



REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Publicación oficial de la Federación Argentina de Cardiología

Vol 50. 2021
Suplemento 1

Versión electrónica:
ISSN 1666-5694
www.revistafac.org.ar

Versión impresa:
ISSN 0326-646X

Indizada en

- Free Medical Journals
- IMBIOMED
- Latindex
- Lilacs
- Periódica UNAM
- Scopus



La Revista de la
Federación Argentina
de Cardiología, adhiere
a los principios éticos
del Grupo Heart.

Dudas y certezas en la evolución post COVID-19:
rol del cardiólogo en la evaluación estructurada de pacientes recuperados.
*Lilia Luz Lobo Marquez Diego Federico Echazarreta, Eduardo R. Perna, Daniel Piskorz,
Sergio Perrone, Luis Aguinaga, Gerardo Zapata.*

- Reporte de la Federación Argentina de Cardiología.



REVISTA DE LA FEDERACION ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

Autoridades de la Revista

Editor Jefe

- Héctor Luciardi (2010-a la fecha)
UNT-Universidad Nacional de Tucumán

Co-Editor

- Daniel Piskorz
Sanatorio Británico de Rosario

Editor de Suplementos

- Daniel Piskorz
Sanatorio Británico de Rosario

Editores Asociados

- Luis Guzmán
UNC-Universidad Nacional de Córdoba
- Armando Pacher
UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos

Editores Consultores

- Gianni Tognoni
Istituto Mario Negri de Milán, Italia
- Juan Badimón
Mount Sinai de Nueva York, USA

Editores Eméritos

- Fernando de la Serna (1970-1975)
- Horacio Cingolani (1975-1976)
- Osvaldo Robiolo (1976-1982)
- Carlos Baudino (1982-1985)
- Raúl Breglia (1985-2005)
- Luis Guzmán (2005-2010)

Comité Editorial Nacional

- | | | |
|---|--|--|
| Luis Aguinaga
UNT-Universidad Nacional de Tucumán | Eduardo Farías
UNN-Universidad Nacional del Nordeste | Jorge Pasca
UBA-Universidad de Buenos Aires |
| Raúl Altman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán | Gabriela Feldman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán | Eduardo Perna
Instituto de Cardiología JF Cabral, Corrientes |
| Carlos Becker
UNL-Universidad Nacional del Litoral | Francisco Femenia
Hospital Español, Mendoza | Sergio V. Perrone
UCA-Universidad Católica Argentina |
| Juan Beloscar
UNR-Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe | Arturo Fernández Murga
Instituto de Cardiología, Tucumán | Ricardo Pichel
UF-Universidad Favaloro, Buenos Aires |
| Mario Bendersky
UNC-Universidad Nacional de Córdoba | Jorge Garguichevich
Sanatorio Los Arroyos, Rosario | Domingo Pozzer
Instituto de Cardiología JF Cabral, Corrientes |
| Sofía Berman
UNT-Universidad Nacional de Tucumán | Lilia Lobo Márquez
Instituto de Cardiología, Tucumán | Aldo Prado
UNT-Universidad Nacional de Tucumán |
| Julio Bono
Sanatorio Allende, Córdoba | Roberto Lombardo
UNER-Universidad Nacional de Entre Ríos | Hugo Ramos
UNC-Universidad Nacional de Córdoba |
| Edmundo Cabrera Fisher
CONICET-UBA- Universidad Nacional de Buenos Aires | Hugo Londero
Sanatorio Allende, Córdoba | José Luis Ramos
Hospital Italiano, Rosario |
| Eduardo Conci
Instituto Modelo de Cardiología, Córdoba | Ricardo López Santi
Hospital Italiano de La Plata | Alberto Robredo
Hospital Público Materno Infantil, Salta |
| Daniel Corsiglia
UNLP-Universidad Nacional de La Plata | Alberto Lorenzatti
Instituto Médico DAMIC, Córdoba | Ricardo Ronderos
UNLP-Universidad Nacional de La Plata |
| Carlos Cuneo
Instituto de Prevención Cardiovascular, Salta | Stella Macín
UNN-Universidad Nacional del Nordeste | José Sala
Instituto Modelo de Cardiología, Córdoba |
| Sergio Chaín
Centro Radiológico Méndez Collado, Tucumán | Felipe Martínez
UNC-Universidad Nacional de Córdoba | Alberto Sampaolesi
UCC-Universidad Católica de Córdoba |
| Rafael Díaz
ECLA-Estudios Clínicos de Latinoamérica | José Milei
UBA-Universidad Nacional de Buenos Aires | Felipe Somoza
Hospital Materno Neonatal, Córdoba |
| Adrián D'Ovidio
UCC-Universidad Católica de Cuyo | Juan Muntaner
UNT-Universidad Nacional de Tucumán | Walter Stoerman
CIMAC-Centro Integral de Medicina de Alta Complejidad |
| Eduardo Escudero
UNLP-Universidad Nacional de La Plata | Marcelo Orias
Instituto de Investigación Médica Mercedes y Martín Ferreyra, Córdoba | Miguel Tibaldi
UCC- Universidad Católica de Córdoba |
| Fernando Faccio
UNL-Universidad Nacional del Litoral | Raúl Ortego
UNM- Universidad Nacional de Mendoza | |

Comité Editorial Internacional

Juan Badimon Mount Sinai Hospital. New York, USA	Valentín Fuster School of Medicine at Mount Sinai New York, USA	Alberto Morganti University of Milan, Italia
Josep Brugada Hospital Clinic. Barcelona, España	Mario García Montefiore Medical Center-Albert Einstein College of Medicine, NYC, USA	Natesa Pandian Tufts Medical Center - Boston, USA
Alain Carpentier Free University of Brussels, ULB Belgium	Carlos García Guevara Cardiocentro Pediátrico "William Soler", La Habana, Cuba	Andrés Pérez Riera Fundação do ABC Faculdade de Medicina, São Paulo, Brasil
Juan Chachques Pompidou Hospital, University of Paris Descartes, France	Mario González Milton S. Hershey Medical Center Penn State Health, USA	Julio Sandoval Zárate Instituto Nacional de Cardiología, México
Costantino Costantini Fundación Costantino Costantini Curitiba, Brasil	Vicente Lahera Universitat Autònoma de Barcelona, España	Julia Segura Hospital 12 de Octubre, Madrid, España
Adolfo De Bold Universidad de Ottawa. Ontario, Canadá	Robert Lang University of Chicago hospital. Chicago, USA	Gianni Tognoni Istituto Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italia
Alejandro De La Sierra University of Barcelona, España	Carlos Martínez Sánchez Instituto Nacional de Cardiología, México	Héctor Ventura University of Queensland New Orleans, USA
Marcelo Di Carli Harvard Medical School, Boston, MA, USA		Raúl Weiss Ohio State University, USA

Comité de Honor

Raúl Breglia (Córdoba)	Luis de la Fuente (Buenos Aires)	Sergio Hauad (Tucumán)	Emilio Kuschnir (Córdoba)
------------------------	----------------------------------	------------------------	---------------------------

Autoridades Mesa Directiva 2020

Presidente Eduardo Roque Perna	Secretario Rodrigo Zoni	Tesorero Eduardo Francisco Farías	Vocales Juan Pablo Címbaro Canella Eva Griselda Fernández Pablo Marcelo Alvarenga Natalia Cocco Jorge Riera Stival
Vicepresidente 1° Luis Aguinaga Arrascue	Pro-Secretario Gabriela Feldman	Pro-Tesorero Pablo Nasca	
Vicepresidente 2° Gerardo Zapata			

Sumario / Contents

- 4-12 Dudas y certezas en la evolución post-COVID: rol del cardiólogo en la evaluación estructurada de pacientes recuperados.
- Reporte de la Federación Argentina de Cardiología (FAC).
- Palabras clave:** COVID-19. Síndrome post-COVID. Pandemia.
- Doubts and certainties in post-COVID outcome: role of the cardiologist in the structured evaluation of recovered patients.
- Report of the Argentine Federation of Cardiology (FAC).
- Keywords:** COVID-19. Post-COVID syndrome. Pandemia.
- Lilía Luz Lobo Marquez, Diego Federico Echazarreta, Eduardo R. Perna, Daniel Piskorz, Sergio Perrone, Luis Aguinaga, Gerardo Zapata. Buenos Aires, Argentina.

PUBLICACIÓN OFICIAL DE LA FEDERACIÓN ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

Propiedad intelectual N° 157282. **Gerencia Editorial:** Bulnes 1004, 1176 Buenos Aires, Argentina. Tel/Fax: (011) 4866 5910 / (011) 4862 0935 / revista.fac.org@gmail.com. **Editorial FAC:** edifac@fac.org.ar / www.revistafac.org.ar / **Editor:** hectorlucaslucardi@gmail.com / **Diseño:** Mali Bernachea. Prohibida la reproducción total o parcial salvo autorización expresa de la Dirección de la Revista.

Dudas y certezas en la evolución post-COVID-19: rol del cardiólogo en la evaluación estructurada de pacientes recuperados.

• Reporte de la Federación Argentina de Cardiología (FAC).

Doubts and certainties in post-COVID-19 outcome: role of the cardiologist in the structured evaluation of recovered patients.

• Report of the Argentine Federation of Cardiology (FAC).

Lilia Luz Lobo Marquez, Diego Federico Echazarreta, Eduardo R. Perna, Daniel Piskorz, Sergio Perrone, Luis Aguinaga, Gerardo Zapata.
En representación de la Federación Argentina de Cardiología (FAC). Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 21 de enero de 2021

Aceptado el 29 de enero de 2021

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

COVID-19.

Síndrome post-COVID-19.

Pandemia.

Keywords:

COVID-19.

Post-COVID-19 syndrome.

Pandemia

RESUMEN

El covid-19 post-agudo ("COVID largo") parece ser una enfermedad multisistémica, que a veces ocurre después de un episodio agudo de la enfermedad, incluso en casos relativamente leves. El manejo clínico de esta fase requiere una perspectiva integral del paciente. En este manuscrito se sugiere, a modo de propuesta, un algoritmo que incluya la forma de abordar las diferentes estrategias de seguimiento considerando la presencia de todas las comorbilidades que condicionen la evolución del COVID, estratificando el riesgo acorde al cuadro clínico que caracterizó el curso de la enfermedad (desde el paciente asintomático al crítico). La frecuencia e intensidad de los controles posteriores al alta serán más próximos o alejados dependiendo de la gravedad del cuadro inicial. Debemos destacar que en esta estrategia de seguimiento, la clínica debe tener mayor impacto que un simple hallazgo de laboratorio aislado, aumento de un biomarcador o resultado en algún método de imagen. El uso criterioso de los métodos complementarios en el seguimiento ambulatorio deben ser orientados por el juicio clínico y evitar someter a los pacientes a estudios innecesarios ni generar gastos excesivos al ya exigido sistema sanitario.

Post-covid residual cardiovascular injury.

ABSTRACT

Post-acute COVID-19 ("long COVID") appears to be a multisystemic disease, sometimes occurring after an acute episode of the disease, even in relatively mild cases. The clinical management of this phase requires a comprehensive perspective of the patient. In this manuscript, a suggestion is made, as a proposal, for an algorithm that includes the way to approach the different follow-up strategies considering the presence of all comorbidities that condition the evolution of COVID, stratifying the risk according to the clinical picture that characterized the course of the disease (from the asymptomatic to the critical patient). The frequency and intensity of the post-discharge controls will be closer or further away depending on the severity of the initial condition. We must emphasize that the clinic should have a greater impact on our follow-up strategy than a simple isolated laboratory finding or the increase of a biomarker or results in some imaging method. The judicious use of follow-up methods must be guided by clinical judgment and avoid subjecting patients to unnecessary studies or generating excessive costs for the already demanded health system.

INTRODUCCIÓN

Desde que fue descrita por primera vez en Wuhan - China a fines del 2019 la aparición de la COVID-19 (de su nombre en Inglés *Corona Virus Disease 2019*) provocada por el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS- CoV-2: de su

nombre en inglés *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2*) se ha convertido rápidamente en una pandemia. Dada la ferocidad y los efectos devastadores sobre los sistemas de salud en diferentes países del mundo se han implementado diversas medidas para reducir la tasa de propagación del vi-

rus y preparar el sistema de salud para tratar de detener el avance de la pandemia. Estas medidas han incluido la afectación de los recursos sanitarios, el distanciamiento social y un cierre nacional de servicios no esenciales¹.

El impacto en la atención médica ha sido dramático. Los gobiernos han tenido que implementar nuevas estrategias sanitarias, sociales y económicas en un esfuerzo por "aplanar la curva"². Una de las consecuencias involuntarias de la pandemia actual ha sido una reducción de las consultas de los pacientes con otras condiciones de salud de carácter crónico, en particular, aquellas de origen cardiovascular.

El COVID-19 post-agudo ("COVID largo") parece ser una afección multi-sistémica, que a veces ocurre después de un episodio agudo, incluso en casos relativamente leves³. El manejo clínico de esta fase de la enfermedad requiere una perspectiva integral del paciente⁴. En general, se pueden dividir en aquellos casos que pueden tener secuelas graves (como complicaciones tromboembólicas) y aquellos con un cuadro clínico inespecífico, a menudo dominado por la fatiga, la falta de aire pero que puede llegar a trastornos neurológicos y/o cardiovasculares. Un tercer grupo a desarrollar de forma individual es aquel cuya enfermedad aguda requirió cuidados intensivos y tiene la necesidad de rehabilitación especializada^{5,6}.

La definición de COVID-19 post-agudo es aquel que se extiende más allá de las tres semanas desde el inicio de los primeros síntomas y COVID-19 crónico a aquel que se extiende más allá 12 semanas⁷. Dado que muchas personas no se realizaron pruebas y los falsos negativos suelen presentarse en algunos casos, ha sido sugerido que no sea un requisito una prueba positiva para su diagnóstico⁸.

Pero además, se debe reflexionar sobre el concepto de "recuperación", sobre lo cual no existe actualmente una definición aceptada universalmente. La sola negatividad de una prueba y el alta médica correspondiente, parecieran no ser suficientes. Una determinación por reacción en cadena de polimerasa (PCR) negativa o una prueba serológica de anticuerpos positiva tampoco significarían recuperación. La definición debe incluir la duración, así como la gravedad y la fluctuación de los síntomas, estado funcional y calidad de vida. Se impone entonces la necesidad de seguimiento de las personas durante al menos seis meses estableciendo registros locales. También sería necesario establecer el daño de órganos y la presencia de síndrome post-COVID o de fatiga crónica junto con biomarcadores que permitan asociar la presencia de casos con persistencia de síntomas y de respuesta inflamatoria⁹.

Alrededor del 8% de los pacientes que resultaron con pruebas positivas para SARS-CoV-2 permanecen enfermos más allá de tres semanas y una proporción menor durante meses¹⁰. Esta estadística se basa en el estudio del Reino Unido, en el que las personas ingresaban sus síntomas en forma continua en una aplicación de teléfono inteligente (*smartphones*)¹¹. Este porcentaje es menor que el citado en muchos estudios observacionales publicados, cuyas poblaciones fueron las admitidas al hospital o asis-

tieron a clínicas especializadas. Un reciente estudio en EE.UU encontró que solo el 65% de las personas habían regresado a su nivel anterior de salud 14-21 días después de una prueba positiva.¹² Inclusive se han sugerido diferentes protocolos para el reingreso a la actividad física en pacientes recuperados de la infección¹³.

El **objetivo** de este artículo, como otros que contemplan recomendaciones para el reingreso a la actividad deportiva¹⁴, está destinado a los médicos de todas las especialidades, que evalúan pacientes en una fase de recuperación tardía de un episodio de COVID-19.

CLASIFICACIÓN

Se ha propuesto que en esta infección podrían existir dos procesos patológicos distintos y superpuestos con diferentes niveles de gravedad; el primero desencadenado por el propio virus (fase en la que la patogenicidad viral es dominante) y el segundo gatillado por la respuesta del huésped (fase en la que la respuesta inflamatoria del huésped supera la patología). Basados en este concepto se propuso el uso de un sistema de clasificación de 3 etapas de gravedad creciente, que se corresponden a diferentes hallazgos, resultados clínicos y respuesta a la terapia¹⁵.

Etapas I (leve)

Incluye el ingreso del virus al organismo y el establecimiento temprano de la enfermedad. El período de incubación puede ser asintomático u oligosintomático, se encuentra asociado a síntomas leves y a menudo inespecíficos: malestar general, fiebre y tos seca. El modo de transmisión es la vía aérea, donde la afinidad por los receptores pulmonares tipo 2 de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) permite ingresar al virus a las células del endotelio alveolar.

La presentación clínica de la afección pulmonar se caracteriza por síntomas respiratorios y sistémicos leves. El diagnóstico en esta etapa se realiza mediante la utilización de una prueba de detección de antígenos o una reacción de PCR en muestras respiratorias o el análisis del suero para IgG o IgM de SARS-CoV-2, dependiendo del período post contagio en que se encuentre el paciente, imágenes de tórax (radiografía + tomografía axial computada), hemograma completo y pruebas de función hepática. El recuento sanguíneo completo puede revelar linfopenia y neutrofilia sin otras anomalías significativas.

El tratamiento en esta etapa se dirige principalmente al alivio de los síntomas. Si bien las terapias antivirales utilizadas no han podido demostrar hasta el momento un cambio significativo en la evolución de la enfermedad (*p. ej.: remdesivir, lopinavir y ritonavir*) podría implementarse a pacientes seleccionados para reducir la duración de los síntomas, minimizar el contagio y prevenir la progresión de la gravedad. En pacientes que pueden mantener el virus limitado a esta etapa, el pronóstico y la recuperación son excelentes¹⁶.

Etapa II (moderada)

Puede dividirse en dos grupos: afectación pulmonar sin hipoxia (IIa) y con hipoxia (IIb). En este escenario la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón son la forma de presentación más frecuente. Se caracteriza por una neumonía viral, con tos, fiebre y posiblemente hipoxia (definida como $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$ mmHg). Las imágenes con radiografía de tórax o tomografía computarizada (TC) revelan infiltrados bilaterales u opacidades en vidrio esmerilado. Los análisis de sangre revelan mayor linfopenia y aumento de transaminasas. En la mayoría de los casos de neumonía por COVID-19 la procalcitonina sérica es normal a baja. Los marcadores de inflamación sistémica pueden estar elevados, pero no de manera notable. Es en esta etapa donde muchos pacientes necesitan ser hospitalizados para una observación, monitoreo y manejo minuciosos. El tratamiento apunta fundamentalmente a medidas de apoyo.

En el estadio temprano IIa se puede evitar el uso de esteroides, sin embargo, si se produce hipoxia (IIb) es probable que los pacientes progresen y requieran ventilación mecánica, y en esa situación el uso de terapia antiinflamatoria con corticosteroides, anti IL-6 (tocilizumab, sarilumab), anti-factor de necrosis tumoral, inhibidor de JAK1/JAK2 (baricitinib) o inmunomoduladores como los inhibidores de la proteína MASP2 (narsoplimab), empleados en forma criteriosa podrían ser de utilidad.

Etapa III (grave)

Una minoría de pacientes con COVID-19 pasará a la tercera y más grave etapa de la enfermedad: el síndrome de hiperinflamación sistémica extrapulmonar. Se detecta disminución de linfocitos T auxiliares, supresores y reguladores. Los marcadores de inflamación sistémica están elevados: citoquinas, IL-2, IL-6, IL-7, factor estimulante de colonia de granulocitos, proteína inflamatoria de macrófagos 1- α , factor de necrosis tumoral α , proteína C reactiva, ferritina y dímero D. La troponina y el pro-BNP también pueden estar elevados. El aumento de troponina puede o no presentar evidencia de injuria miocárdica. El laboratorio presenta parámetros de coagulación anormal (p. ej.: tiempo de protrombina prolongado, trombocitopenia, dímero D elevado (46% de los casos) y fibrinógeno bajo. Estos hallazgos sumados a la inflamación del tejido pulmonar y células endoteliales pulmonares pueden dar lugar a la formación de microtrombos y contribuir a la alta incidencia de complicaciones tromboticas. En algunos casos, en etapa avanzada, puede ocurrir una forma de presentación similar a la linfocitosis hemofagocítica secundaria con casos de shock, vasoplejía, insuficiencia respiratoria e incluso colapso cardiopulmonar. La afectación sistémica puede ocurrir en esta etapa de la enfermedad¹⁷. Las complicaciones más frecuentes entre pacientes hospitalizados con COVID-19 incluyen neumonía (75%), síndrome de dificultad respiratoria aguda (15%) lesión hepática aguda (19%), lesión cardíaca con elevación de

la troponina (7-17%), insuficiencia cardíaca aguda, arritmias y miocarditis. La coagulopatía protrombótica puede producir eventos tromboembólicos venosos y arteriales (10-25%) tales como trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y complicaciones tromboticas arteriales (p. ej.: isquemia de las extremidades, accidente cerebrovascular isquémico e infarto de miocardio). Otras complicaciones son la lesión renal aguda (9%), manifestaciones neurológicas (alteración de la conciencia [8%], enfermedad cerebrovascular aguda [3%] y shock (6%))^{18,19,20,21,22,23,24}.

La mayor incidencia de estas complicaciones ocurren en pacientes añosos y con comorbilidades previas, las cuales son más frecuentes en aquellos que requieren hospitalización (60-90%) que los que no la requieren (25%). Las comorbilidades más comunes en los hospitalizados son hipertensión (48-57%), diabetes (17-34%), enfermedad cardiovascular (21-28%), enfermedad pulmonar crónica (4-10%), enfermedad renal crónica (3-13%), malignidad (6-8%) y enfermedad hepática crónica (<5%)^{25,26,27,28}.

Más del 75% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 requieren terapia con oxígeno suplementario y aquellos que no responden son candidatos a cánula nasal con oxígeno de alto flujo. Para los que requieren asistencia mecánica invasiva, incluso en pacientes con insuficiencia respiratoria relacionada con alta distensibilidad pulmonar, se recomienda una ventilación que proteja el pulmón con volumen tidal bajo (4-8 ml/kg, peso corporal previsto) y presión de meseta inferior a 30 mmHg²⁹. Para facilitar la oxigenación se sugiere la posición en decúbito prono a fin de alcanzar una mayor presión positiva espiratoria final³⁰. El umbral para la intubación en insuficiencia respiratoria relacionada con COVID-19 es controvertido ya que algunos enfermos pueden presentarse con trabajo respiratorio normal pero hipoxemia severa³¹. En ellos, la hipoxemia parece ser bien tolerada y si bien la intubación "más temprana" daría tiempo para un proceso controlado y seguro, podría resultar en una ventilación mecánica innecesaria que expone a complicaciones adicionales. A la fecha no existe evidencia suficiente para hacer recomendaciones con respecto al mejor momento de la intubación (precoz vs tardía).

En estudios observacionales, aproximadamente el 8% de los pacientes hospitalizados con COVID-19 experimentan una co-infección bacteriana o fúngica, pero hasta un 72% son tratados con antibióticos de amplio espectro³².

La terapia personalizada en este estadio se basa en el uso de diferentes agentes terapéuticos, algunos de ellos de uso compasivo. En esta fase se ha propuesto anticuerpos (plasma de convalecientes, inmunoglobulinas hiperinmunes), agentes antiinflamatorios (dexametasona, estatinas), terapias inmunomoduladoras (tocilizumab, sarilumab, anakinra, ruxolitinib), anticoagulantes (heparina) y anti-fibróticos (inhibidores de tirosina quinasa). Los estudios con corticosteroides para la neumonía viral y el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) han arrojado resultados mixtos. Sin embargo, el análisis de la evaluación

aleatorizada de terapia para el COVID-19 (RECOVERY)³³, que asignó al azar a 2104 pacientes con COVID-19 para recibir 6 mg diarios de dexametasona hasta 10 días y 4321 para recibir la atención habitual, encontró que la dexametasona redujo la mortalidad por todas las causas a los 28 días (21,6% frente a 24,6%; riesgo relativo ajustado a edad 0,83; intervalo de confianza del 95% 0,74-0,92; $p < 0,001$). El beneficio fue mayor en pacientes con síntomas durante más de 7 días y en los que necesitaban ventilación mecánica³⁴. Es probable que las diferentes modalidades de tratamiento, puedan tener diferentes eficacias en las distintas etapas y manifestaciones de la enfermedad, es así que la inhibición viral se esperaría que fuera más eficaz al inicio de la infección, mientras que en pacientes hospitalizados, los agentes inmunomoduladores pueden ser útiles para prevenir la progresión de la enfermedad y los anticoagulantes para prevenir las complicaciones tromboembólicas.

El después

Al momento de la redacción de este artículo se estima que aproximadamente 44 millones de personas en todo el mundo se han "recuperado" tras contraer esta infección, aunque existen informes de pacientes con síntomas graves e incluso disfunción orgánica persistente. No existe, al día de hoy, una definición consensuada de COVID-19 post-agudo. Según el COVID Symptom Study, en el que más de cuatro millones de personas ingresaron sus síntomas después del diagnóstico, el **COVID-19 post-agudo** se define como la presencia de síntomas más allá de las tres semanas posterior al inicio, y COVID-19 crónico el que se extiende más allá de las doce semanas.

Los síntomas de COVID-19 post-agudo varían ampliamente y el manejo actualmente se basa en evidencia limitada. Si bien las causas por las cuales se prolonga la recuperación en algunos individuos no han sido claramente establecidas; diversos factores como la viremia persistente debido a una respuesta de anticuerpos débil o ausente, recaída o reinfección, reacciones inflamatorias, otro tipo de reacción inmunes, el desacondicionamiento, sobreinfecciones y factores mentales como el estrés postraumático, actuando de manera aislada o combinada pueden contribuir a su persistencia.^{3,35,36,37}

Las secuelas a largo término de tipo respiratorio, músculo-esquelético y neuropsiquiátricas fueron descriptas en otros coronavirus (SARS y MERS) y estos tienen paralelos fisiopatológicos con la COVID-19³⁸. Incluso formas leve pueden estar asociadas con síntomas a largo plazo, más comúnmente tos, fiebre baja y fatiga, todos los cuales pueden repetirse o remitir. Otros síntomas reportados incluyen dificultad para respirar, dolor de pecho, dolores de cabeza, dificultades neurocognitivas, dolores musculares y debilidad, malestar gastrointestinal, erupciones cutáneas, alteración metabólica (control dificultoso de la diabetes), enfermedades tromboembólicas y depresión y otras enfermedades mentales. Las erupciones cutáneas pueden adoptar muchas formas, incluidas vesiculares,

maculopapulares, urticariales o lesiones similares a sabañones (el llamado dedo COVID). Estos casos no necesitan derivación o evaluación ulterior si el paciente se encuentra en buen estado clínico^{39,40}.

En general, se reconoce el síndrome post-agudo en pacientes que están en recuperación de una enfermedad grave, en particular, si requirió internación en una unidad de cuidados intensivos aunque no está circunscripto a este grupo⁴¹. En una encuesta realizada por los *Centers for Disease Control and Prevention* en adultos con un resultado positivo, el 35% de los 274 encuestados sintomáticos informaron que no regresaron a su estado de salud habitual, dos semanas o más después de la prueba positiva, y la edad mayor de 50 años y la presencia de tres o más comorbilidades crónicas se asociaron a esta situación^{42,43}. Los síntomas reportados con mayor frecuencia después de una infección por COVID-19 fueron fatiga y disnea, le siguieron el dolor en las articulaciones y en el pecho. También se ha informado disfunción de órganos principalmente corazón, pulmones y cerebro. Desde el punto de vista de la patogenia, estas complicaciones pueden ser consecuencia de la invasión directa del virus en el tejido, inflamación profunda, tormenta de citoquinas, daños relacionados con el sistema inmunológico, estado de hipercoagulabilidad, sobreinfecciones o una combinación de todos estos factores.

Hallazgos cardiovasculares

Muchos de los hallazgos subagudos y crónicos a nivel cardiovascular son inespecíficos y pueden incluir síntomas como disnea, fatiga, debilidad y tos, aunque los más preocupantes incluyen dolor en el pecho, síncope, pre-síncope, palpitaciones o nuevos signos de insuficiencia cardíaca. Se desconocen las consecuencias a largo plazo y el pronóstico del daño miocárdico durante el COVID-19; sin embargo, después de la epidemia inicial de SARS-CoV-1 en 2002, se reportaron manifestaciones cardíacas y pulmonares crónicas luego de la recuperación, por lo que parece razonable esperar lo mismo con SARS-CoV-2^{44,45,46,47,48}.

Estudios con imágenes de resonancia magnética nuclear (RMN), obtenidas una media de 71 días después del diagnóstico de COVID-19; han revelado compromiso cardíaco en el 78% e inflamación del miocardio en curso en el 60%⁴⁹. Pero más recientemente, ese número ha sido cuestionado hallando tan solo una prevalencia del 1,4% en pacientes que cursaron la enfermedad en forma leve a moderada, lo que sugiere que este método debería reservarse para los casos graves o críticos⁵⁰. De cualquier forma, debe destacarse que el estudio sobre la mejor estrategia de estratificación de nuestros pacientes será de vital importancia para determinar el uso de métodos complementarios⁵¹.

El tiempo de persistencia y las consecuencias de estos hallazgos imagenológicos aún no se conocen y se requiere de un seguimiento más prolongado. Sin embargo, el aumento de la incidencia de insuficiencia cardíaca como secuela importante de COVID-19 es preocupante, con considerables implicaciones potenciales para la población de adultos

mayores, particularmente en aquellos con antecedentes o factores de riesgo de enfermedad cardiovascular⁵². Sin embargo, estos hallazgos también se observaron en pacientes más jóvenes y previamente sanos, incluidos los deportistas⁵³. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y la insuficiencia cardíaca post-COVID-19 debe tratarse de acuerdo con las guías de tratamiento actuales. Se debe evitar el ejercicio cardiovascular intenso durante tres meses en todos los casos con diagnóstico de miocarditis o pericarditis. Se recomienda a los atletas que tomen de tres a seis meses de descanso completo del entrenamiento cardiovascular y se sometan a seguimiento y monitoreo especializado, con el regreso al deporte guiado por el estado funcional, biomarcadores, ausencia de arritmias y evidencia de función sistólica ventricular izquierda normal^{54,55}.

Aunque la disfunción cardíaca que se ha observado es de grado leve y en su mayoría reversible, es posible suponer que los sobrevivientes de COVID-19 serán más vulnerables a la morbilidad cardíaca a largo plazo. La lesión miocárdica, como resultado de trombosis microvascular o lesión viral directa de los miocitos, junto con la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial y el síndrome cardiometabólico pueden producir o incrementar la fibrosis miocárdica, alteración de la relajación diastólica e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada o reducida (ICFEP o ICFEr).

En un estudio de una cohorte alemana recientemente recuperada de la infección por COVID-19, la RMN reveló compromiso cardíaco en 78 pacientes (78%) e inflamación miocárdica en curso en 60 (60%), independientemente del tiempo desde el diagnóstico y de las condiciones, gravedad y curso general de la enfermedad aguda. Estos hallazgos indican la necesidad de una investigación continua y a largo plazo por las eventuales consecuencias cardiovasculares⁵⁶. En contraste, una revisión de la literatura identificando 277 corazones con autopsia, en 22 publicaciones separadas de pacientes positivos para COVID-19, con una mediana de edad de 75 años, donde el 97,6% presentaba una o más comorbilidades, se observó que la miocarditis estaba presente en 20 (7,2%). Sin embargo, un examen más detenido de la información adicional reportada reveló que la mayoría de los casos probablemente no eran funcionalmente significativos y que la verdadera prevalencia de miocarditis probablemente sea mucho menor (<2%). En el 47,8% de los casos se informó al menos un hallazgo histopatológico cardiovascular agudo, potencialmente relacionado con COVID-19, como trombos macro o microvasculares, inflamación o megacariocitos intraluminales. Se produjeron diferencias significativas en el informe de los hallazgos histopatológicos entre los estudios, lo que indica fuertes sesgos en las observaciones y la necesidad de un mayor detalle en los informes. En conclusión, los hallazgos histopatológicos cardíacos relacionados con COVID-19 son comunes, mientras que la miocarditis parecería ser un hallazgo poco frecuente⁵⁷.

Sin dudas que el seguimiento longitudinal clínico, con

pruebas fisiológicas y de imagen multimodales serán importante para describir el verdadero alcance de enfermedad cardíaca adquirida por COVID-19.

Hallazgos Pulmonares

En un estudio de 55 pacientes con COVID-19, 3 meses después del alta, 35 (64%) presentaban síntomas persistentes y 39 (71%) tuvieron anomalías consistentes con disfunción pulmonar, como engrosamiento intersticial y evidencia de fibrosis en la radiología de tórax. El 25% presentaba una capacidad de difusión disminuida para monóxido de carbono (DLCO)⁵⁸.

Las condiciones pulmonares pueden incluir, además de fibrosis pulmonar y enfermedad pulmonar restrictiva, hipertensión pulmonar y enfermedad tromboembólica crónica. Todas estas condiciones causarán un deterioro de la función pulmonar, capacidad de ejercicio y calidad de vida⁵⁹. Si a esto le sumamos el compromiso pulmonar previo y el de patologías extrapulmonares, como la insuficiencia cardíaca, el panorama empeora aún más⁶⁰.

Aproximadamente un tercio de los sobrevivientes persisten con una función pulmonar anormal tras haber cursado la enfermedad⁶¹. Se ha observado en los sobrevivientes una capacidad al ejercicio por debajo de la población general y que parecería reducirse desproporcionadamente, en comparación con el grado de discapacidad pulmonar existente. Este escenario sugiere que otros factores contribuyentes, como la miopatía por esteroides, enfermedad neurológica crítica y pérdida de condición física pueden contribuir a la discapacidad⁶². Dada la extensión de lesión epitelial alveolar, angiopatía microvascular y duración de la sedación profunda en la unidad de cuidados intensivos en los sobrevivientes de formas graves o críticas, parece razonable anticipar discapacidades más graves que persisten más allá de la pandemia actual⁶³.

Hallazgos neurológicos

La viremia producida por el SARS-CoV-2 puede penetrar al tejido cerebral y también, por invasión directa del nervio olfatorio, conduce a anosmia. Los síntomas neurológicos a largo plazo más comunes son dolor de cabeza, vértigo y disfunción quimiosensorial (anosmia y ageusia). El accidente cerebrovascular es una consecuencia poco común del COVID-19. Algún grado de encefalitis, convulsiones y otras condiciones tales como grandes cambios de humor y "niebla mental" han sido informados hasta 2 a 3 meses después del inicio inicial de la enfermedad⁶⁴.

Estrategia de seguimiento

Luego de una historia y un examen minucioso, los análisis de sangre deben solicitarse de forma selectiva y para indicaciones clínicas específicas. En algunos casos es posible que el paciente sólo requiera una rutina simple de control. En otros casos, se han detectado anomalías en diversos biomarcadores que pueden indicar diferentes compromisos, incluyendo: proteína C reactiva (infección aguda), recuento de glóbulos blancos (infección o res-

puesta inflamatoria), péptidos natriuréticos (insuficiencia cardíaca), ferritina (inflamación y estado protrombótico continuo), troponina (síndrome coronario agudo o miocarditis) y dímero D (enfermedad tromboembólica)⁶⁵. Las pruebas de troponina y dímero D pueden ser falsamente positivas, pero un resultado negativo puede reducir la incertidumbre clínica. Es probable que nuevas investigaciones perfeccionen las indicaciones y la interpretación de las pruebas de diagnóstico y monitorización en el seguimiento del COVID-19. En algunas circunstancias clínicas sería recomendable un seguimiento con laboratorio ampliado con marcadores inflamatorios y biomarcadores (troponinas y pro-BNP) a fin de evaluar múltiples vías, la inflamatoria, la hemodinámica, o la lesión miocárdica que permitan comprender y seguir mejor esta condición clínica⁶⁶. La persistencia de síntomas con biomarcadores positivos debería gatillar estrategias de estudios en función de la sospecha clínica. Desde el punto de vista de la imagenología, una evaluación integral con ecocardiograma bidimensional Doppler color es recomendada, con especial énfasis en la medición de la presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, identificación de disfunción diastólica, búsqueda de signos de hipertensión pulmonar y evaluación de la función del ventrículo derecho. El uso del *strain rate* podría orientarnos a la necesidad de solicitar una RMN cardíaca a fin de detectar eventual compromiso cardíaco residual. El ecocardiograma portátil para seguimiento pulmonar y cardíaco en el ámbito ambulatorio sería una propuesta

accesible, reproducible y económica (con el entrenamiento adecuado) para observar el grado de congestión pulmonar y descartar complicaciones asociadas⁶⁷. Se puede realizar tomografía computarizada para detectar evidencia de fibrosis pulmonar o signos de enfermedad tromboembólica. Además, si la evaluación clínica lo indica, debiéramos utilizar la espirometría con medición de la DLCO, evaluación de la capacidad funcional que incluya la prueba de marcha de 6 minutos y un score de calidad de vida. Ante la sospecha clínica y/o aumento de biomarcadores que sugieran la presencia eventual de un tromboembolismo pulmonar, debería considerarse la evaluación con imágenes (angiotomografía o centellografía ventilación-perfusión), así como una ecografía Doppler periférica para descartar la presencia de trombosis venosa profunda. Los estudios de ejercicio cardiopulmonar podrían ser realizados como un punto de referencia para seguimiento del deterioro cardiovascular en aquellos pacientes en los que estuviera indicado⁶⁸.

Algoritmo propuesto

Para el seguimiento post-COVID, se sugiere inicialmente considerar la presencia de comorbilidades de origen cardiovascular (cardiopatía isquémica, obesidad, insuficiencia cardíaca, hipertensión arterial, diabetes) así como las no cardiovasculares (EPOC, asma, alteraciones tiroideas, enfermedades reumatológicas o insuficiencia renal) que condicionarían la evolución, no sólo de la etapa aguda de la infección viral, sino también del llamado síndrome post COVID (Figura 1).

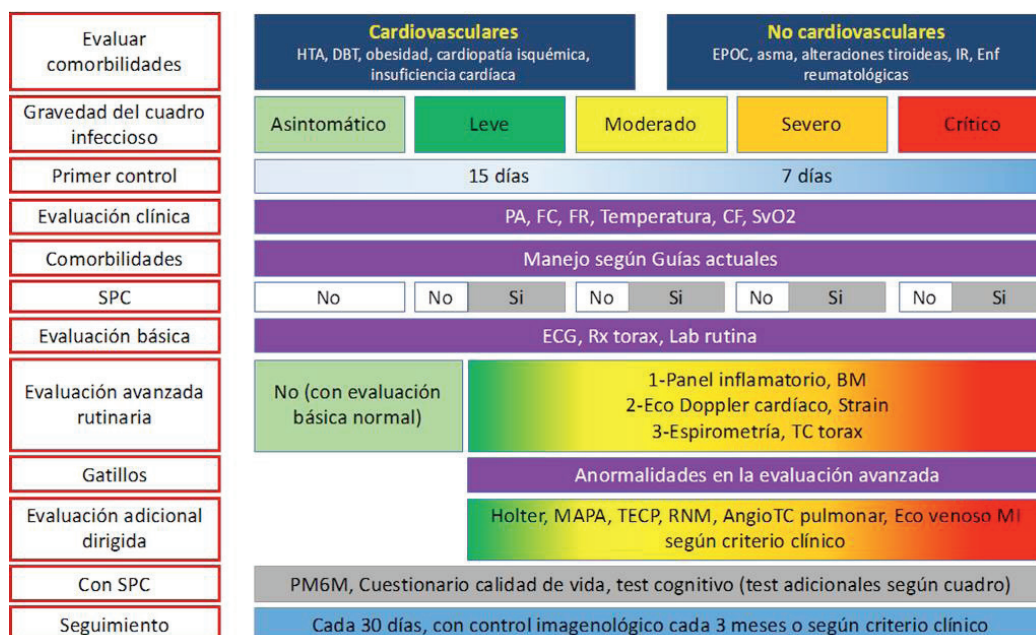


FIGURA 1.

Algoritmo de seguimiento post-COVID-19. La clasificación de riesgo corresponde a la descrita por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) (Sibila O, 2020). la cual incorpora al tromboembolismo pulmonar, accidente cerebro-vascular, síndrome coronario agudo que se presentan en contexto de infección por SARS CoV-2 al sub-grupo de categoría severa.

HTA: hipertensión arterial; DBT: diabetes mellitus; EPOC: enfermedad pulmonar crónica; IR: insuficiencia renal; Enf: enfermedades; PA: presión arterial; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; CF: clase funcional; SvO2: saturación venosa de oxígeno; Lab Rutina: hemograma, ionograma, función renal y hepática; Panel Inflamatorio: PCR, fibrinógeno, ferritina; BM: dímero-D, troponinas, NT-ProBNP; SPC: Síndrome post-COVID; TC: Tomografía computada; MAPA: Monitoreo ambulatorio de la presión arterial; TECP: Test de ejercicio cardiopulmonar; RNM: resonancia nuclear magnética; AngioTC: angiotomografía, ECO venos MI: eco Doppler venosos de miembros inferiores; PM6M: prueba de la marcha de 6 minutos.

El siguiente paso es realizar una estratificación de riesgo acorde al cuadro clínico que caracterizó el curso de la enfermedad⁶⁹. Los controles posteriores al alta se programarán más próximos o alejados dependiendo de la gravedad del cuadro infeccioso previo. Durante la primera consulta de control, el examen físico exhaustivo es mandatorio, incluyendo la medición de la presión arterial, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura, saturación de oxígeno y evaluación de la clase funcional. En presencia de comorbilidades éstas se manejarán siguiendo las actuales guías sobre esas patologías.

Todos los pacientes, independiente de la historia de gravedad de la enfermedad infecciosa, se someterán a una evaluación básica que incluya electrocardiograma, radiografía de tórax y laboratorio de rutina. Los pacientes con un cuadro clínico infeccioso asintomático o leve y que no desarrollen un síndrome post COVID no requerirán estudios ulteriores. Por el contrario, los que presentan antecedentes de cuadros infecciosos más graves, tengan o no síndrome post covid, requerirán un examen ampliado que abarcara: 1-panel inflamatorio y dosaje de biomarcadores, 2-evaluación cardiológica con ecocardiograma Doppler con evaluación de strain y 3-evaluación neumológica con espirometría y tomografía de tórax. Si esta la evaluación avanzada rutinaria resulta con hallazgos anormales, gatillaría evaluaciones adicionales basadas en los hallazgos previos y la clínica del paciente, y podrían incluir la realización de Holter, monitoreo ambulatorio de la presión arterial, test de ejercicio cardiopulmonar, RMN cardiaca, angioTAC pulmonar, eco venoso de miembros inferiores, etc. La presencia de un síndrome post-COVID requerirá de la evaluación adicional con test cognitivo (Montreal), un test funcional (caminata de 6 minutos) y un cuestionario de calidad de vida. El control posterior dependerá de los resultados clínicos y hallazgos obtenidos, pudiendo continuar con chequeos clínicos, laboratorios y si el criterio medico lo indica, seguimiento imagenológico⁷⁰. Destacamos que en esta propuesta de seguimiento la clínica debe tener mayor impacto que una anomalía aislada de laboratorio, el aumento de un biomarcador o un hallazgo patológico en algún método de imagen. El uso criterioso de los métodos de seguimiento debe ser orientado por el juicio clínico, con el fin de evitar someter a los pacientes a estudios innecesarios ni generar gastos excesivos al ya exigido sistema sanitario.

CONCLUSIONES

El COVID-19 post-agudo (o COVID largo) constituye una enfermedad multisistémica que requiere un abordaje multidisciplinario. Su presencia en la consulta ambulatoria se incrementa con el avance de la pandemia a nivel mundial. Las comorbilidades, la estratificación del cuadro clínico que caracterizo el cuadro agudo (incluido los casos leves), la presencia o ausencia de un síndrome post-COVID (SPC) y la evolución alejada constituyen elementos que deben ser

jerarquizados al momento de evaluar a nuestros pacientes. El escenario que se presenta resulta desafiante, y en muchos aspectos desconocidos, a lo que se suma el hecho que en los tiempos que corren, las estrategias sugeridas se basan más en la experiencia que en evidencia científica. Por ello, el algoritmo propuesto dista de ser un dogma de manejo para estos pacientes y sólo intenta ordenar nuestra tarea en el momento actual, ayudando a la toma de decisiones, y se encuentra sujeta a las modificaciones que inexorablemente sucederán en el futuro. El empleo criterioso de la información recolectada, sumado a la clínica y los antecedentes individuales serán el pilar para la toma de decisiones. Cada paciente es "único" en su presentación clínica y evolución.

BIBLIOGRAFIA

1. Vervoort D, Luc JGY, Percy E, et al. Assessing the Collateral Damage of the Novel Coronavirus: A Call to Action for the Post-COVID-19 Era. *Ann Thorac Surg* **2020**; *110*: 757 - 760.
2. Clarke J, Murray A, Markar SR, et al. New geographic model of care to manage the post-COVID-19 elective surgery aftershock in England: a retrospective observational study. *BMJ Open* **2020**; *10*: e042392.
3. Chandrashekar S, Jaladhar P, Paramshetti S, et al. Post COVID Inflammation Syndrome: Different Manifestations Caused by the Virus. *J Assoc Physicians India* **2020**; *68*: 33 - 34.
4. Do MT, Pless B. Editorial - Post-COVID: Together, we will do better. *Heal Promot Chronic Dis Prev Canada*. **2020**; *41* doi: 10.24095/hpcdp.41.2.01
5. Bhatia N. We Need to Talk About Rationing: The Need to Normalize Discussion About Healthcare Rationing in a Post COVID-19 Era. *J Bioeth Inq* **2020**; *17*: 731 - 735.
6. Weerahandi H, Hochman K, Simon E, et al. Post-discharge health status and symptoms in patients with severe COVID-19. *J Gen Intern Med* 2021. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-06338-4> Acceso 25 de Enero de **2021**.
7. Allahwala UK, Denniss AR, Zaman S, et al. Cardiovascular Disease in the Post-COVID-19 Era – the Impending Tsunami? *Hear Lung Circ* **2020**; *29*: 809 – 811.
8. Davido B, Seang S, Tubiana R, et al. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin Microbiol Infect* **2020**; *26*: 1448 - 1449.
9. Soriano JB, Waterer G, Peñalvo JL, et al. Nefer Sinuhe and clinical research assessing post-COVID-19 syndrome. *Eur Respir J* 2020:2004423. doi: 10.1183/13993003.04423-2020
10. Higgins V, Sohaei D, Diamandis EP, et al. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci* **2020**; *1* - 23.
11. Singh SJ, Barradell AC, Greening NJ, et al. British Thoracic Society survey of rehabilitation to support recovery of the post-COVID- 19 population. *BMJ Open* **2020**; *10*: e040213
12. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* **2020**; *370*: m3026.
13. Phelan D, Kim JH, Chung EH. A Game Plan for the Resumption of Sport and Exercise after Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Infection. *JAMA Cardiol* **2020**. doi: 10.1001/jamacardio.2020.2136.
14. Sociedad Argentina de Cardiología y Federación Argentina de Cardiología. Evaluación previa al retorno a la actividad física en deportistas post infección por COVID-19 Recomendaciones de la e la Sociedad Argentina de Cardiología y Federación Argentina de Cardiología. Disponible en <https://www.fac.org.ar/cientifica/coronavirus/pdf/Recomendaciones-SAC-FAC.pdf> Acceso 25 de Enero de **2021**.
15. Haroon A, Alnassani M, Aljurf M, et al. COVID-19 post hematopoietic cell transplant, a report of 11 cases from a single center. *Mediterr J Hematol Infect Dis* **2020**; *12*: e2020070.

16. Antinori S, Cossu MV, Ridolfo AL, et al. Compassionate remdesivir treatment of severe Covid-19 pneumonia in intensive care unit (ICU) and Non-ICU patients: Clinical outcome and differences in post-treatment hospitalisation status. *Pharmacol Res* **2020**;158: 104899.
17. Liang X, Zhu Y, Fang Y. COVID-19 and post-traumatic stress disorder: A vicious circle involving immunosuppression. *CNS Neurosci Ther* **2020**; 26: 876 – 878.
18. Peng M, Wang L, Xue Q, et al. Post-COVID-19 Epidemic: Allostatic Load among Medical and Nonmedical Workers in China. *Psychother Psychosom* **2020**: 1 -10.
19. Baghbanian SM, Namazi F. Post COVID-19 longitudinally extensive transverse myelitis (LETM)—a case report. *Acta Neurol Belg* **2020**; 1 - 2.
20. Gleason LJ, Beiting KJ, Walker J, et al. Using Telementoring to Share Best Practices on COVID-19 in Post-Acute and Long-Term Care Facilities. *J Am Geriatr Soc* **2020**; 68: E58 – E60.
21. Lee JC, Nallani R, Cass L, et al. A Systematic Review of the Neuropathologic Findings of Post-Viral Olfactory Dysfunction: Implications and Novel Insight for the COVID-19 Pandemic. *Am J Rhinol Allergy* **2020**: 194589242095785.
22. Dantés HG, Manrique-Saide P, Vazquez-Prokopec G, et al. Prevention and control of Aedes transmitted infections in the post-pandemic scenario of COVID-19: challenges and opportunities for the region of the Americas. *Mem Inst Oswaldo Cruz* **2020**; 115: e200284
23. Tang Y, Xing Y, Cui L, et al. Neurology practice during the COVID-19 outbreak and post-pandemic era: experiences and challenges. *Eur J Neurol* **2020**; 27: e81 – e83..
24. Cañas CA. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses* **2020**; 145: 110345.
25. Garg P, Arora U, Kumar A, et al. The “post-COVID” syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol* **2021**; 93: 673 - 674.
26. Richardson C, Patton M, Phillips S, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on help-seeking behaviors in individuals suffering from eating disorders and their caregivers. *Gen Hosp Psychiatry* **2020**; 67: 136 - 140.
27. Xiao Y. Predicting spatial and temporal responses to non-pharmaceutical interventions on COVID-19 growth rates across 58 counties in New York State: A prospective event-based modeling study on county-level sociological predictors. *JMIR Public Heal Surveill* **2020**. doi: 10.2196/22578.
28. Foti G, Giannini A, Bottino N, et al. Management of critically ill patients with COVID-19: suggestions and instructions from the coordination of intensive care units of Lombardy. *Minerva Anestesiol.* **2020**; 86: 1234 - 1245.
29. Wang J-L, Shi S-R, Ma X-L, et al. Clinical management of sepsis resulting from infections including COVID-19. *Discov Med.* **2020**; 29: 201 - 209.
30. Camporota L, Chiumello D, Busana M, Gattinoni L, Marini JJ. Pathophysiology of COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* **2021**; 9: e1.
31. Huang H, Cai S, Li Y, et al. Prognostic Factors for COVID-19 Pneumonia Progression to Severe Symptoms Based on Earlier Clinical Features: A Retrospective Analysis. *Front Med* **2020**; 7: 557453.
32. Seaton RA, Gibbons CL, Cooper L, et al. Survey of antibiotic and antifungal prescribing in patients with suspected and confirmed COVID-19 in Scottish hospitals. *J Infect.* **2020**; 81: 952 -960.
33. Lutchmansingh DD, Knauer MP, Antin-Ozerkis DE, et al. A Clinic Blueprint for Post-Coronavirus Disease 2019 RECOVERY. *Chest* **2020**; 50012-3692(20)35125-4.
34. Dal-Ré R, Porcher R, Gluud C. COVID-19 clinical trials: Ethical and scientific consequences of the RECOVERY trial results. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* **2020**; 127: 445 - 447.
35. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* **2020**; 6: 00542-02020.
36. Jiang W, Ren Z, Yu L, et al. A Network Analysis of Post-traumatic Stress Disorder Symptoms and Correlates During the COVID-19 Pandemic. *Front Psychiatry* **2020**; 11: 568037.
37. Bassi M, Negri L, Delle Fave A, et al. The relationship between post-traumatic stress and positive mental health symptoms among health workers during COVID-19 pandemic in Lombardy, Italy. *J Affect Disord* **2021**; 280 (Pt B): 1 - 6.
38. Kaseda ET, Levine AJ. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin Neuropsychol* **2020**; 34 (7-8): 1498 - 1514.
39. Moiz H, Tso S. Future dermatology clinical research in the post-COVID era. *Clin Exp Dermatol* **2021**; 46: 189 - 190.
40. Ali FR, Al-Niaimi F. How dermatology will change in the post-COVID-19 (‘POST-CORONA’) era. *Clin Exp Dermatol* **2020**; 45: 764 - 765.
41. Patel MM, Thornburg NJ, Stubblefield WB, et al. Change in Antibodies to SARS-CoV-2 Over 60 Days Among Health Care Personnel in Nashville, Tennessee. *JAMA* **2020**; 324: 1781 - 1782.
42. Munnoli PM, Nabapure S, Yeshavanth G. Post-COVID-19 precautions based on lessons learned from past pandemics: a review. *Z Gesundh Wiss* **2020**: 1 - 9.
43. Sun CX, He B, Mu D, et al. Public Awareness and Mask Usage during the COVID-19 Epidemic: A Survey by China CDC New Media. *Biomed Environ Sci* **2020**; 33: 639 - 645.
44. Zhang X-Y, Zhang L, Zhao Y, et al. Risk Assessment and Prediction of Severe or Critical COVID-19 Illness in Older Adults. *Clin Interv Aging* **2020**; 15: 2145 - 2153.
45. Zhang X, Yang X, Jiao H, et al. Coagulopathy in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Aging (Albany NY)* **2020**; 12: 24535 - 24551.
46. Zhang N, Wang C, Zhu F, et al. Risk Factors for Poor Outcomes of Diabetes Patients With COVID-19: A Single-Center, Retrospective Study in Early Outbreak in China. *Front Endocrinol (Lausanne)* **2020**; 11: 571037.
47. Zhang J, Tecson KM, McCullough PA. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated vascular inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med* **2020**; 21: 315 - 319.
48. Zhang A, Leng Y, Zhang Y, et al. Meta-analysis of coagulation parameters associated with disease severity and poor prognosis of COVID-19. *Int J Infect Dis* **2020**; 100: 441 - 448.
49. Caballeros Lam M, de la Fuente Villena A, Hernández Hernández A, et al. Cardiac magnetic resonance characterization of COVID-19 myocarditis. *Rev Española Cardiol (English Ed.)* **2020**; 73: 863 - 864.
50. Starekova J, Bluemke DA, Bradham WS, et al. Evaluation for Myocarditis in Competitive Student Athletes Recovering From Coronavirus Disease 2019 With Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Cardiol* **2021**; e207444 doi: 10.1001/jamacardio.2020.7444.
51. Kim JH. Screening Athletes for Myocarditis With Cardiac Magnetic Resonance Imaging After COVID-19 Infection—Lessons From an English Philosopher. *JAMA Cardiol* **2021**; doi: 10.1001/jamacardio.2020.7463.
52. Yonas E, Alwi I, Pranata R, et al. Effect of heart failure on the outcome of COVID-19 — A meta analysis and systematic review. *Am J Emerg Med* **2020**; S0735-6757(20)30602-1.
53. Diagnosis and management of adults with chronic heart failure: summary of updated NICE guidance. *BMJ* **2018**; k4080. doi: 10.1136/bmj.k4080.
54. Sharma HB, Vanapalli KR, Cheela VS, et al. Challenges, opportunities, and innovations for effective solid waste management during and post COVID-19 pandemic. *Resour Conserv Recycl* **2020**; 162: 105052.
55. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J* **2019**; 40: 19 - 33.
56. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* **2020**; 5: 1265 – 1273,
57. Halushka MK, Vander Heide RS. Myocarditis is rare in COVID-19 autopsies: cardiovascular findings across 277 postmortem examinations. *Cardiovasc Pathol* **2021**; 50: 107300.
58. Zhao Y, Shang Y, Song W, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* **2020**; 25: 100463.

59. He Y, Xie M, Zhao J, et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Patients with Severe COVID-19 and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Med Sci Monit* **2020**; 26: e927212.
60. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19 - an observational prospective multi-center trial. *Eur Respir J* **2020**: 2003481. doi: 10.1183/13993003.03481-2020.
61. van den Borst B, Peters JB, Brink M, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis* **2020**; ciaa1750. doi: 10.1093/cid/ciaa1750.
62. Benussi A, Pilotto A, Premi E, et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy. *Neurology* **2020**; 95: e910-e920.
63. Li Q, Zheng X-S, Shen X-R, et al. Prolonged shedding of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 in patients with COVID-19. *Emerg Microbes Infect* **2020**; 9: 2571 - 2577.
64. McAlpine LS, Zubair AS, Moeller J, et al. Lessons from a neurology consult service for patients with COVID-19. *Lancet Neurol* **2020**; 19: 806 - 807.
65. Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, et al. ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients with COVID-19: Clinical and Angiographic Outcomes. *Circulation* **2020**; 141: 2113 - 2116.
66. Gerotziapas GT, Catalano M, Colgan M-P, et al. Guidance for the Management of Patients with Vascular Disease or Cardiovascular Risk Factors and COVID-19: Position Paper from VAS-European Independent Foundation in Angiology/Vascular Medicine. *Thromb Haemost* **2020**; 120: 1597 - 1628.
67. García Mallea G, D Ovidio A, Ronderos R, et al. Recomendaciones Sobre El Uso, Indicaciones, Precauciones y Protección Del Ultrasonido Cardíaco, Vascular y Pulmonar Durante La Pandemia de Coronavirus COVID-19. Disponible en <https://www.fac.org.ar/cientifica/coronavirus/pdf/US-Covid19-%20PUB%20FAC%20Web.pdf> Acceso 25 de Enero de **2021**.
68. Kamal M, Abo Omirah M, et al. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract* **2020**: e13746.
69. Sibila O, Molina-Molina M, Valenzuela C, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) para el seguimiento clínico post-COVID-19. *Open Respir Arch* **2020**; 2: 278 - 283.
70. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. **2021**; 397: 220 - 232