



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i1.5259>

Síndrome pos-COVID-19

Post-COVID-19 syndrome.

Elias Rozillio-Mercado,¹ Sylvia Salmun-Nehmad,¹ Moises Basson-Amkie,¹ Roberto Gutiérrez-Gurza,¹ Johnathan Minian-Okon,¹ Daniela Manzur-Sánchez,¹ José Halabe-Cherem²

Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es un padecimiento multisistémico originado por un virus emergente llamado SARS-CoV-2. La mayoría de los pacientes con esta enfermedad tienen una enfermedad leve o asintomática; sin embargo, algunos tienen manifestaciones severas, que pueden poner en riesgo su vida. Los pacientes recuperados pueden generar síntomas persistentes después de la enfermedad (lo que se denomina síndrome pos-COVID-19), que abarcan signos y síntomas neuropsiquiátricos, hematológicos, cardiopulmonares y endocrinos. El manejo de estas complicaciones hasta el momento es de sostén e incluye tratamiento médico sintomático junto con rehabilitación física.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad por coronavirus 2019; COVID-19; SARS-CoV-2.

Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is a multisystemic disease caused by an emerging virus called SARS-CoV-2. Most patients with COVID-19 have mild symptoms, or they may be asymptomatic; however, some have severe manifestation, that can even be life threatening. Some patients that recovered from COVID-19 develop chronic symptoms (a clinical entity named post-COVID-19 syndrome), which includes neurological, psychiatric, hematological, cardiovascular, pulmonary and endocrine features. The management of these complications so far is supportive and includes symptomatic medical treatment and physical rehabilitation.

KEYWORDS: Coronavirus disease 2019; COVID-19; SARS-CoV-2.

¹ Universidad Anáhuac México norte, Estado de México.

² Servicio de Medicina Interna, Centro Médico ABC, Ciudad de México.

Recibido: 1 de febrero 2021

Aceptado: 10 de marzo 2021

Correspondencia

José Halabe Cherem
jhalabe@unam.mx

Este artículo debe citarse como:
Rozillio-Mercado E, Salmun-Nehmad S, Basson-Amkie M, Gutiérrez-Gurza R, Minian-Okon J, Manzur-Sánchez D, Halabe-Cherem J. Síndrome pos-COVID-19. Med Int Méx 2022; 38 (1): 150-157.



ANTECEDENTES

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es un padecimiento multisistémico originado por un betacoronavirus emergente, llamado SARS-CoV-2. Esta afección se manifiesta principalmente con síntomas respiratorios, atribuidos a neumonía. Sin embargo, se ha reconocido a este padecimiento como un síndrome multisistémico, que puede afectar el sistema cardiovascular, hematológico, neurológico y gastrointestinal, entre otros. La mayor parte de las manifestaciones agudas desaparecen cuando se alivia el cuadro. Sin embargo, en un grupo de pacientes las manifestaciones de la enfermedad pueden durar varias semanas y algunos pacientes no refieren alivio claro de sus síntomas. A las manifestaciones crónicas de esta enfermedad se les ha denominado síndrome pos-COVID-19.^{1,2}

Se han descrito cuatro síndromes específicos asociados con el COVID-19: síndrome de fatiga posviral, síndrome posunidad de cuidados intensivos (UCI), daño orgánico permanente y COVID-19 persistente.³

Estos síndromes se relacionan con una liberación intensa de mediadores inflamatorios, que producen daño orgánico directo. Esta respuesta es generada de forma inicial por macrófagos y células dendríticas.⁴

FATIGA CRÓNICA

La fatiga es el síntoma crónico más prevalente de la infección por SARS-CoV-2. En algunos estudios de cohorte se ha documentado una prevalencia de hasta el 70% en pacientes hospitalizados en UCI y hasta del 60% en pacientes hospitalizados en piso.¹ La fatiga se ha informado en casos severos de COVID-19 e, incluso, es un síntoma reportado por pacientes con COVID-19 no complicado. No se ha establecido un meca-

nismo fisiopatológico específico. En la mayoría de los pacientes este síntoma desaparece en un periodo de 2 a 3 semanas después de la enfermedad aguda.^{1,2,5,6}

MIOCARDITIS Y FIBRILACIÓN AURICULAR

En atletas de élite que tuvieron COVID-19 se han realizado cardioponancias magnéticas⁷ y se encontró que el 15% de ellos tenían miocarditis, mientras que el 30% de ellos tuvieron un resalte tardío de gadolinio, lo que sugiere miocarditis previa. Se ha documentado daño cardiaco en el contexto de la enfermedad aguda, generado por la respuesta inflamatoria intensa, al igual que hay reportes de daño cardiaco secundario a isquemia. Por otra parte, hay varios casos documentados de fibrilación auricular (FA) en el contexto de COVID-19 agudo, la prevalencia varía mucho según las diferentes fuentes; sin embargo, hay una relación entre la respuesta inflamatoria intensa, la disminución de receptores para la angiotensina 2 (ARA 2), y el daño viral directo al tejido miocárdico, que se ha relacionado con la aparición de fibrilación auricular. Esto es relevante debido a que la fibrilación auricular es una arritmia que puede producir embolismos, lo que, aunado al riesgo aumentado de trombosis, puede generar consecuencias catastróficas en estos pacientes, por ello, debe prestarse especial atención a la trombopprofilaxis.^{8,9}

El daño cardiaco puede representar un componente importante de la fatiga crónica relacionada con el COVID-19; sin embargo, se requieren más estudios para documentar formalmente esta relación.

El manejo de pacientes con síntomas severos deberá incluir rehabilitación cardiopulmonar y la fibrilación auricular debe controlarse de forma óptima para evitar complicaciones trombóticas y aumentar la capacidad funcional de los pacientes. En cuanto a la miocarditis en deportistas

de élite, debe valorarse de forma individual el momento óptimo para retomar el ejercicio.^{6,8,9}

MANIFESTACIONES NEUROLÓGICAS

La infección por SARS-CoV-2 tiende a extenderse al sistema nervioso central. En la infección aguda se han informado varios síntomas neurológicos, como cefalea, mialgias, anosmia, ageusia y alteraciones en la quemiestesias. Estas alteraciones sensoriales también se han descrito en otras infecciones virales; sin embargo, hay varios reportes de estas alteraciones en el contexto de esta enfermedad, aún no se sabe si estas alteraciones pudieran tener efectos a largo plazo. En el contexto agudo también hay reportes de encefalitis necrotizante.^{1,2,7,10}

El mecanismo mediante el cual el COVID-19 puede causar manifestaciones neurológicas es multifactorial. Se ha documentado formalmente que el virus tiene capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE), probablemente debido a la intensa respuesta inflamatoria que produce aumento en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica. La entrada del virus al sistema nervioso central, junto con la respuesta inflamatoria que esto conlleva produce daño a ciertas estructuras del sistema nervioso central, lo que explica tales síntomas.^{1,2,7,10}

En cuanto a las manifestaciones neurológicas crónicas, cerca del 28% de los pacientes en UCI tuvieron disartria de nuevo inicio, esta complicación fue más común en pacientes obesos. Otros síntomas neurológicos incluyen disfagia, incontinencia urinaria, miopatía de enfermedad crítica, entre otras. Incluso, hay reportes de parkinsonismo de nuevo inicio después de la enfermedad aguda;¹¹ sin embargo, no se ha documentado que éste sea una manifestación prevalente. Hasta el momento el tratamiento de estos pacientes se basa en rehabilitación física neurológica y manejo médico sintomático.^{1,2,6,7,10,12,13,14}

MANIFESTACIONES PSIQUIÁTRICAS

Durante el desarrollo de esta pandemia se ha documentado aumento en la incidencia de muchos trastornos psiquiátricos, que puede atribuirse a factores psicosociales, como el aislamiento, factores económicos, preocupación sobre la salud, etc. Sin embargo, se ha relacionado en varios estudios al COVID-19 con algunas manifestaciones psiquiátricas subagudas o crónicas. En el contexto agudo, la manifestación psiquiátrica más común es el estado confusional agudo o delirio, que se produce por la respuesta inflamatoria intensa del COVID-19 severo; incluso, se ha documentado mayor incidencia de delirio en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria del adulto (SIRA) a causa de COVID-19, que en SIRA de origen distinto a la infección por SARS-CoV-2. Las manifestaciones psiquiátricas subagudas y crónicas del COVID-19 pueden explicarse por la respuesta inflamatoria causada por esta enfermedad.^{1,2,15}

La manifestación psiquiátrica más común después del COVID-19 corresponde a síntomas del síndrome por estrés postraumático o, incluso, el síndrome completo. Hasta el 46.9% de los pacientes en UCI refirieron tener algún síntoma, de los que el 6.3% refirió tener síntomas severos. Otras manifestaciones psiquiátricas exacerbadas por el COVID-19 incluyen depresión y ansiedad.^{1,2,15}

En cuanto a síntomas cognitivos, se observó deterioro en la memoria en el 18.8% de los pacientes con COVID-19 severo, al igual que problemas en la capacidad de concentración en el 34.4% de los pacientes. El manejo de estas manifestaciones debe ser multidisciplinario, debe incluir psicoterapia, terapia neurológica para tratar síntomas cognitivos y medicamentos para el tratamiento sintomático cuando estén indicados.^{1,2,6,15}



MANIFESTACIONES PULMONARES

La manifestación principal de la infección aguda por SARS-CoV-2 es pulmonar; sin embargo, la disnea no es el síntoma crónico más común. Se ha documentado que hasta el 29% de los pacientes en UCI y hasta el 21% de los pacientes en hospitalización en piso refirieron exacerbación de la disnea. Esto se atribuye al daño pulmonar directo por el microorganismo y por la respuesta inflamatoria que genera. El tratamiento de los síntomas respiratorios crónicos es con fisioterapia respiratoria y debe optarse por controlar lo mejor posible las comorbilidades de los pacientes, que pudiesen empeorar los síntomas (por ejemplo, insuficiencia cardíaca y enfermedad pulmonar obstructiva crónica).^{1,2}

Los pacientes con fibrosis pulmonar idiopática pueden tener exacerbaciones severas de la enfermedad a causa del COVID-19. Sin embargo, también hay reportes de algunos pacientes con hallazgos radiológicos sugerentes de fibrosis pulmonar, quienes antes del COVID-19 no tenían un diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática.^{11,16}

En la actualidad se recomienda continuar con el tratamiento antifibrótico con pirfenidona o nintedanib en pacientes con fibrosis pulmonar idiopática establecida que padezcan COVID-19 severa. También se han propuesto mecanismos mediante los cuales diferentes agentes antifibróticos con actividad contra IL-1 e IL-6 pudiesen ser útiles en pacientes con COVID-19 severo sin diagnóstico de fibrosis pulmonar idiopática previa; sin embargo, aún no hay ensayos clínicos que utilicen estos medicamentos en pacientes sin diagnóstico previo de fibrosis pulmonar idiopática.^{11,16}

MANIFESTACIONES HEMATOLÓGICAS

Los fenómenos trombóticos en el contexto del COVID-19 están bien documentados y pueden

explicarse por la hipercoagulabilidad, que se manifiesta por reactantes de fase aguda, lesión endotelial causada por el virus, la respuesta inflamatoria intensa y la inmovilización en pacientes con enfermedad severa. Todos estos factores generan un estado de hipercoagulabilidad, que puede tener consecuencias catastróficas en el contexto agudo y en el crónico.¹⁷

En un estudio de cohorte¹⁷ se encontró que el 2.4% de los pacientes seguidos tuvieron un episodio trombótico a los 30 días del internamiento por COVID-19. Ese 2.4% incluye a 4 pacientes que sufrieron diferentes eventos trombóticos. Se documentó un paciente con EVC isquémico, otro con un tromboembolismo pulmonar, el tercero con trombosis de una fístula AV para diálisis y el último un trombo ventricular izquierdo asociado con trombosis de la arteria central de la retina. Como puede apreciarse, estas complicaciones no son nada despreciables a nivel individual; sin embargo, la incidencia de estas complicaciones en este estudio fue baja.¹⁷

En cuanto al sangrado después del COVID-19, se ha documentado una incidencia del 3.7% de hemorragias clínicamente significativas. Entre estos pacientes, solamente hubo dos pacientes con sangrado masivo, ambos atribuibles a un traumatismo. En este grupo de pacientes se documentaron dos sangrados idiopáticos y cuatro asociados con traumatismos.¹⁷

El sangrado después del COVID-19 tiene origen multifactorial. Muchos pacientes tienen trombocitopenia durante el COVID-19, que pudiese explicar por qué algunos pacientes pueden generar sangrados después de la enfermedad. Se han propuesto diferentes mecanismos que explican la trombocitopenia en el contexto del COVID-19. Se ha relacionado la respuesta inflamatoria intensa de esta enfermedad con disminución en la producción de plaquetas en la médula ósea, también se cree que el virus tiene la capacidad

de infectar directamente a la médula ósea, esto explicaría por qué también se ha asociado la linfopenia de nuevo inicio en algunos pacientes con COVID-19. Otros mecanismos incluyen trombocitopenia por consumo, debido a la extensa lesión pulmonar, al igual que la disminución en la producción de megacariocitos por daño al lecho vascular pulmonar. Asimismo, algunos pacientes pueden cursar con trombocitopenia inmunitaria primaria (TIP) de nuevo inicio después de tener COVID-19, esto se explica por el hallazgo de anticuerpos anti GPIIb/IIIa en algunos pacientes con COVID-19.^{18,19,20}

La importancia de la trombosis y el sangrado pos-COVID-19 es extensa, debido a que actualmente no hay una recomendación concisa sobre qué paciente requiere trombotprofilaxis extendida después del alta y qué pacientes pueden tener más riesgo de hemorragia si se le da trombotprofilaxis y, de forma opuesta, se les debe ofrecer algún tratamiento para prevenir sangrados clínicamente relevantes. Por ello, se requieren más estudios para determinar el manejo óptimo de estos pacientes. Actualmente solo se recomienda trombotprofilaxis extendida por otra causa fuera del COVID-19, por ejemplo, una cirugía ortopédica u otra complicación del COVID-19. Solamente debe ofrecerse trombotprofilaxis extendida a pacientes con COVID-19 dentro de un estudio clínico.¹⁹

MANIFESTACIONES RENALES

El COVID-19 severo se ha relacionado con la aparición de insuficiencia renal aguda (IRA). Los mecanismos mediante los cuales la sepsis y el SIRA pueden causar insuficiencia renal aguda son conocidos, y se ha documentado que esta complicación es prevalente en casos de COVID-19 severo. En un estudio se tomaron biopsias renales en pacientes con insuficiencia renal aguda asociada con COVID-19 y se encontró que la mayoría de los pacientes con

insuficiencia renal aguda asociada con COVID-19 tenían necrosis tubular aguda. Se han establecido diferentes mecanismos mediante los cuales el SARS-CoV-2 puede causar insuficiencia renal aguda y se ha relacionado el daño directo por la tormenta de citocinas a nivel renal.^{21,22,23}

Al tener en cuenta que la función renal de estos pacientes generalmente puede ser recuperada, la insuficiencia renal no tendría por qué formar parte de las manifestaciones subagudas y crónicas de la enfermedad. Sin embargo, aún no se han estudiado las consecuencias del COVID-19 en pacientes con enfermedad renal crónica previa a la enfermedad. Por lo que se requieren más estudios para entender si hay secuelas en la función renal en pacientes con COVID-19.

MANIFESTACIONES ENDOCRINAS

Uno de los órganos endocrinos más susceptibles al SARS-CoV-2 es el páncreas. Esto se debe a que el tejido pancreático expresa receptores para angiotensina 2, por lo que SARS-CoV-2 tiene la capacidad de penetrar y dañar este órgano. Se ha documentado que hasta el 17% de los pacientes con COVID-19 tienen aumento en la amilasa o lipasa pancreática (o ambas), lo que evidencia cierto grado de lesión a ese órgano. Esto podría empeorar el control glucémico de pacientes con diabetes mellitus; sin embargo, se requieren estudios para documentar esta asociación.²⁴

En cuanto a la infección aguda por SARS-CoV se ha demostrado que hay alteraciones en el eje del cortisol. En otras enfermedades por coronavirus emergentes, se documentó que el virus produce una proteína similar a la ACTH, causando que se produzcan anticuerpos contra la ACTH endógena, lo que suprime la producción normal de ACTH, causando hipocortisolismo. También en el contexto de SARS-CoV se documentó daño hipofisario directo en biopsias y se encontró que algunos pacientes cursan con hipocortisolismo central.²⁴



En cuanto a la tiroides, en un estudio observacional se documentó una prevalencia mayor de disminución de T4L y de TSH en pacientes hospitalizados por COVID-19 que en pacientes hospitalizados por otra causa. Estas alteraciones fueron leves y desaparecieron después del alta, haciendo poco probable que formen parte de las manifestaciones crónicas de la enfermedad. Se cree que estos cambios pueden estar relacionados con el síndrome eutiroideo enfermo, una posible producción endógena de esteroides y también se cree que el SARS-CoV-2 puede dañar a las células tirotropas debido a su expresión del receptor para angiotensina II.²⁵

DISMINUCIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA

Se ha medido la calidad de vida de los pacientes egresados del hospital por COVID-19, valorada por medio de la escala EQ-5D, que incluye la movilidad, el cuidado personal, las actividades de la vida diaria, el dolor y las manifestaciones psiquiátricas, específicamente depresión y ansiedad. Se ha documentado formalmente una disminución importante en el 68.8% de los pacientes que estuvieron en la UCI y del 45.6% en pacientes en hospitalización regular. Este parámetro es relevante debido a que muestra cómo una enfermedad aguda severa, que amerita hospitalización, puede generar secuelas a largo plazo que influyen en la calidad de vida del paciente. La mayoría de los pacientes en este estudio refirieron empeoramiento de la movilidad, lo que puede estar relacionado con otras manifestaciones, como la fatiga crónica. También el 37.5% de los pacientes en UCI refirieron una nueva aparición o empeoramiento de la ansiedad, depresión o ambas, lo que relaciona estos resultados con las manifestaciones neuropsiquiátricas de la enfermedad.¹

PRONÓSTICO

El pronóstico a largo plazo del COVID-19 quedará incógnito hasta que pase el tiempo suficiente

para entender cómo afectan la supervivencia las secuelas de la enfermedad. En cuanto a los síntomas clínicos del COVID-19, la mayor parte de ellos tienden a desaparecer en dos a tres semanas según el CDC (*Centers for disease control and prevention*). La duración exacta de los síntomas varía dependiendo de cada paciente y el pronóstico puede mejorar si los pacientes tienen acceso a un buen manejo sintomático y a rehabilitación física óptima acorde con las manifestaciones que presente.⁵

IMPLICACIONES EPIDEMIOLÓGICAS

Además del cuidado de los pacientes con síntomas crónicos del COVID-19, poder caracterizar adecuadamente el síndrome pos-COVID-19 podría ayudar a detectar pacientes que tal vez se pensaban asintomáticos, pero que tienen síntomas crónicos. Esto es solo una hipótesis y se requieren más estudios y protocolos hechos por expertos para utilizar estas manifestaciones para mejorar el control de la pandemia por SARS-CoV-2. **Figura 1**

CONCLUSIONES

El síndrome pos-COVID-19 se define como un conjunto de síntomas multisistémicos, subagudos o crónicos, que pueden representar una disminución significativa de la capacidad funcional de los pacientes. Esto incluye manifestaciones neuropsiquiátricas, hematológicas, cardiovasculares, pulmonares y de otros aparatos y sistemas. Hay una clara relación con el síndrome pos-UCI previamente descrito en la bibliografía; sin embargo, en algunos estudios se ha reportado que la duración es mayor en el COVID-19 y que produce estos síntomas con mayor facilidad que otras enfermedades, probablemente por la tendencia de este virus a generar SIRA y sepsis. El manejo de estos pacientes es multidisciplinario, con tratamiento médico sintomático y con especial atención a la fisioterapia.

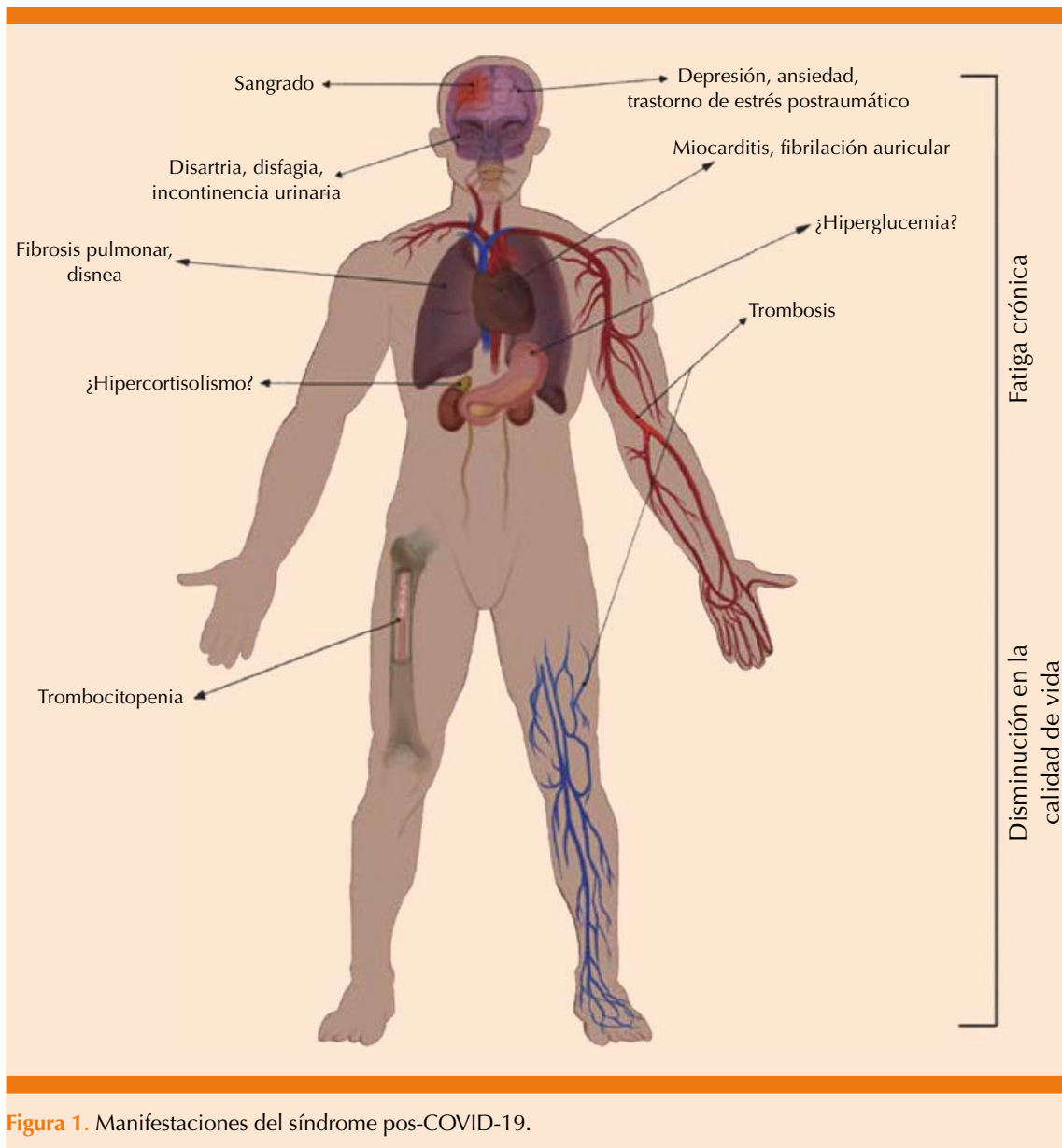


Figura 1. Manifestaciones del síndrome pos-COVID-19.

Agradecimientos especiales

A Ruth Salmun Nehmad, diseñadora de la Figura 1.

REFERENCIAS

1. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, Adams A, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of

COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol* 2020; 1-10. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>.
 2. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324 (6): 603. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
 3. Maxwell E. Living with Covid19: A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often called Long Covid). 2020. doi: 10.3310/themedreview_41169.
 4. Pedersen S, Ho Y. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest* 2020; 130 (5): 2202-2205.



5. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, Billing E, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States, March–June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69: 993-998. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1> external icon.
6. Barker-Davies R, O'Sullivan O, Senaratne K, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med* 2020; 54 (16): 949-959.
7. Berger J. COVID-19 and the nervous system. *J Neurol* 2020; 26 (2): 143-148. doi: 10.1007/s13365-020-00840-5.
8. 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; 5 (10): 1085-1086. doi:10.1001/jamacardio.2020.2136.
9. Gawałko M, Kapton-Cieślicka A, Hohli M, Dobrev D, Linz D. COVID-19 associated atrial fibrillation: Incidence, putative mechanisms and potential clinical implications. *IJC Heart & Vasculature* 2020; 30: 100631.
10. Pinzon R, Wijaya V, Buana R, Al Jody A, Nunsio P. Neurologic characteristics in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-Analysis. *Frontiers Neurol* 2020; 11. doi: 10.3389/fneur.2020.00565.
11. George P, Wells A, Jenkins R. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *The Lancet Respiratory Medicine* 2020; 8 (8): 807-815. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30225-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30225-3).
12. Bagnato S, Boccagni C, Marino G, Prestandrea C, D'Agostino T, Rubino F. Critical illness myopathy after COVID-19. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 276-278. doi: 10.1016/j.ijid.2020.07.072.
13. Parma V, Ohla K, Veldhuizen MG, Niv MY, Kelly CE, Bakke AJ, et al. More Than smell—COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis. *Chemical Senses* 2020; 45 (7): 609-22. doi: 10.1093/chemse/bjaa041.
14. Faber I, Brandão PR, Menegatti F, Bispo DDC, Maluf FB, Cardoso F. Coronavirus disease 2019 and parkinsonism: A non-post-encephalitic case. *Mov Disord* 2020; 35 (10): 1721-2. doi: 10.1002/mds.28277.
15. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, Pollak TA, McGuire P, Fusar-Poli P, Zandi MS, Lewis G, David AS. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry* 2020; 7 (7): 611-627. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
16. Gentile F, Aimo A, Forfori F, Catapano G, Clemente A, Cademartiri F, et al. COVID-19 and risk of pulmonary fibrosis: the importance of planning ahead. *Eur J Preventive Cardiol* 2020; 27 (13): 1442-1446. doi: 10.1177/2047487320932695.
17. Patell R, Bogue T, Koshy A, Bindal P, Merrill M, Aird WC, Bauer KA, Zwicker I. Postdischarge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* 2020; 136 (11): 1342-1346. doi: 10.1182/blood.2020007938.
18. Lippi G, Plebani M, Henry B. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clinica Chimica Acta* 2020; 506: 145-148. doi: 10.1016/j.cca.2020.03.022.
19. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol* 2020; 99 (6): 1205-1208. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.
20. Maquet J, Lafaurie M, Sommet A, Moulis G. Thrombocytopenia is independently associated with poor outcome in patients hospitalized for COVID-19. *Br J Haematol* 2020; 190 (5): e276-e279. doi:10.1111/bjh.16950.
21. Sharma P, Uppal N, Wanchoo R, Shah H, Yang Y, Parikh R, et al. COVID-19-associated kidney injury: A case series of kidney biopsy findings. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31 (9): 1948-1958. doi: 10.1681/ASN.2020050699.
22. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16: 308-310. <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>.
23. Naicker S, Yang C, Hwang S, Liu B, Chen J, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int* 2020; 97 (5): 824-828. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001.
24. Pal R, Banerjee M. COVID-19 and the endocrine system: exploring the unexplored. *J Endocr Invest* 2020; 43 (7): 1027-1031. doi: 10.1007/s40618-020-01276-8.
25. Khoo B, Tan T, A Clarke S, G Mills E, Patel B. Thyroid function before, during and after COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab* 2021; 106 (2): e803-e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830.