



Archivos Venezolanos de Farmacología y
Terapéutica
ISSN: 0798-0264
revista.avft@gmail.com
Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y
Terapéutica
Venezuela

Síndrome de COVID -19 post-agudo: ¿una nueva pandemia?

Lara Álvarez, Adriana Paola; Salamea Urdiales, Andrea Carolina; Chacón Vélez, Iván Paúl; Pacheco Melan, Benjamín; Ardila Carreño, María Alejandra; Guerrero Fajardo, Israel

Síndrome de COVID -19 post-agudo: ¿una nueva pandemia?

Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, vol. 40, núm. 6, 2021

Sociedad Venezolana de Farmacología Clínica y Terapéutica, Venezuela

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969710012>

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5558792>

Queda prohibida la reproducción total o parcial de todo el material contenido en la revista sin el consentimiento por escrito del editor en jefe.



Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-SinDerivar 4.0 Internacional.

Síndrome de COVID -19 post-agudo: ¿una nueva pandemia?

Post-acute COVID-19 syndrome: A new pandemic?

Adriana Paola Lara Álvarez
Hospital Clínico Eloísa Díaz., Chile
adrianalara88@yahoo.com

 <https://orcid.org/0000-0001-6584-2928>

DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5558792>

Redalyc: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969710012>

Andrea Carolina Salamea Urdiales
Hospital Clínico Eloísa Díaz, Chile

 <https://orcid.org/0000-0001-5582-3926>

Iván Paúl Chacón Vélez
Hospital Clínico Eloísa Díaz, Chile

 <https://orcid.org/0000-0002-4536-9480>

Benjamín Pacheco Melan
Hospital Clínico Eloísa Díaz., Chile

 <https://orcid.org/0000-0003-0880-4030>

María Alejandra Ardila Carreño
Hospital Clínico Eloísa Díaz, Chile

 <https://orcid.org/0000-0002-9287-2134>

Israel Guerrero Fajardo
Hospital Clínico Eloísa Díaz, Chile

 <https://orcid.org/0000-0003-1113-8577>

Recepción: 28 Junio 2021

Aprobación: 15 Agosto 2021

Publicación: 10 Octubre 2021

RESUMEN:

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), ha revolucionado el panorama de la salud pública actual. La forma aguda de la enfermedad suele cursar con un cuadro clínico primariamente respiratorio. No obstante, se ha observado que no todo paciente con COVID-19 se recupera íntegramente días o semanas después del cuadro infeccioso. De hecho, existe evidencia creciente en relación a los efectos subagudos y a largo plazo de la COVID-19 en múltiples órganos y sistemas. Para referirse a estos pacientes con un periodo de recuperación prolongado en relación a los síntomas producto de la COVID-19 se acuñó el término de COVID-19 post-agudo (COVID-pa) o COVID prolongado. Un porcentaje no despreciable de los supervivientes de la COVID-19 tienden a presentar secuelas que pueden durar hasta 6 meses, y considerando que aún estamos en etapas tempranas de los periodos de recuperación, estos lapsos podrían prolongarse aún más, al punto de generar condiciones crónicas. Se necesita mayor investigación para determinar quiénes están en riesgo de presentar estas complicaciones posteriores al cuadro infeccioso agudo para tomar conductas preventivas adecuadas. El objetivo de esta revisión es evaluar los aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos en relación al COVID-pa, con la finalidad de facilitar su identificación en la práctica clínica.

PALABRAS CLAVE: COVID-19 post-agudo, coronavirus, complicaciones, secuelas, recuperación.

ABSTRACT:

Coronavirus disease 2019 (COVID-19), caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has revolutionized the current public health panorama. The acute form of the disease tends to display a primarily respiratory clinical picture. However, not all patients with COVID-19 appear to fully recuperate days to weeks after the acute episode. Increasing evidence supports subacute and long-term effects of COVID-19 in several organs and systems. The term post-acute COVID-19 (COVID-pa) or prolonged COVID has been coined to refer to patients with extended recovery periods. A significant percentage of COVID-19 survivors tend to present with sequelae for up to 6 months, and considering we're still in early stages of general recovery, these lapses could continue to grow, resulting in chronic conditions. Further research is needed to determine which patients are at risk of presenting these complications after the acute presentation in order to take appropriate preventive measures. The objective of this review is to evaluate key epidemiologic and pathophysiologic aspects of COVID-pa, aiming to facilitate its identification in clinical practice.

KEYWORDS: post-acute COVID-19, coronavirus, complications, sequelae, recuperation.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una condición causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Esta entidad fue identificada por primera vez en Wuhan, China en diciembre del 2019 en algunos casos de neumonía atípica en la región ¹. No obstante, en los primeros meses del año 2020, su crecimiento y diseminación alcanzaron cifras exorbitantes, obligando a la Organización Mundial de la Salud (OMS) a declarar un estado de pandemia ². Evidencia reciente ha establecido que los individuos más afectados y con mayor índice de mortalidad son aquellos de edad avanzada o que poseen condiciones preexistentes, como trastornos metabólicos, cardiovasculares, respiratorios o inmunológicos ^{3,4}.

La literatura describe ampliamente la presentación aguda de la enfermedad, donde la mayoría de los pacientes se presentan con fiebre, odinofagia, tos, dificultad para respirar y dolor torácico ⁵. La forma aguda de la COVID-19 cursa mayormente como un cuadro leve o moderado, donde solo el 20% requiere hospitalización y cerca del 5% requiere manejo por la unidad de cuidados intensivos (UCI) ⁶. Sin embargo, se ha observado que no todo paciente con COVID-19 se recupera íntegramente días o semanas después del cuadro infeccioso. De hecho, existe evidencia creciente en relación a los efectos subagudos y a largo plazo de la COVID-19 en múltiples órganos y sistemas ⁷.

Para referirse a estos pacientes con un periodo de recuperación prolongado en relación a los síntomas producto de la COVID-19 se acuñó el término de COVID-19 post-agudo (COVID-pa) o COVID prolongado ⁸. A la fecha, aún no existe una definición clara de COVID-pa, pero en general se incluyen dentro de esta condición a los individuos que se recuperaron de la COVID-19 aguda, pero aún presentan síntomas por un tiempo superior al esperado ⁹. Algunos reportes sugieren que los síntomas residuales más frecuentes son fatiga, disnea leve, dolor torácico, alteraciones cognitivas y artralgias, conllevando a un severo deterioro de la calidad de vida del paciente ¹⁰. Los mecanismos exactos por el que se produce el COVID-pa se desconocen. Algunos autores sugieren que el daño celular, el estado procoagulante producto inducido por el SARS-CoV-2 y ciertas alteraciones inmunológicas podrían contribuir al COVID-pa ¹¹. El objetivo de esta revisión es evaluar los aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos en relación al COVID-pa, con la finalidad de facilitar su identificación en la práctica clínica.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL COVID POST-AGUDO

Con el avance de la pandemia han surgido reportes de secuelas relacionadas a la infección por SARS-CoV-2. Aunque el virus presenta una particular afinidad por el sistema respiratorio, las secuelas no se limitan a esta esfera; en efecto, se han reportado secuelas pulmonares, hematológicas, cardiovasculares, neuropsiquiátricas, renales, endocrinas y gastrointestinales ¹². Dada la diversidad de síntomas que presentan los pacientes sobrevivientes de COVID-19, resulta complicado establecer un periodo de duración máximo

o mínimo para las secuelas. La mayoría de los reportes epidemiológicos han reportado la incidencia del COVID-pa en un periodo de 2 a 4 meses posterior a la resolución de la COVID-19 (7). No obstante, algunos autores han llegado a reportar la presencia de COVID-pa incluso a los 6 meses de la resolución de la COVID-19¹³.

Considerando las distintas definiciones, la incidencia del COVID-pa parece ser significativamente elevada, oscilando desde 51%¹⁴ hasta un alarmante 87.5%¹⁰. Sin embargo, se debe tomar en cuenta que la mayoría de estos estudios presentan la limitante de que el seguimiento de los pacientes se hizo por vía telefónica para cumplir con normas de bioseguridad, generando un sesgo importante en relación a la evaluación física de los pacientes¹⁵. En general, a lo largo de diferentes estudios el síntoma más prevalente parece ser la fatiga, seguido de la disnea, pérdida del olfato o el gusto y el dolor articular. Además, en todos los estudios en donde se midió la calidad de vida de estos pacientes, todos reportaron una disminución significativa en la misma debido a la persistencia de los síntomas¹⁶.

Un estudio observacional en Michigan, Estados Unidos hizo seguimiento por vía telefónica a 1250 individuos dados de alta, de los cuales solo 488 completaron las encuestas telefónicas. De los 488 individuos evaluados, el 33% reportó tener síntomas persistentes, siendo los más frecuentes la disnea de esfuerzo (23%), seguido de tos (15.4%) y pérdida persistente del olfato o el gusto (13.1%)¹⁷. Hallazgos similares se reportaron en un estudio italiano, donde el 87% de los individuos evaluados presentaron síntomas persistentes durante un seguimiento de 60 días posterior al alta médica. Los síntomas más frecuentes en esta población fueron la fatiga (53.1%), seguido de la disnea, dolor articular y dolor torácico. Notablemente, la mitad de los individuos evaluados presentaron 3 o más síntomas persistentes, con un deterioro notable de la calidad de vida evaluado por la escala EuroQol¹⁰.

Por otro lado, un estudio francés buscó analizar la persistencia de síntomas en 150 supervivientes de COVID-19 no crítico. Los autores reportaron que en dos tercios de los participantes persistían los síntomas a los 60 días de evaluación¹⁸. Asimismo, un estudio prospectivo en Wuhan, China determinó la presencia de síntomas a largo plazo en 1733 pacientes durante 6 meses, desde el inicio de los síntomas. Cerca del 80% de los pacientes evaluados reportó presentar al menos un síntoma. Al igual que estudios anteriores, el síntoma más prevalente fue la fatiga o debilidad muscular; sin embargo, este estudio consideró la prevalencia de problemas de salud mental en esta población, arrojando que cerca del 25% de los pacientes presentaba algún trastorno del sueño, ansiedad o depresión¹⁹.

En otro orden de ideas, un estudio realizado en Arizona, Estados Unidos determinó la prevalencia de COVID-pa en pacientes no hospitalizados diagnosticados con COVID-19. A los 60 días de evaluación se encontró que el 73% de los individuos evaluados presentaba al menos 1 síntoma, siendo el más frecuente la fatiga, seguido de dificultad para respirar y estrés. Asimismo, reportaron que el estatus educativo se asoció con una mayor prevalencia de COVID-pa, mientras que el índice de masa corporal (IMC) y la edad no mostraron diferencias significativas²⁰.

Diferentes estudios han tratado de definir factores de riesgo asociados al desarrollo de COVID-pa para identificar aquellos individuos con mayor probabilidad de sufrir esta condición y establecer medidas preventivas. Por ejemplo, los estratos socioeconómicos más bajos han mostrado mayor riesgo de presentar COVID-pa durante los primeros 30 días; y los pacientes que han reportado síntomas severos y aquellos hospitalizados parecen tener una mayor prevalencia de COVID-pa en comparación a los no hospitalizados²¹. Asimismo, se ha reportado que la preexistencia de condiciones respiratorias, edad avanzada e individuos de raza negra o asiática presentan mayor riesgo de persistir con disnea a las 8 semanas^{22,20}.

En este orden de ideas, algunos estudios han reportado diferencias significativas en función del sexo, siendo las mujeres las más afectadas para desarrollar ansiedad y depresión²³; por el contrario, estudios en diferentes poblaciones sugieren que estas diferencias no son estadísticamente significativas²⁰. Aunque

las comorbilidades como la hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedad renal y cáncer son ampliamente reconocidas como agravantes de la severidad y mortalidad de la COVID-19, su asociación con el desarrollo de COVID-pa aún no se ha determinado²⁴.

COVID POST-AGUDO: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS

Los mecanismos fisiopatológicos predominantes en el estado agudo de la COVID-19 incluyen toxicidad viral directa, daño endotelial, alteraciones inmunológicas con tendencia a los estados hiperinflamatorios y la hipercoagulabilidad²⁵. Sin embargo, los mecanismos que contribuyen al COVID-pa, aunque aún no están totalmente definidos, divergen en relación a los propuestos anteriormente. Los mecanismos sugeridos involucran cambios tisulares producidos por el virus, aberraciones inmunológicas e inflamatorias en relación a la infección y, evidentemente, existen secuelas que son esperables de los estados críticos inherentes a la COVID-19¹². En relación a lo anterior, la fisiopatología del síndrome post-cuidados intensivos se ha atribuido a múltiples factores, incluyendo isquemia y lesión microvascular, inmovilidad y alteraciones metabólicas producto del estado crítico²⁶.

Con respecto a las secuelas pulmonares, todas las fases de daño alveolar han sido reportadas en una serie de autopsias de pacientes con COVID-19²⁷. Además, se han notado áreas de proliferación miofibroblástica y fibrosis mural²⁸. Dicho estado profibrótico es consistente con un aumento en la producción de interleucina 6 (IL-6) y factor de crecimiento transformante β (TFG- β), lo cual ha sido ampliamente reportado en análisis serológicos de pacientes con COVID-19²⁹. Adicionalmente, los hallazgos de micro y macrotrombosis en pacientes con COVID-19 escalan a un alarmante 30%³⁰, lo cual es considerablemente más alto que el paciente críticamente enfermo promedio (1 a 10%)³¹.

Por otro lado, las secuelas cardiovasculares vistas en el COVID-pa se presumen sean producto de la invasión directa del virus en los tejidos, regulación en baja de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), y disrupción de la integridad del miocardio, pericardio y sistema de conducción por mecanismos inmunológicos³². En efecto, estudios post-mortem han demostrado que cerca del 63% de los pacientes fallecidos por COVID-19 tienen concentraciones detectables del virus en el corazón³³. Por otro lado, la inducción de fibrosis y la cardiomiopatía resultante de la infección viral pueden conllevar al desarrollo de arritmias de reentrada³⁴. Adicionalmente, la producción de IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α) puede conllevar a prolongar los potenciales de acción ventriculares producto de la regulación en baja de los canales iónicos³⁵.

Las secuelas renales producen particular interés ya que la COVID-19 se ha relacionado con un patrón específico de daño renal, catalogado como nefropatía asociada a COVID-19 (COVAN)³⁶. El SARS-CoV-2 ha sido aislado de tejido renal y, típicamente, se acompaña de hallazgos compatibles con necrosis tubular aguda³⁷. En relación al COVAN, esta condición se caracteriza por la presencia de glomeruloesclerosis segmentaria que tiende a evolucionar a lesión renal aguda, presuntamente producto de la acción del interferón y la activación de diferentes quimiocinas³⁶. Asimismo, la presencia de microtrombos puede comprometer la circulación renal, contribuyendo al establecimiento de la lesión renal³⁸.

Asimismo, aunque la presencia de alteraciones neuropsiquiátricas ha sido relacionada con los factores estresantes inherentes a la pandemia, la infección y el aislamiento social, estos factores siguen sin explicar la totalidad de los casos³⁹. En efecto, recientemente se han propuesto mecanismos de neuroinflamación, neurodegeneración y trombosis como candidatos a explicar la aparición de depresión, ansiedad y deterioro cognitivo posterior a la infección por COVID-19⁴⁰. Actualmente no existe evidencia certera de que el SARS-CoV-2 sea capaz de infectar directamente las neuronas, sin embargo, diferentes autopsias han reportado alteraciones en el parénquima cerebral y los vasos cerebrales en pacientes con COVID-19⁴¹.

Finalmente, se han reportado casos de cetoacidosis diabética en pacientes sin antecedentes de Diabetes Mellitus semanas posteriores a la resolución de síntomas por COVID-19⁴². Estas complicaciones endocrinas, aunque infrecuentes, se podrían explicar por la presencia de ECA2 en la célula β pancreática. Además, la señalización de la insulina también se ve afectada en los estados hiperinflamatorios como el producido en la infección por COVID-19⁴³. Por otro lado, no hay evidencia concreta de daño persistente a las células β ⁴⁴, por lo cual el estado de Diabetes Mellitus asociado a COVID-19 podría ser reversible posterior a la fase aguda, pero se requieren más estudios para confirmar esta hipótesis.

CONCLUSIÓN

La pandemia por COVID-19 ha sido un problema imperante en la salud internacional durante el último año, pero considerando la frecuencia con la que los pacientes presentan secuelas asociadas a la infección posiblemente siga siendo menester en los años venideros. Un porcentaje no despreciable de los supervivientes de la COVID-19 tienden a presentar secuelas que pueden durar hasta 6 meses, y considerando que aún estamos en etapas tempranas de los periodos de recuperación, estos lapsos podrían prolongarse aún más, al punto de generar condiciones crónicas. Se necesita mayor investigación para determinar quiénes están en riesgo de presentar estas complicaciones posteriores al cuadro infeccioso agudo para tomar conductas preventivas adecuadas. Actualmente, el tratamiento de las complicaciones se centra en la resolución de síntomas, pero se necesitan estudios para determinar tratamientos curativos, de ser posible, en relación a estas complicaciones.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. marzo de 2020;579(7798):270-3.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020 [Internet]. 2020 [citado 12 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Liu K, Chen Y, Lin R, Han K. Clinical features of COVID-19 in elderly patients: A comparison with young and middle-aged patients. *Journal of Infection*. junio de 2020;80(6):e14-8.
4. Geng M-J, Wang L-P, Ren X, Yu J-X, Chang Z-R, Zheng C-J, et al. Risk factors for developing severe COVID-19 in China: an analysis of disease surveillance data. *Infect Dis Poverty*. diciembre de 2021;10(1):48.
5. Alshukry A, Ali H, Ali Y, Al-Taweel T, Abu-Farha M, AbuBaker J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients in Kuwait. Tizzoni M, editor. *PLoS ONE*. 20 de noviembre de 2020;15(11):e0242768.
6. Dhar Chowdhury S, Oommen AM. Epidemiology of COVID-19. *Journal of Digestive Endoscopy*. marzo de 2020;11(01):03-7.
7. Al-Jahdhami I, Al-Naamani K, Al-Mawali A. The Post-acute COVID-19 Syndrome (Long COVID). *Oman Med J*. 15 de enero de 2021;36(1):e220-e220.
8. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 11 de agosto de 2020;370:m3026.
9. Mahase E. Covid-19: What do we know about "long covid"? *BMJ*. 14 de julio de 2020;370:m2815.
10. Carfi A, Bernabei R, Landi F, for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 11 de agosto de 2020;324(6):603-5.

11. McElvaney OJ, McEvoy NL, McElvaney OF, Carroll TP, Murphy MP, Dunlea DM, et al. Characterization of the Inflammatory Response to Severe COVID-19 Illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de septiembre de 2020;202(6):812-21.
12. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. abril de 2021;27(4):601-15.
13. Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, McDonald D, Magedson A, Wolf CR, et al. Sequelae in Adults at 6 Months After COVID-19 Infection. *JAMA Netw Open*. 19 de febrero de 2021;4(2):e210830.
14. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez J-M, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *Journal of Infection*. marzo de 2021;82(3):378-83.
15. Hincapié MA, Gallego JC, Gempeler A, Piñeros JA, Nasner D, Escobar MF. Implementation and Usefulness of Telemedicine During the COVID-19 Pandemic: A Scoping Review. *J Prim Care Community Health*. enero de 2020;11:215013272098061.
16. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *Journal of Infection*. diciembre de 2020;81(6):e4-6.
17. Chopra V, Flanders SA, O'Malley M, Malani AN, Prescott HC. Sixty-Day Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19. *Ann Intern Med*. abril de 2021;174(4):576-8.
18. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaigen A, Beaufls E, Bourbao-Tournois C, Laribi S, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clinical Microbiology and Infection*. febrero de 2021;27(2):258-63.
19. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *The Lancet*. enero de 2021;397(10270):220-32.
20. Bell ML, Catalfamo CJ, Farland LV, Ernst KC, Jacobs ET, Klimentidis YC, et al. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: results from the Arizona CoVHORT [Internet]. *Public and Global Health*; 2021 mar [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.29.21254588>
21. Hirschtick JL, Titus AR, Slocum E, Power LE, Hirschtick RE, Elliott MR, et al. Population-based estimates of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) prevalence and characteristics: A cross-sectional study [Internet]. *Epidemiology*; 2021 mar [citado 27 de abril de 2021]. Disponible en: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.03.08.21252905>
22. Ayoubkhani D, Khunti K, Nafilyan V, Maddox T, Humberstone B, Diamond I, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 31 de marzo de 2021;372:n693.
23. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*. mayo de 2021;8(5):416-27.
24. Ou M, Zhu J, Ji P, Li H, Zhong Z, Li B, et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e175.
25. Parasher A. COVID-19: Current understanding of its pathophysiology, clinical presentation and treatment. *Postgrad Med J*. 25 de septiembre de 2020;0:1-9.
26. Inoue S, Hatakeyama J, Kondo Y, Hifumi T, Sakuramoto H, Kawasaki T, et al. Post - intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med Surg*. julio de 2019;6(3):233-46.
27. Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *The Lancet Infectious Diseases*. octubre de 2020;20(10):1135-40.
28. Schaller T, Hirschtick K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, et al. Postmortem Examination of Patients With COVID-19. *JAMA*. 23 de junio de 2020;323(24):2518-20.

29. Ghazavi A, Ganji A, Keshavarzian N, Rabiemajd S, Mosayebi G. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. *Cytokine*. enero de 2021;137:155323.
30. Ng JJ, Liang ZC, Choong AMTL. The incidence of pulmonary thromboembolism in COVID-19 patients admitted to the intensive care unit: a meta-analysis and meta-regression of observational studies. *J intensive care*. diciembre de 2021;9(1):20.
31. Xu X, Yang Y, Liu S, Zhu G, Li C-S, Wang C. Prevalence and incidence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care unit. *Zhonghua liu xing bing xue za zhi = Zhonghua liuxingbingxue zazhi*. 2008;29:1034-7.
32. Nishiga M, Wang DW, Han Y, Lewis DB, Wu JC. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives. *Nat Rev Cardiol*. septiembre de 2020;17(9):543-58.
33. Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, Aleshcheva G, Edler C, Meissner K, et al. Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases. *JAMA Cardiol*. 1 de noviembre de 2020;5(11):1281-5.
34. de Jong S, van Veen TAB, van Rijen HVM, de Bakker JMT. Fibrosis and Cardiac Arrhythmias: *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. junio de 2011;57(6):630-8.
35. Lazzerini PE, Laghi-Pasini F, Boutjdir M, Capecchi PL. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat Rev Immunol*. enero de 2019;19(1):63-4.
36. Meijers B, Hilbrands LB. The clinical characteristics of coronavirus-associated nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1 de agosto de 2020;35(8):1279-81.
37. Braun F, Lütgehetmann M, Pfefferle S, Wong MN, Carsten A, Lindenmeyer MT, et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *The Lancet*. agosto de 2020;396(10251):597-8.
38. Post A, den Deurwaarder ESG, Bakker SJL, de Haas RJ, van Meurs M, Gansevoort RT, et al. Kidney Infarction in Patients With COVID-19. *American Journal of Kidney Diseases*. septiembre de 2020;76(3):431-5.
39. Javed B, Sarwer A, Soto EB, Mashwani Z. The coronavirus (COVID - 19) pandemic's impact on mental health. *Int J Health Plann Mgmt*. 2020;35(5):993-6.
40. Heneka MT, Golenbock D, Latz E, Morgan D, Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alz Res Therapy*. diciembre de 2020;12(1):69.
41. Reichard RR, Kashani KB, Boire NA, Constantopoulos E, Guo Y, Lucchinetti CF. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol*. julio de 2020;140(1):1-6.
42. Suwanwongse K, Shabarek N. Newly diagnosed diabetes mellitus, DKA, and COVID - 19: Causality or coincidence? A report of three cases. *J Med Virol*. febrero de 2021;93(2):1150-3.
43. Lundholm MD, Poku C, Emanuele N, Emanuele MA, Lopez N. SARS-CoV-2 (COVID-19) and the Endocrine System. *Journal of the Endocrine Society*. 1 de noviembre de 2020;4(11):bvaa144.
44. Gentile S, Strollo F, Mambro A, Ceriello A. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: Are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes Obes Metab*. diciembre de 2020;22(12):2507-8.