Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar
Marzo-Abril, 2023, Volumen 7, Número 2.
https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i2.5494

Síndrome post-covid, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento, una revisión bibliográfica desde enero 2020 hasta enero 2022

Cristina Maite Terán Escobar[1]
cristinamaitete@outlook.com
https://orcid.org/0000-0001-7009-5373
Universidad Técnica de Ambato
Facultad de Ciencias Médicas
Ambato- Ecuador

Verónica Cristina Jurado Melo
https://orcid.org/0000-0002-5516-8092
Universidad Técnica de Ambato
Facultad de Ciencias Médicas
Ambato- Ecuador

RESUMEN

El SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus tipo 2), agente causante de la enfermedad por coronavirus 2, que ha sido responsable de una pandemia (COVID-19) que ocurrió a principios del año 2019 y desde entonces ha causado una crisis de salud mundial, una enorme carga para los recursos sanitarios de cada país, y sobre todo, ha sido la causante de millones de muertes en todo el mundo. A medida que aumenta el número de pacientes que se recuperan de COVID-19, es muy importante comprender los problemas de salud asociados con ellos. Actualmente, la COVID-19 es considerada como una enfermedad multiorgánica con pronóstico incierto y un amplio espectro de manifestaciones, similar a los síndromes posvirales agudos descritos por sobrevivientes de otras epidemias virulentas de coronavirus, y cada vez se reportan más secuelas persistentes y a largo plazo tras la COVID 19. Los grupos de defensa de pacientes cuyos miembros se consideran sobrevivientes a largo plazo han tenido éxito en lograr reconocer al síndrome agudo POST-COVID-19, o enfermedad "COVID a largo plazo" o "long COVID" caracterizada por la presencia de síntomas persistentes y/o complicaciones que se pueden extender o durar más de 4 semanas después del comienzo de la sintomatología. A continuación, proporcionamos una revisión exhaustiva de la literatura actual sobre el síndrome POST-COVID-19, su fisiopatología y manifestaciones clínicas. Finalmente, discutimos consideraciones relevantes para la atención multidisciplinaria de sobrevivientes de COVID 19 y presentamos un marco para la identificación y manejo de grupos de alto riesgo con síndrome agudo POST-COVID-19, basado en artículos profesionales publicados recientemente.

Palabras clave: *sars-cov-2; post-covid-19 agudo; pandemia; long covid.*

[1] Autor Principal

Post-covid syndrome, clinical manifestations, diagnosis and treatment, a literature review from january 2020 to january 2022

ABSTRACT

SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2), the causative agent of coronavirus disease 2, which has been responsible for a pandemic (COVID-19) that occurred in early 2019 and has since caused a global health crisis, a huge burden on the healthcare resources of every country, and above all, has been the cause of millions of deaths worldwide. As the number of patients recovering from COVID-19 increases, it is very important to understand the health problems associated with them. COVID-19 is now considered a multi-organ disease with uncertain prognosis and a broad spectrum of manifestations, similar to the acute post-viral syndromes described by survivors of other virulent coronavirus epidemics, and persistent and long-term sequelae following COVID-19 are increasingly being reported. Patient advocacy groups whose members are considered long-term survivors have been successful in gaining recognition for acute POST-COVID-19 syndrome, or "long-term COVID" or "long COVID" disease characterized by the presence of persistent symptoms and/or complications that may extend or last longer than 4 weeks after the onset of symptomatology. We then provide a comprehensive review of the current literature on POST-COVID-19 syndrome, its pathophysiology and clinical manifestations. Finally, we discuss considerations relevant to the multidisciplinary care of COVID-19 survivors and present a framework for the identification and management of high-risk groups with acute POST-COVID-19 syndrome, based on recently published professional articles.

Keywords: *sars-cov-2; acute post-covid-19; pandemic; long covid.*

Artículo recibido 15 febrero 2023

Aceptado para publicación: 15 marzo 2023

INTRODUCCIÓN

El SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus tipo 2), agente causante de la enfermedad por coronavirus 2, que ha sido responsable de una pandemia (COVID-19) que ocurrió a principios del año 2019 y desde entonces ha causado una crisis de salud mundial, una enorme carga para los recursos sanitarios de cada país, y, sobre todo, ha provocado un elevada morbilidad y mortalidad a una escala sin precedentes en todo el mundo. Según datos recabados en el portal en línea *Our World in Data,* desde enero del año 2020 hasta comienzos del año 2022 se registraron 345.309.455 casos confirmados de enfermedad por coronavirus y 3,655,438 muertes a nivel mundial. A nivel de América Latina, en Ecuador, se registró 559.590 casos confirmados y 33.699 muertes por coronavirus según la página web de la Organización Panamericana de la Salud OPS.

El síndrome POST-COVID 19, enfermedad "COVID a largo plazo" o "long COVID" se lo ha identificado como un amplio espectro de síntomas que persisten o se puede extender tras un periodo de 4 semanas después del inicio de la sintomatología tras ser identificado con la enfermedad por coronavirus con ausencia de un diagnóstico alternativo etiológico. (Tleyjeh et al., 2021)

Aunque se ha modificado la definición de la cronología del síndrome POST-COVID-19 se ha dado la sugerencia de ser añadida la persistencia de síntomas o el desarrollo de secuelas más allá de las 3 o 4 semanas desde el inicio de los síntomas agudos de la COVID-19, ya que el SARS-CoV-2 tiene una capacidad de replicación que no se puede aislar aún después de 3 semanas. Según artículos e investigaciones recientes, se divide a su vez en dos categorías: 1. síndrome POST-COVID-19 sintomático subagudo o en curso, que incluye los síntomas y anomalías presentes entre 4 y 12 semanas después de la COVID-19 aguda; y 2. síndrome crónico o post-COVID-19, que incluye los síntomas y anomalías que persisten más allá de las 12 semanas del inicio de la COVID-19 aguda y no está relacionado con ninguna otra afección. (Barbato et al., 2021)

Se han examinado pruebas científicas y clínicas que analizan los efectos a largo plazo y subagudos del COVID-19, que pueden afectar varios sistemas orgánicos. Según los primeros informes, existen efectos residuales de la infección por el virus SARS-CoV-2, como fatiga, dificultad para respirar, dolor en el pecho, problemas cognitivos, dolor en las articulaciones y una disminución en la calidad de vida. El daño celular, una fuerte respuesta inmunitaria innata que produce citocinas inflamatorias y un estado

procoagulante causado por la infección del virus SARS-CoV-2 pueden contribuir a estas secuelas. Sobrevivientes de infecciones previas por coronavirus, incluyendo la epidemia de SARS en el 2003 y el brote de síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) en el 2012, han informado síntomas persistentes, lo que refuerza la preocupación por las secuelas clínicamente significativas del COVID-19. (Sykes et al., 2021)

METODOLOGÍA

Trabajo de investigación de tipo retrospectivo, desarrollado a partir de la búsqueda, recolección y análisis de información existente. Se realizó la selección de artículos científicos en bases de datos relacionados con la medicina como: Pubmed, Scopus, Chocrane, Springer, New England Journal of Medicine, Elsevier. El límite de tiempo aplicado a la búsqueda fue establecido a partir de enero 2020 hasta enero 2022. La selección de las investigaciones se basó en el siguiente criterio: ensayos clínicos, artículos científicos de revisión, metaanálisis, estudios multicéntricos, y revisiones bibliográficas. Se excluyeron los artículos en los cuales no era posible el acceso a la totalidad del texto, estudios de caso, cartas al editor, tesis o trabajos de graduación. Las palabras claves empleadas en la búsqueda de los documentos fueron: “COVID-19”, “SÍNDROME POST-COVID”, “LONG COVID”, “SÍNDROME POST-COVID AGUDO” y la relación entre ellas utilizando términos como <AND> y <OR>.

RESULTADOS Y DISCUSIONES

Fisiopatología

Se cree que este síndrome se debe a una desregulación compleja de los sistemas nervioso autónomo e inmunitario. Siendo una vez invadido por el virus, durante la respuesta inflamatoria que se produce en respuesta al ataque del patógeno, empieza una elevación de niveles de sustancias químicas endógenas, capaces de provocar alteraciones y perturbaciones en los tejidos diana. Incluso llegando a traspasar barreras de protección de la inmunidad tisular innata, logrando alcanzar el nivel sistémico por transmisión hematógena. (Lechner-Scott et al., 2021)

El SARS-COV-2 tiene un impacto en múltiples órganos y tejidos debido a que el receptor ACE2 se encuentra en muchos de ellos. Se sugiere que el estrés oxidativo y la inflamación pueden llevar a una respuesta inmunológica inadecuada y una eliminación incompleta del virus, lo que resulta en una

respuesta inflamatoria continua y una fase crónica conocida como COVID prolongado. Además, la persistencia del virus en la sangre y la generación insuficiente de anticuerpos, junto con factores psicológicos, pueden contribuir al desarrollo del COVID prolongado. (Akbarialiabad et al., 2021)

Además, durante el desarrollo del proceso de sepsis, se ha encontrado un elevado nivel de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF-α) con capacidades pleiotrópicas que logran interactuar con sus receptores de alta densidad, células inmunes y con la vasculatura. Estas citocinas pueden estimular una enorme cantidad de procesos relacionados con la activación de las células inmunitarias en respuesta a cambios en el entorno vascular, promoviendo una mayor adhesión y procoagulación sanguínea. Se ha verificado que los aumentos en el nivel de complemento, los factores de coagulación y tisulares, los factores de activación de plasminógeno I y de Von Willebrand son responsables de cambiar el entorno hemostático y facilitar problemas tromboembólicos. Estas estructuras orgánicas pueden disminuir la luz de los vasos localmente, llegando a otros tejidos a lo largo de una gran distancia, pero no cuando se desprenden. (Garg et al., 2021)

Debido a la estrecha relación entre el sistema respiratorio y cardiaco, una alteración en la circulación sanguínea puede provocar un acercamiento de mediadores químicos a las células inmunitarias y desencadenar tromboembolias que provoquen complicaciones cardíacas directas o indirectas. Como consecuencia, esta señalización estimula las células inmunitarias involucradas en procesos inflamatorios crónicos que pueden conducir a degeneración pulmonar, fibrosis pulmonar, pérdida de función (con oxigenación alterada, que culmina en un estado de hipoxia retardada), hipoxemia y anoxia (en condiciones más severas), causando, el final más trágico pero el más probable, la muerte. Los pacientes que tienen patologías asociadas cardiopulmonares o metabólicas (p. ej., hipertensión arterial), problemas autoinmunes o aquellos que están sometidos a algún tratamiento que comprometa su inmunidad (p. ej., radioterapia, corticoterapia en enfermedades como lupus eritematoso sistémico, artritis reumatoide) tienen una mayor probabilidad de morir.(Jason et al., 2021)

Es posible que la susceptibilidad de algunas personas a desarrollar COVID prolongado se deba a su perfil genético, específicamente relacionado con su sistema inmunológico, como el antígeno leucocitario humano (HLA). Es posible que estudios genómicos más exhaustivos en el futuro proporcionen más información sobre este tema. (Fernández-De-las-peñas et al., 2021)

Sintomatoligía

Después de padecer COVID-19, un porcentaje importante de personas han experimentado síntomas persistentes. Hasta ahora, los únicos factores identificados que se relacionan con estos síntomas son la gravedad de la enfermedad crónica y una mayor prevalencia en mujeres, a pesar de que los hombres tienen una mayor mortalidad durante la fase aguda de la enfermedad. Se cree que esto podría ser debido a los factores hormonales que afectan constantemente a las mujeres, lo que puede causar estrés y una gran carga emocional. Esto puede afectar la capacidad del cerebro para reaccionar adecuadamente a la defensa contra infecciones y a la recuperación del proceso viral, lo que puede reducir la plasticidad neuronal. (García-Molina et al., 2021)

Los pacientes que sufren de COVID prolongado son un grupo heterogéneo que incluye aquellos con fragilidad y daño orgánico posterior a la admisión en la unidad de cuidados intensivos (UCI), pacientes con fase aguda moderada de COVID-19 pero daño orgánico persistente, así como aquellos que experimentan una serie de dolencias crónicas persistentes, a veces recurrentes-remisivas, tales como fatiga, disfunción cognitiva (también conocida como "niebla cerebral"), debilidad o dolor crónico, que afectan significativamente la calidad de vida después de la recuperación. (Davido et al., 2021)

Varios artículos han descrito síntomas a largo plazo en pacientes con COVID-19, como dificultad para respirar, fatiga crónica, dolor de cabeza, dolor en el pecho, pérdida del sentido del gusto o el olfato, dolor muscular y articular, así como síntomas neurológicos como insomnio, depresión, ansiedad y picazón en todo el cuerpo, taquicardia, palpitaciones, falta de apetito, parestesias en los brazos y piernas, y confusión. Estos síntomas se presentaron con mayor frecuencia en pacientes que requirieron hospitalización prolongada o ingreso en una unidad de cuidados críticos, o en pacientes que ya tenían trastornos neurológicos preexistentes como ansiedad o depresión, entre otros. (Anaya et al., 2021)

De acuerdo con un artículo que examinó de forma prospectiva a dos grupos de pacientes con COVID-19 grave/crítico, uno de 119 y otro de 91 pacientes, se observó la aparición de varios síntomas hasta 2 meses después del inicio de los síntomas, incluyendo disnea de esfuerzo (57%), astenia (37%), mialgia (37%) y artralgia (29%). Además, el 67% de los pacientes mostraron una disminución general en la calidad de vida (movilidad, actividades diarias, cuidado personal, dolor/malestar, ansiedad/depresión)

hasta 6 meses de seguimiento. Es importante destacar que estos síntomas a largo plazo no solo afectaron a pacientes graves, sino también a aquellos con enfermedad leve o moderada. (Peghin et al., 2021)

Se ha establecido que, según estudios publicados en los últimos meses, los pacientes con COVID-19 leve/moderada presentan con mayor incidencia disnea y astenia después de dos meses de seguimiento. Además, un estudio prospectivo realizado en la Universidad de Pensilvania a principios de 2022 detectó otros síntomas, como dificultad para concentrarse, pérdida de memoria, fatiga, confusión, cefalea, palpitaciones, dolor torácico, mareos, taquicardia y fatiga en estos pacientes. También se informó que, en aquellos con COVID-19 leve, han experimentado síntomas como fatiga, disnea y disfunciones cardíacas hasta los 8 meses de seguimiento. (Kamal et al., 2021)

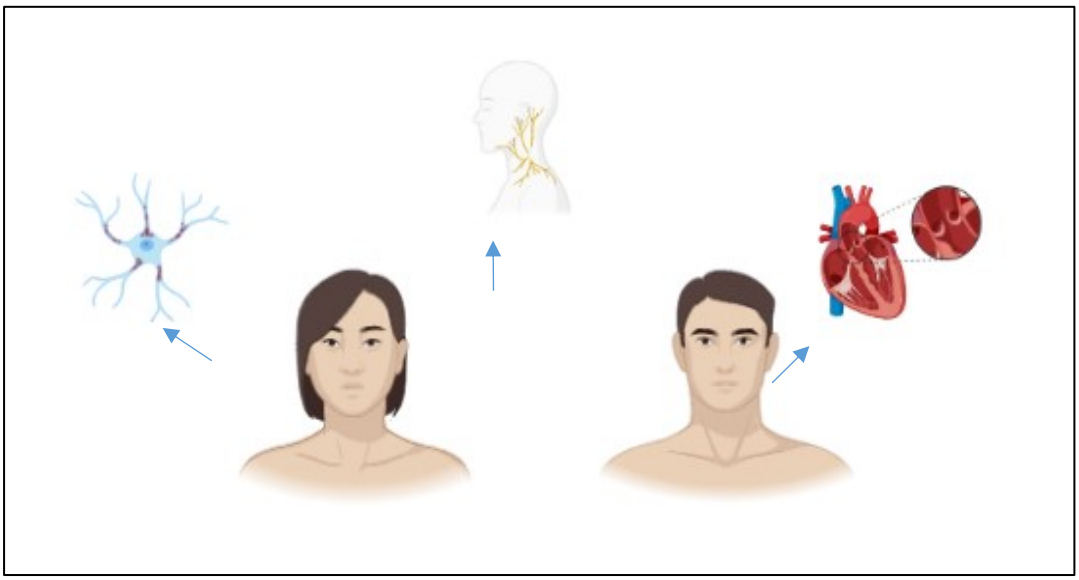

Figura 1. *Existe una mayor predisposición (2:1) hacia las mujeres para presentar mayor incidencia de síndrome POST COVID-19 que los hombres, a pesar que la enfermedad en su proceso agudo ocurre con una mayor predisposición en hombres, provocando disminución de respuesta neurológica y provocando daño a los sistemas más importantes: pulmonar, cardiaco y neurológico.*

Se cree que estos cambios se deben a los autoanticuerpos del receptor adrenérgico ß 2 y del receptor de acetilcolina M3. La eliminación de estos autoanticuerpos por aféresis IgG conduce a una mejora en la fatiga del paciente. En general, estos receptores se encuentran en diversos tejidos, siendo los más importantes el hígado, el músculo liso, el músculo esquelético y el miocardio. Los receptores son responsables de la vasodilatación del tejido muscular liso vascular en la periferia y la broncodilatación

en los pulmones. Estimulación de los receptores ß2 en el miocardio tiene efectos inotrópicos y cronotrópicos positivos (aumento de la contractilidad y frecuencia cardíaca, respectivamente). (Pavli et al., 2021)

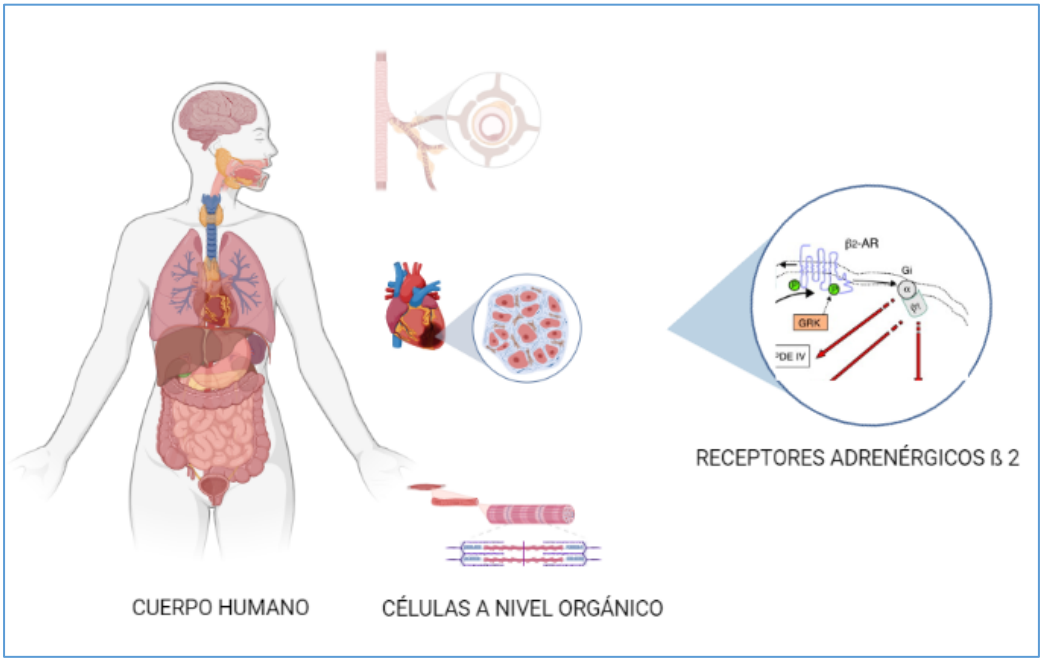

Figura 2: *Receptores adrenérgicos ß 2 presentes en mayor proporción en hígado, el músculo liso, el músculo esquelético y el miocardio.*

Los receptores de acetilcolina M3 también se encuentran en muchas áreas del cuerpo, incluido el cerebro, los músculos lisos y las glándulas endocrinas y exocrinas. Generalmente, cuando se estimulan, estos receptores provocan la contracción del músculo liso y aumentan las secreciones glandulares. Aunque los receptores adrenérgicos ß 2 y los receptores de acetilcolina M3 tienen otras funciones, estas funciones son pertinentes para comprender la causa teórica de la EM/SFC. Estos receptores equilibran la actividad de cada uno para mantener la estabilidad fisiológica. La producción de autoanticuerpos para ß 2- Los receptores adrenérgicos y los receptores de acetilcolina M3 conducirían teóricamente a la reversión de estas acciones de los receptores y darían como resultado una disfunción significativa del músculo liso con la consiguiente fatiga, así como otras deficiencias funcionales significativas. La fatiga mental y la "niebla mental" pueden deberse a la reducción del flujo sanguíneo cerebral secundaria a una vasoconstricción simpática excesiva en presencia de receptores ß 2 disfuncionales. Estas anomalías

pueden desempeñar un papel en la continuación de los síntomas de los pacientes después de la fase aguda de la COVID-19.(Yong, 2021)

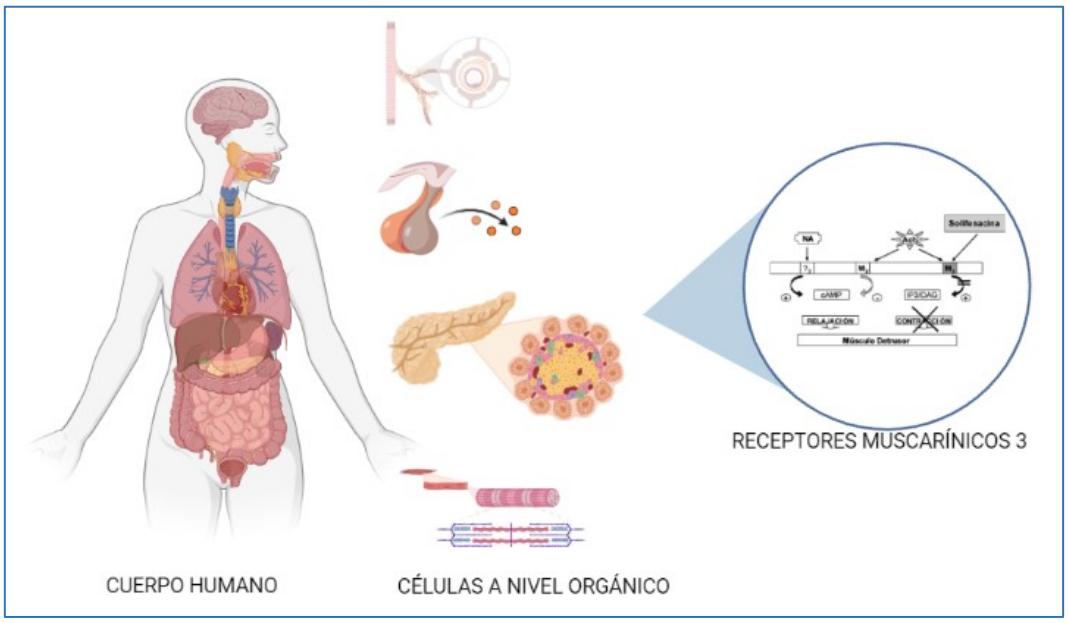

Figura 3: *Receptores M3 presentes en mayor proporción en hígado, el músculo liso, el músculo esquelético y el miocardio.*

Se ha sugerido que los pacientes que padecen COVID prolongado pueden ser vulnerables a afecciones posvirales similares al síndrome de fatiga crónica y la encefalomielitis miálgica. Además, se ha informado que aquellos que presentan más de cinco síntomas durante la primera semana de la enfermedad aguda tienen cuatro veces más probabilidades de desarrollar COVID prolongado. Los síntomas más predictivos incluyen fatiga, dolor de cabeza, dificultad para respirar, voz ronca y mialgia. Además, la enfermedad parece ser más común entre mujeres, personas mayores y personas con obesidad. Otro estudio encontró que casi dos tercios de los adultos que padecen COVID-19 no crítico tenían quejas como anosmia, disnea y astenia hasta dos meses después del inicio de los síntomas. Estos síntomas prolongados estaban relacionados con una edad de entre 40 y 60 años, hospitalización al comienzo de los síntomas, COVID-19 grave y disnea o anormalidades en la auscultación torácica.(Yong, 2021)

Diagnostico

Se ha sugerido la realización de pruebas serológicas para determinar si los síntomas del paciente están relacionados con COVID-19. Estas pruebas buscan anticuerpos específicos contra el SARS-CoV-2 en

sangre, suero o plasma, que generalmente se pueden medir después de 7 a 14 días desde el inicio de los síntomas. Es importante tener en cuenta que los resultados negativos no garantizan que no haya una infección aguda o previa por SARS-CoV-2, especialmente en casos leves donde la respuesta de los anticuerpos puede no ser detectable. Además, no hay evidencia que demuestre que los anticuerpos detectables confieren inmunidad duradera contra la reinfección. A pesar de esto, las pruebas serológicas pueden ser útiles para identificar a los pacientes infectados con SARS-CoV-2 cuyos síntomas pueden estar relacionados con el síndrome post-COVID. Esto podría ofrecer cierta tranquilidad a los pacientes. Sin embargo, la persistencia de sintomatología podría tener consecuencias en la estabilidad emocional o problemas conductuales.(Carod-Artal, 2021)

Es posible que se necesite realizar un examen de sangre completo para descartar la anemia como posible causa de los síntomas más comunes, como fatiga y dificultad para respirar. También se podría requerir una radiografía de tórax, tomografía computarizada de tórax y/o pruebas de función pulmonar para descartar enfermedades pulmonares residuales. Los oxímetros de pulso pueden ser útiles para controlar los síntomas respiratorios. Para los dolores en el pecho, se podrían medir la velocidad de sedimentación globular, el nivel de proteína C reactiva y el nivel de troponina, junto con un electrocardiograma y una ecocardiografía transtorácica (eco bidimensional), para descartar miopericarditis o síndrome coronario agudo. Es posible que se requieran pruebas adicionales, como una resonancia magnética cardíaca. Un ecocardiograma bidimensional es valioso para determinar si la dificultad para respirar se debe a una fracción de eyección reducida, junto con el propéptido natriurético cerebral N-terminal para el diagnóstico de insuficiencia cardíaca. (Nalbandian et al., 2021)

Tratamiento

Aún es desconocido cuánto dura la sintomatología y si esta es patognomónica de COVID-19 o asociado a comorbilidades preexistentes u otros estadíos de la enfermedad. Lo que sí es asegurado es que la pandemia ha sido causante de una considerable disminución del uso de servicios de atención sanitaria no relacionados con el COVID-19. Además, la persistencia de la sintomatología puede disminuir la capacidad laboral de los pacientes, con la consiguiente pérdida de habilidades adquiridas y poner en riesgo su estabilidad económica y por ende la estabilidad emocional exponiendo aún más a la salud del paciente. (Boglione et al., 2021)

Los pacientes con síntomas prolongados deben acudir primero en busca de atención en salud primaria para un estudio inicial y asignación adecuada de especialidades según sea requerido. Es fundamental que las dudas de estos pacientes sean despejadas efectivamente y a tiempo, debido a que existen datos que proporcionan información sobre proveedores de salud que aseguran y señalan a la sintomatología presentada como "sugestiones del paciente". Por tal motivo, la atención emocional es necesaria para el correcto manejo de este síndrome. Es costumbre escuchar y mencionar que la historia clínica y el examen físico exhaustivo son fundamentales y pueden ayudar a la determinación de diagnósticos diferenciales junto con los exámenes iniciales pertinentes.(Ayoubkhani et al., 2021)

Las comorbilidades como diabetes, hipertensión, enfermedad renal o enfermedad cardíaca deben manejarse junto con los síntomas de COVID-19. Con respecto a la evaluación física, en cuanto al aparato cardiovascular, la aparición de soplos o del ritmo de galope, sugieren compromiso cardíaco, los crepitantes o ronquidos pulmonares pueden sugerir una infección pulmonar continua, las pruebas neurológicas pueden indicar deterioro cognitivo o la sensibilidad palpable o la congestión de los ganglios linfáticos pueden sugerir anomalías del sistema inmunitario.(Esendağli et al., 2021)

CONCLUSIONES

El conjunto de síntomas persistentes que aparecen después de 3 o 4 semanas desde el inicio de los síntomas agudos de COVID-19 se conoce como síndrome POST-COVID 19. Se cree que este síndrome se debe a una compleja desregulación de los sistemas nervioso autónomo e inmunitario, aunque no se sabe con certeza el mecanismo exacto. Se ha observado que la respuesta inflamatoria severa y el síndrome de tormenta de citoquinas son responsables de los síntomas agudos de COVID-19. Además, factores como la recaída o reinfección, la respuesta débil o ausente de anticuerpos y otros factores pueden contribuir al grado y tipo de síntomas. Aunque se han descrito ampliamente los efectos agudos de la infección por SARS-CoV-2, se sabe menos sobre los efectos a largo plazo. Es incierto cuántas personas tendrán síntomas continuos o nuevos después de la infección. Los pacientes que estaban sanos antes de la enfermedad enfrentan síntomas inesperados, mientras que otros con comorbilidades tienen que manejar síntomas nuevos o que empeoran. Muchos han evitado buscar atención médica durante la pandemia. Por lo tanto, es crucial que los médicos desarrollen planes integrales basados en evidencia para controlar los síntomas posteriores al COVID-19 y alentar a los afectados a buscar la atención

adecuada. Los pacientes y las familias que experimentan estos síntomas debilitantes requieren un tratamiento específico y apoyo continuo, incluyendo el emocional.

BIBLIOGRAFIA

Akbarialiabad, H., Taghrir, M. H., Abdollahi, A., Ghahramani, N., Kumar, M., Paydar, S., Razani, B., Mwangi, J., Asadi-Pooya, A. A., Malekmakan, L., & Bastani, B. (2021). Long COVID, a comprehensive systematic scoping review. *Infection*, *49*(6), 1163–1186. https://doi.org/10.1007/s15010-021-01666-x

Anaya, J. M., Rojas, M., Salinas, M. L., Rodríguez, Y., Roa, G., Lozano, M., Rodríguez-Jiménez, M., Montoya, N., Zapata, E., Monsalve, D. M., Acosta-Ampudia, Y., & Ramírez-Santana, C. (2021). Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmunity Reviews*, *20*(11). https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102947

Ayoubkhani, D., Khunti, K., Nafilyan, V., Maddox, T., Humberstone, B., Diamond, I., & Banerjee, A. (2021). Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: Retrospective cohort study. *The BMJ*, *372*, 1–10. https://doi.org/10.1136/bmj.n693

Barbato, C., Di Certo, M. G., Gabanella, F., Petrella, C., Fiore, M., Passananti, C., Colizza, A., Cavalcanti, L., Ralli, M., Greco, A., Vincentiis, M. D. E., & Minni, A. (2021). Staying tuned for post-COVID-19 syndrome: Looking for new research to sniff out. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, *25*(16), 5318–5321. https://doi.org/10.26355/eurrev_202108_26553

Boglione, L., Meli, G., Poletti, F., Rostagno, R., Moglia, R., Cantone, M., Esposito, M., Scianguetta, C., Domenicale, B., Di Pasquale, F., & Borrè, S. (2021). Risk factors and incidence of long-COVID syndrome in hospitalized patients: Does remdesivir have a protective effect? *Qjm*, *114*(12), 865–871. https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab297

Carod-Artal, F. J. (2021). Post-COVID-19 syndrome: Epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Revista de Neurologia*, *72*(11), 384–396. https://doi.org/10.33588/RN.7211.2021230

Davido, B., Seang, S., Barizien, N., Tubiana, R., & de Truchis, P. (2021). "Post-COVID-19 chronic symptoms" – Author's reply. *Clinical Microbiology and Infection*, *27*(3), 495–496.

https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.001

Esendağli, D., Yilmaz, A., Akçay, Ş., & Özlü, T. (2021). Post-COVID syndrome: pulmonary complications. *Turkish Journal of Medical Sciences*, *51*(Special Issue 1), 3359–3371. https://doi.org/10.3906/sag-2106-238

Fernández-De-las-peñas, C., Palacios-Ceña, D., Gómez-Mayordomo, V., Cuadrado, M. L., & Florencio, L. L. (2021). Defining post-covid symptoms (Post-acute covid, long covid, persistent post-covid): An integrative classification. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *18*(5), 1–9. https://doi.org/10.3390/ijerph18052621

García-Molina, A., Espiña-Bou, M., Rodríguez-Rajo, P., Sánchez-Carrión, R., & Enseñat-Cantallops, A. (2021). Neuropsychological rehabilitation program for patients with post-COVID-19 syndrome: A clinical experience [Programa de rehabilitación neuropsicológica en pacientes con síndrome post-COVID-19: una experiencia clínica]- PRE POST. *Neurologia*, *36*(7), 565–566. https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85104991011&doi=10.1016%2Fj.nrl.2021.03.008&partnerID=40&md5=52630aa7c3f8e7e760890dc79caaf023

Garg, P., Arora, U., Kumar, A., & Wig, N. (2021). The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? *Journal of Medical Virology*, *93*(2), 673–674. https://doi.org/10.1002/jmv.26465

Jason, L. A., Cotler, J., Islam, M. F., Sunnquist, M., & Katz, B. Z. (2021). Risks for Developing Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome in College Students Following Infectious Mononucleosis: A Prospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases*, *73*(11), E3740–E3746. https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1886

Kamal, M., Abo Omirah, M., Hussein, A., & Saeed, H. (2021). Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *International Journal of Clinical Practice*, *75*(3), 0–2. https://doi.org/10.1111/ijcp.13746

Lechner-Scott, J., Levy, M., Hawkes, C., Yeh, A., & Giovannoni, G. (2021). Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, *55*, 2020–2021. https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103268

Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M. V., McGroder, C., Stevens, J. S., Cook, J. R.,

Nordvig, A. S., Shalev, D., Sehrawat, T. S., Ahluwalia, N., Bikdeli, B., Dietz, D., Der-Nigoghossian, C., Liyanage-Don, N., Rosner, G. F., Bernstein, E. J., Mohan, S., Beckley, A. A., … Wan, E. Y. (2021). Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, *27*(4), 601–615. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z

Pavli, A., Theodoridou, M., & Maltezou, H. C. (2021). Post-COVID Syndrome: Incidence, Clinical Spectrum, and Challenges for Primary Healthcare Professionals. *Archives of Medical Research*, *52*(6), 575–581. https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.010

Peghin, M., Palese, A., Venturini, M., De Martino, M., Gerussi, V., Graziano, E., Bontempo, G., Marrella, F., Tommasini, A., Fabris, M., Curcio, F., Isola, M., & Tascini, C. (2021). Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clinical Microbiology and Infection*, *27*(10), 1507–1513. https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.033

Sykes, D. L., Holdsworth, L., Jawad, N., Gunasekera, P., Morice, A. H., & Crooks, M. G. (2021). Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*, *199*(2), 113–119. https://doi.org/10.1007/s00408-021-00423-z

Tleyjeh, I. M., Saddik, B., AlSwaidan, N., AlAnazi, A., Ramakrishnan, R. K., Alhazmi, D., Aloufi, A., AlSumait, F., Berbari, E., & Halwani, R. (2021). Prevalence and predictors of Post-Acute COVID-19 Syndrome (PACS) after hospital discharge: A cohort study with 4 months median follow-up. *PLoS ONE*, *16*(12 December), 1–15. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0260568

Yong, S. J. (2021). Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infectious Diseases*, *53*(10), 737–754. https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397