post-COVID

CAPÍTULO II.- ARTÍCULO ACEPTADO PARA PUBLICACIÓN
“QUE SABEMOS DEL SÍNDROME POST-COVID: UNA REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA”

*"WHAT DO WE KNOW ABOUT POST-COVID SYNDROME: A BIBLIOGRAPHIC
REVIEW"*

Resumen

Introducción: En la actualidad la pandemia provocada por SARS-CoV-2 ha creado una nueva preocupación en el sistema de salud, debido a manifestaciones sistémicas a largo plazo en pacientes que cursaron con esta enfermedad, definiéndolo como síndrome post-COVID-19 en el 2020, ante la persistencia de síntomas requiriendo un manejo donde incluyan diversas especialidades que den alivio a las diferentes molestias manifestadas por el paciente. *Objetivo:* Este artículo se realiza con la finalidad de conocer y describir sobre el síndrome post-COVID-19 con información actualizada y útil para el conocimiento del personal de salud que se enfrente ante esta patología. *Metodología:* Se realizó una búsqueda en bases de datos como: MEDLINE/Pubmed, Google scholar, Springer, donde se halla información acerca de este tema. *Resultados:* Es una patología que presenta un amplio repertorio de síntomas que involucra a diferentes órganos lo que va a depender de ciertos factores de riesgo y las complicaciones que tuvo durante el proceso patológico. Existen biomarcadores que al futuro pueden convertirse en el Gold estándar para el diagnóstico del síndrome post-COVID-19, que permitirá verificar el funcionamiento de los órganos que han sido afectados. Estudios actuales proponen terapéuticas beneficiosas como la rehabilitación respiratoria cuyo objetivo es mejorar la función pulmonar. *Discusión:* En la actualidad aún no se conoce por completo el proceso fisiopatológico por el cual se producen síntomas persistentes, sin embargo, estudios muestran las posibles causas y cuadro clínico que predisponen a esta enfermedad, los mismos que serán atendidos en el primer nivel de atención y proporcionar un tratamiento sintomático. *Conclusión:* La revolución en el sistema de salud provocada por el SARS-CoV-2 nuevamente pone en prueba la capacidad de profesionales de la salud, por lo que investigaciones describen este fenómeno como síndrome post-COVID-19.

PALABRAS CLAVES:

COVID-19 PROLONGADO, SÍNDROME POST-COVID-19, COVID-19
PERSISTENTE

Abstract

Introduction: Currently, the pandemic caused by SARS-CoV-2 has created a new concern in the health system, due to long-term systemic manifestations in patients who have been with this disease, defining it as a post-COVID-19 syndrome in 2020, given the persistence of symptoms requiring management that includes various specialties that give relief to the different discomforts manifested by the patient. *Objective:* This article is carried out to know and describe about the post-COVID-19 syndrome with updated and useful information for the knowledge of health personnel who face this pathology. *Methodology:* A search was carried out in databases such as: MEDLINE/Pubmed, Google scholar, Springer, where information on this topic is found. *Results:* It is a pathology that presents a wide repertoire of symptoms that involves different organs which will depend on certain risk factors and the complications it had during the pathological process. There are biomarkers that in the future may become the gold standard for the diagnosis of post-COVID-19 syndrome, which will allow to verify the functioning of the organs that have been affected. Current studies propose beneficial therapies such as respiratory rehabilitation whose objective is to improve lung function. *Discussion:* At present it is not yet fully known the pathophysiological process by which persistent symptoms occur, however, studies show the possible causes and clinical picture that predispose to this disease, the same that will be attended at the first level of care and provide symptomatic treatment. *Conclusion:* The revolution in the health system caused by SARS-CoV-2 again tests the capacity of health professionals, so research describes this phenomenon as a post-COVID-19 syndrome.

KEYWORDS:

PROLONGED COVID-19, POST-COVID-19 SYNDROME, PERSISTENT COVID-19

Introducción

La infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) ocasionó diversos problemas y secuelas a nivel mundial. Una de las tantas preocupaciones, es el síndrome Post-COVID que se presenta en pacientes que lograron recuperarse, sin embargo, desarrollan síntomas nuevos o persistentes que duran semanas o meses después del diagnóstico de COVID-19 (14)(1). A nivel mundial se estima que un 10 al 20% de estas personas persistirán con una amplia gama de síntomas, en América Latina el escenario se vuelve complejo debido a los

frágiles sistemas de atención y la limitada capacidad de pruebas que permiten la detección del virus, por lo que el porcentaje de afectados va en ascenso. En Ecuador (Quito), se realizó un estudio donde refleja un 30% de la población, no se recupera por completo, manifestando sintomatología aun presente (15). Su incidencia varía según la gravedad de la enfermedad, en pacientes con una infección aguda se presenta de un 10 a un 35%, en pacientes hospitalizados e ingresados a unidad de cuidados intensivos pueden llegar hasta un 85% (1)(16). Dentro de sus manifestaciones clínicas se incluye: fatiga, disnea, anosmia, dificultad para conciliar el sueño, dolor de pecho, cefalea, tos. Según estudios realizados los problemas mentales también están presentes en la mayoría de los casos (17). Existen varias hipótesis para el desarrollo de esta amplia gama de síntomas, una de las cuales son la respuesta bioquímica e inflamatoria activa a largo plazo, otra es la hipoxia e hipoxemia por destrucción de capilares, a pesar de tener estas posibles explicaciones se requieren de estudios avanzados para poder confirmar dichas hipótesis (1)(18). La preexistencia de factores de riesgo como los problemas respiratorios, la diabetes e hipertensión son los principales responsables para generar el síndrome post-COVID-19, a pesar de este punto bajo, ciertas publicaciones indican buen pronóstico. En su gran mayoría serán tratados por profesionales del primer nivel de atención, por lo cual se ofrece un tratamiento sintomático y apoyo multidisciplinario, con el objetivo de provocar un efecto positivo en la calidad de vida del paciente (14)(19).

Objetivo

La presente revisión bibliográfica tiene como objetivo describir información recolectada de diferentes artículos científicos, que proporcionen al lector información importante que se han generado durante estos últimos años debido a la pandemia provocada por el SARS-CoV-2 y saber cómo manejar la situación que se presenta con este nuevo término, denominado síndrome post-COVID-19.

Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica en base de datos especializados como MEDLINE/Pubmed, Google scholar, UpToDate, Springer, y revistas tales como Elsevier, Española, Bronconeumol, The Lancet, en búsqueda de artículos científicos, metaanálisis y protocolos internacionales; publicados en internet en un intervalo de año del 2020 a 2022, en los cuales se encontró información sobre el síndrome post-COVID-19, se tuvieron en cuenta publicaciones en inglés y español priorizando la calidad de los estudios, considerando palabras claves como: COVID prolongado, síndrome post COVID y COVID persistente, se encontraron 45 documentos entre artículos, metaanálisis,

revisión bibliográfica, de los cuales se escogieron 29 por su relevancia en la información para la elaboración del presente trabajo.

Resultados y discusión

Resultados

El síndrome post-COVID o también denominado COVID prolongado es una patología que abarca secuelas físicas, médicas y cognitivas. En estos pacientes el virus no se encuentra activo, sin embargo, los pacientes aun sufren con síntomas persistentes. En la actualidad muchos autores lo definen como los síntomas/signos que aparecen 3 semanas o meses después de la enfermedad aguda (14)(1). Fue descrito por primera vez en mayo del 2020, en las redes sociales (Twitter) con el termino COVID prolongado, esto detono el significado de la persistencia de los síntomas, meses después de la infección por SARS-CoV-2. Tiene una incidencia del 20 al 90% de la población que se ha presentado esta enfermedad (17)(19)(20). El Instituto Nacional para la Salud y Excelencia en el Cuidado (NICE) del Reino Unido define al síndrome post-COVID-19 como el conjunto de signos y síntomas que continúan por más de 12 semanas tras haber superado la enfermedad, estas manifestaciones aparecen y son cambiantes con el tiempo, produciendo daño a nivel cardiovascular, respiratorio, gastrointestinal, neurológico, musculoesquelético, metabólico, renal, dermatológico, otorrinolaringológico y problemas psiquiátricos (18)(2). Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda optar por el termino condición post COVID-19, más allá de un nombre nos referimos a una definición universal, asignando el código U09.9 en la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) para post-COVID condiciones (16)(21).

Clasificación

En dependencia a la duración de los síntomas se puede dividir en dos etapas:

- Post-COVID agudo: donde los síntomas persisten > a 3 semanas, pero menos de 12 semanas
- Post-COVID crónico: los síntomas se propagan más allá de las 12 semanas (22)(23).

Epidemiología

La incidencia estimada en aquellos pacientes que han sido tratados ambulatoriamente por COVID-19, tienen del 10 al 35 % de certeza para que contraigan un síndrome post-COVID-19, los síntomas en estos pacientes pueden durar más de 3 semanas. Mientras que para pacientes hospitalizados tienen hasta el 80% de probabilidad para contraer esta

patología después de su infección base, estos síntomas pueden aparecer después semanas. El 60% de las personas infectadas presentan al menos un síntoma posterior COVID-19 (14)(20)(24).

En Ecuador (Quito), se realizó un estudio epidemiológico donde se evaluaron a pacientes no hospitalizados con un rango de edad de 12 a 54 años, en la cual el 64.3% de los pacientes presentan síntomas después de la infección a la cuarta y sexta semana, el 21.1% refirieron síntomas a la sexta y decima segunda semana, mientras que un 14.6% presentaron pasado las doce semanas. Demostrando que el 30% de la población refieren no sentirse recuperados ante la infección provocada por el SARS-CoV-2 (15).

Factores de riesgo

Dentro de los que predisponen a padecer esta enfermedad son: gravedad de la enfermedad base, en caso de haber requerido el ingreso hospitalario o a unidad de cuidados intensivos, necesidad de soporte ventilatorio, edad mayor a 50 años, sexo femenino con una relación (2:1), comorbilidades como el asma, enfermedad respiratoria previa, obesidad, diabetes, hipertensión, cáncer, inmunosupresión, son factores que aumentan el grado de morbimortalidad (18)(25)(26).

Biomarcadores: Estudios recientes descubrieron que los niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre (BUN) y dímero D están relacionados ampliamente con la disfunción pulmonar, en pacientes que a los tres meses son dados de alta hospitalaria (11). Las lesiones pulmonares que se observan en estudios de imagen son otro factor de riesgo, los cuales predisponen a que los biomarcadores inflamatorios se encuentren alterados, dentro de ellos tenemos al dímero D, la interleucina-6, PCR, procalcitonina. Los sobrevivientes de COVID-19 que presentan valores elevados del dímero D y PCR, más una disminución de linfocitos tienen un alto porcentaje de desarrollar síndrome post-COVID, este tipo de alteraciones nos puede servir como marcadores bases para caracterizar esta patología (24)(11).

Manifestaciones clínicas

Dentro de los principales síntomas tenemos; astenia, fatiga, dificultad respiratoria, pérdida de la función olfativa y gustativa, opresión torácica, dolores musculares, palpitaciones, tos seca, falta de concentración y alteraciones del sueño (14)(1)(23).

Manifestaciones respiratorias: esta patología causa daño principalmente a nivel pulmonar, dentro de este sistema el paciente refiere desde disnea que perdura durante mucho tiempo hasta un destete difícil de oxígeno y daño pulmonar fibrótico, acompañado tanto de alteraciones radiográficas como en la función respiratoria(19)(9).

En los primeros estudios realizados, muestra que la disnea se encuentra en el 40 % de los casos siendo el síntoma cardinal, otro de los síntomas es la tos con un 20 %, el dolor torácico entre un 5 a 10 %. La tomografía axial computarizada muestra daños a nivel pulmonar en el 35% de pacientes que ya superaron esta enfermedad con un tiempo estimado de 3 meses, donde se observan imágenes en vidrio deslustrado, fibrosis, bronquiectasias (19)(9)(27).

Manifestaciones cardíacas: entre las más evidentes tenemos: bradicardia, palpitaciones, miocarditis, pericarditis, lesión microvascular, insuficiencia cardíaca, arritmias infarto de miocardio (22)(5).

Manifestaciones gastrointestinales: se destaca el dolor abdominal, pérdida de apetito, náuseas, vómito y diarrea presente en un 3 al 10% de los casos, provocado por la alta expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 en el borde en cepillo de la mucosa del intestino delgado (19)(27)(28).

Manifestaciones neurológicas: múltiples artículos publicados en el 2020 informan que el sistema nervioso está involucrado ampliamente, produciendo diversos grados de depresión, trastornos del sueño, ansiedad y casi el 97% de los pacientes revelan tener síntomas de un estrés postraumático severo. El dolor muscular, mareos, cefalea, anosmia son síntomas que permanecen durante meses, requiriendo la atención de neurólogos. Sin embargo, para el 2021 se ha visto que el principal motivo de consulta son la ansiedad y depresión (29)(30)(31).

Manifestaciones musculo-esqueléticas: entre las más mencionadas son las artralgias, fibromialgias, calambres, fatiga y debilidad muscular que se han presentado posterior a la infección viral (19)(29)(32).

Manifestaciones dermatológicas: debido al COVID-19 el “efluvio telógeno” es una alopecia que se caracteriza por la caída difusa del pelo, con un tiempo estimado menor de 6 meses, se ha visto con mayor incidencia en estos últimos 2 años (33).

Fisiopatología

Se establecen posibles mecanismos fisiopatológicos para el desarrollo del síndrome post-COVID-19:

Uno de los daños causados es por la acción de citocinas inflamatorias junto con neutrófilos, monocitos y células de la inflamación que producen daño endotelial, epitelial, hasta llegar a los alveolos lo que ocasiona disfunciones orgánicas. Otro fenómeno es el estrés oxidativo, que se desencadena por la infección viral hacia los neumocitos tipo II, impidiendo la producción de antioxidantes necesarios para la formación de surfactantes

pulmonares y el panorama se pone aún peor debido al uso de oxígeno en pacientes g induciendo a una acumulación de especies reactivas de oxígeno celular en las mitocondrias, llegando a producir apoptosis celular y aumento del daño viral (23)(9). El daño hacia la inmunidad del huésped reacciona con respuesta protectora a través del interferón tipo I y Natural Killer más la tormenta de citocinas afectando a todas las células y tejidos de un órgano lesionado en este caso el pulmón que es el órgano de mayor daño. Hipótesis dadas por la afinidad que posee la proteína S con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) lo que ocasiona una transmisión más eficaz y generalizada del SARS-CoV-2 hacia el cuerpo humano (23)(9).

Tratamiento

El manejo de pacientes con síndrome post-COVID-19 requiere de apoyo multidisciplinario donde se incluya diversas especialidades que proporcionen ayuda, esto abarca: tratamiento sintomático, de problemas subyacentes, fisioterapia, terapia ocupacional y apoyo psicológico. En la que se investigue síntomas nuevos que pueden provocar secuelas tardías en diferentes órganos. Para aquellos pacientes que han tenido una enfermedad respiratoria significativa se deberá pedir una radiografía de tórax a las 12 semanas, por la presencia de cambios radiológicos que persisten, esto a consecuencia de la alteración en la transferencia de gases mediante la capacidad de difusión de monóxido de carbono que producen daño intersticial, y vascular mostradas en la radiografía (17)(20). Dentro de los exámenes de laboratorio podríamos solicitar: hemograma completo, electrolitos, función hepática, renal, troponina, proteína C reactiva, creatinina quinasa, dímero D, péptidos natriuréticos cerebrales y ferritina. Un electrocardiograma y análisis de orina (20)(34).

Rehabilitación: es recomendable realizar ejercicios aeróbicos según la capacidad de cada paciente, el nivel de dificultad se irá aumentando gradualmente hasta que la fatiga y disnea mejoren. Los ejercicios respiratorios mejoran el trabajo de los músculos que ayudan a la respiración en particular los músculos que conforman el diafragma, estos ejercicios se los debe realizar diariamente por un tiempo estimado de 5 a 10 minutos por ciclos en el día. La técnica se basa en una respiración donde se inhale por la nariz luego se expande el abdomen y finalmente se exhala a través de la boca. Permitiendo mejorar la función pulmonar, capacidad física, calidad de vida y controlar la ansiedad que presentan (19)(11).

La prueba de ejercicio cardiopulmonar (CPET) se ha convertido en el estándar de oro para los pacientes con esta patología, la cual nos permite identificar las limitaciones

cardiovasculares, ventilatorias y musculoesqueléticas, mediante la evaluación de oxígeno, dióxido de carbono, ventilación pulmonar, frecuencia cardíaca, se destaca ser una herramienta no invasiva para el estudio integral en pacientes post-COVID-19. Durante las pruebas de ejercicio cardiopulmonar el paciente va a presentar limitaciones en la expansión del volumen corriente, hiporexia por esfuerzo, el patrón respiratorio se vuelve rápido y superficial lo que se diferencia de otras enfermedades pulmonares restrictivas tomando un modelo característico importante y valioso para los pacientes que se recuperan de COVID-19 (35)(36).

Actualmente no existe un tratamiento farmacológico específico que ayude con esta patología, sin embargo, podemos dar un tratamiento sintomático como el paracetamol y fármacos antiinflamatorios no esteroides para tratar síntomas que refiera el paciente (17)(36).

Discusión

Se revisó una amplia variedad de artículos encontrados en las bases de datos ya mencionadas, en los cuales narran información sobre el tema “síndrome post-COVID-19” Este síndrome está siendo llamado por diferentes términos, sin embargo, la Organización Mundial de la Salud lo denominó condición post-COVID-19, según estudios realizados esta enfermedad es prevalente en personas que contengan patología de base y pacientes que tuvieron una evolución crítica en el transcurso de la enfermedad, las mismas que predisponen a un proceso infeccioso viral rápido (14)(16)(21). Se ha buscado la fisiopatología y varios artículos han coincidido en las hipótesis más cercanas a explicar el desarrollo de la sintomatología persistente; las variaciones virales específicas posteriores a COVID-19, estrés oxidativo, anomalías inmunológicas, daño inflamatorio son los posibles mecanismos que se encuentran involucrados en los procesos fisiopatológicos que se asocian a este nuevo síndrome, dando a conocer que la causa es multifactorial y que el sistema inmunitario siempre va a estar involucrado por lo que se requiere de mayor investigación sobre el sistema inmunológico innato, adaptativo y los cambios que ocurren en el proceso de infección para una mejor comprensión de este fenómeno (15). En múltiples estudios mencionan la diversidad de signos y síntomas que pueden desarrollar cada sistema que conforma el cuerpo humano, persistiendo más de 3 o 4 semanas esto dependerá del daño causado en cada órgano y su proceso de recuperación (17)(19). La disnea, se presenta como el primer síntoma que puede referir el paciente aquellos tendrán un volumen pulmonar reducido, capacidad de difusión de monóxido de carbono más baja, desaturación por esfuerzo por lo que el sistema

respiratorio es el que mayor daño presenta, reflejadas en las radiografías de tórax patrones característicos (18). Teniendo en cuenta la falta de conocimiento sobre los efectos provocados por el COVID-19 el tratamiento a establecer, es un nuevo desafío que se presenta entre los profesionales de salud por lo que diversas organizaciones proponen un manejo multidisciplinario donde se incluya fisioterapia, terapia de ejercicios, ergoterapia, psicología clínica los mismos que serán manejados en el primer nivel de salud, tendrán un seguimiento individual con un tiempo estimado de seis meses para evaluar su condición de salud (35)(36).

Conclusiones

La persistencia de una gran variedad de síntomas en pacientes que han superado el COVID-19 está siendo llamado por diversos términos, sin embargo, el termino más encontrado en la búsqueda fue síndrome post-COVID-19, este fenómeno causado por el virus SARS-CoV-2 vuelve a generar daños en el ser humano provocando persistencia de síntomas entre los que se manifiestan son: fatiga, disnea, dolor en el pecho, alteraciones neurológicas, disfunción gustativa y olfativa con una mayor prevalencia en mujeres, todo esto producido por diferentes mecanismos de ataques del virus hacia el organismo del huésped.

El síndrome post-COVID-19 se caracteriza principalmente por la persistencia de disnea en un 70 a 90% afectando en su gran mayoría al estilo de vida de cada paciente, estudios actuales recomiendan la prueba de ejercicio pulmonar que ayuda a mejorar la capacidad pulmonar, fortalecimiento de los músculos del diafragma para mejorar la respiración.

El manejo óptimo de los pacientes requiere de una evaluación clínica integral, donde abarquen la mayoría de los síntomas que refiera el paciente, para poder instaurar un tratamiento sintomático evaluando cada sistema del cuerpo humano y ofrecer una mejor calidad de vida a cada uno de los afectados.

CAPÍTULO III.- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

3.1 Conclusiones

- En virtud de lo estudiado el síndrome post-COVID refleja un sinnúmero de síntomas persistentes a largo plazo, asociándose a una calidad de vida deficiente, estudios muestran que el sistema respiratorio lidera las principales afecciones, dando síntomas como la disnea, tos, dolor de pecho, otro es el sistema neurológico donde pacientes refieren trastorno del sueño, ansiedad, depresión que repercuten en la salud mental, lo que conlleva un riesgo elevado de suicidio. La capacidad del daño que provoque en cada organismo va depender de la virulencia que haya efectuado en el sistema inmunitario de cada paciente junto con factores de riesgo predisponentes a esta enfermedad.
- Dentro de su patogenia esta sigue siendo en gran parte desconocida. Según autores manifiestan que existe una alteración en la función neuronal la cual produce un aumento de citocinas circulantes en especial IL 6 la cual atraviesa la barrera hematoencefálica, disminuyendo los receptores GABA lo que posiblemente se explicaría la fatiga neuromotora y cognitiva está siendo una de las hipótesis encontradas, sin embargo, otros autores manifiestan que tras la infección viral se produce inmunosupresión con un estado proinflamatorio para mantener una homeostasis inmunológica y evitar disfunción multiorgánica.
- La gran variedad de sintomatología va depender del órgano afectado o de los antecedentes que posee el paciente tras adquirir la infección viral. Entre los más mencionados son la fatiga, disnea, dolor de pecho, palpitaciones, mialgias, depresión, que lo convierte en un síndrome por abarcar diferentes síntomas y signos de varios órganos comprometidos, surgiendo un impacto importante de la pandemia
- Tras aparecer este nuevo síndrome las necesidades en la atención médica son evidente, hacer frente a este nuevo desafío requerirá de múltiples pautas, recomendaciones y un manejo multidisciplinario, actualmente no existen pautas o guías disponibles para la atención, sin embargo, en la información encontrada se ha visto que profesionales optan por fisioterapia realizando ejercicios de fortalecimiento de la musculatura respiratoria, aeróbicos, tratamiento sintomático con fármacos disponibles en su casa de salud, ayuda psicológica, ya que la mayoría de los pacientes se los ve en el primer nivel de salud.

3.2 Recomendaciones

- Para futuros estudios se deberá enfocar en el desarrollo de guías consensuadas para el diagnóstico, clasificación y manejo de esta nueva entidad clínica para mejores opciones terapéuticas que permitan brindar un tratamiento sustentado y generar una mejor atención en el primer nivel de salud que es donde se captan a los pacientes con diferentes comorbilidades
- Registros que permitan identificar a pacientes que manifiestan este síndrome para un seguimiento sistémico con el fin de tasar datos estadísticos que aporten la incidencia, el espectro clínico completo y el pronóstico que arroja cada paciente con síndrome post-COVID.

MATERIALES DE REFERENCIA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Malik P, Patel K, Pinto C, Jaiswal R, Tirupathi R, Pillai S, et al. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)—A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Apr 8];94(1):253. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8662132/>
2. Boix V, Merino E. Síndrome post-COVID. El desafío continúa. *Med Clin (Barc)*. 2022 Feb 25;158(4):178–80.
3. Dotan A, David P, Arnheim D, Shoenfeld Y. The autonomic aspects of the post-COVID19 syndrome. *Autoimmun Rev*. 2022 May 1;21(5):103071.
4. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines* 2021, Vol 9, Page 497 [Internet]. 2021 May 12 [cited 2022 Jul 17];9(5):497. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/5/497/htm>
5. Visco V, Vitale C, Rispoli A, Izzo C, Virtuoso N, Ferruzzi GJ, et al. Post-COVID-19 Syndrome: Involvement and Interactions between Respiratory, Cardiovascular and Nervous Systems. *J Clin Med* 2022, Vol 11, Page 524 [Internet]. 2022 Jan 20 [cited 2022 Apr 8];11(3):524. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/3/524/htm>
6. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol* [Internet]. 2021 [cited 2022 Jul 17];1:1. Available from: </pmc/articles/PMC7896544/>
7. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM An Int J Med* [Internet]. 2021 Apr 27 [cited 2022 Jul 17];114(2):95–8. Available from: <https://academic.oup.com/qjmed/article/114/2/95/6118226>
8. Bogariu AM, Dumitrascu DL. Digestive involvement in the Long-COVID syndrome. *Med Pharm Reports* [Internet]. 2022 [cited 2022 Jul 17];95(1):5. Available from: </pmc/articles/PMC9177081/>
9. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan M V., McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med* 2021 274 [Internet]. 2021 Mar 22 [cited 2022 Apr 8];27(4):601–15. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01283-z>

10. Mayer KP, Steele AK, Soper MK, Branton JD, Lusby ML, Kalema AG, Physical Therapy Management of an Individual With Post-COVID Syndrome... Case Report. *Phys Ther* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 Jul 17];101(6):1–8. Available from: <https://academic.oup.com/ptj/article/101/6/pzab098/6177704>
11. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 8];53(10):737–54. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/23744235.2021.1924397>
12. Jarrott B, Head R, Pringle KG, Lumbers ER, Martin JH. “LONG COVID”—A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. *Pharmacol Res Perspect* [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Jul 17];10(1):e00911. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/prp2.911>
13. Dotan A, Shoenfeld Y. Post-COVID syndrome: the aftershock of SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2022 Jul 17];114:233–5. Available from: <http://www.ijidonline.com/article/S1201971221008675/fulltext>
14. Di Toro A, Bozzani A, Tavazzi G, Urtis M, Giuliani L, Pizzoccheri R, et al. Long COVID: long-term effects? *Eur Heart J Suppl* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 8];23(Suppl E):E1. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8503490/>
15. González-Andrade F. Post-COVID-19 conditions in Ecuadorian patients: an observational study. *Lancet Reg Heal - Am*. 2022 Jan 1;5:100088.
16. Soriano JB, Ancochea J. Sobre la nueva condición post COVID-19. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Apr 8];57(12):735. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8051002/>
17. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2022 Apr 8];20(11):102947. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8428988/>
18. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol*. 2021 Jun 1;72(11):384–96.
19. Bouza E, Moreno RC, Ramos PDL, García-Botella A, García-Lledó A, Gómez-Pavón J, et al. [Post-COVID syndrome: A reflection and opinion paper]. *Rev Esp Quimioter* [Internet]. 2021 Apr 20 [cited 2022 Apr 8];34(4):269–79. Available

- from: <https://europepmc.org/articles/PMC8329562>
20. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Arch Med Res*. 2021 Aug 1;52(6):575–81.
 21. Cairoli E. ¿De qué hablamos cuando hablamos de pos-COVID-19? *Rev Clin Esp* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2022 Apr 8];221(10):614. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8292108/>
 22. Raveendran A V., Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev*. 2021 May 1;15(3):869–75.
 23. Pierce JD, Shen Q, Cintron SA, Hiebert JB. Post-COVID-19 Syndrome. *Nurs Res* [Internet]. 2022 Mar [cited 2022 Apr 8];71(2):164–74. Available from: https://journals.lww.com/nursingresearchonline/Fulltext/2022/03000/Post_COVID_19_Syndrome.13.aspx
 24. Fernández-de-las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Florencio LL, Cuadrado ML, Plaza-Manzano G, et al. Prevalence of post-COVID-19 symptoms in hospitalized and non-hospitalized COVID-19 survivors: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2021 Oct 1;92:55–70.
 25. 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 Mar 1;82(3):378–83.
 26. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, Taylor S, Rayner C, Husain L, et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 “long Covid” patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Apr 8];20(1):1–13. Available from: <https://bmchealthservres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12913-020-06001-y>
 27. Mehandru S, Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol* 2022 232 [Internet]. 2022 Feb 1 [cited 2022 Apr 8];23(2):194–202. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41590-021-01104-y>
 28. Suárez-Fariñas M, Tokuyama M, Wei G, Huang R, Livanos A, Jha D, et al. Intestinal Inflammation Modulates the Expression of ACE2 and TMPRSS2 and Potentially Overlaps With the Pathogenesis of SARS-CoV-2-related Disease. *Gastroenterology*. 2021 Jan 1;160(1):287-301.e20.
 29. Wijeratne T, Crewther S. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a

- novel syndrome with challenges for the global neurology community. *J Neuro* [Internet]. 2020 Dec 15 [cited 2022 Apr 8];419:117179. Available from: <http://www.jns-journal.com/article/S0022510X20305153/fulltext>
30. Thye AYK, Law JWF, Tan LTH, Pusparajah P, Ser HL, Thurairajasingam S, et al. Psychological Symptoms in COVID-19 Patients: Insights into Pathophysiology and Risk Factors of Long COVID-19. *Biol* 2022, Vol 11, Page 61 [Internet]. 2022 Jan 2 [cited 2022 Apr 8];11(1):61. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-7737/11/1/61/htm>
 31. Stefanou M-I, Palaiodimou L, Bakola E, Smyrnis N, Papadopoulou M, Paraskevas GP, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review: <https://doi.org/10.1177/20406223221076890> [Internet]. 2022 Feb 17 [cited 2022 Apr 8];13:204062232210768. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20406223221076890>
 32. Gavrilova N, Soprun L, Lukashenko M, Ryabkova V, Fedotkina T V., Churilov LP, et al. New Clinical Phenotype of the Post-Covid Syndrome: Fibromyalgia and Joint Hypermobility Condition. *Pathophysiol* 2022, Vol 29, Pages 24-29 [Internet]. 2022 Jan 19 [cited 2022 Apr 8];29(1):24-9. Available from: <https://www.mdpi.com/1873-149X/29/1/3/htm>
 33. Arenas Soto CM, Diaz Mestre MP. Efluvio telógeno: una manifestación del síndrome post-COVID-19. *Piel* [Internet]. 2021 [cited 2022 Apr 8]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8313726/>
 34. Scordo KA, Richmond MM, Munro N. Post-COVID-19 Syndrome: Theoretical Basis, Identification, and Management. *AACN Adv Crit Care* [Internet]. 2021 Jun 15 [cited 2022 Apr 8];32(2):188-94. Available from: <https://doi.org/10.4037/aacnacc2021492>
 35. Barbagelata L, Masson W, Iglesias D, Lillo E, Migone JF, Orazi ML, et al. Cardiopulmonary Exercise Testing in Patients with Post-COVID-19 Syndrome. *Med Clin (Barc)*. 2021 Jul 29;
 36. Vanichkachorn G, Newcomb R, Cowl CT, Murad MH, Breeher L, Miller S, et al. Post-COVID-19 Syndrome (Long Haul Syndrome): Description of a Multidisciplinary Clinic at Mayo Clinic and Characteristics of the Initial Patient Cohort. *Mayo Clin Proc*. 2021 Jul 1;96(7):1782-91.