

<https://doi.org/10.24245/mim.v37i5.4699>

# Implicaciones cardiovasculares, hematológicas y renales del COVID-19

## Cardiovascular, hematological and renal implications of COVID-19.

Aldo Cabello-Ganem,<sup>1</sup> María Fernanda Espino-Rojas,<sup>1</sup> Fernanda Ramírez-Perea,<sup>1</sup> Alberto López-Ávila<sup>2\*</sup>

### Resumen

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2). Aunque la mayor parte de las investigaciones y el manejo de los pacientes se ha enfocado en el aspecto respiratorio, es sumamente importante tomar en cuenta las manifestaciones extrapulmonares del COVID-19, que pueden llegar a ser letales. Por ello, esta revisión se enfoca en tres sistemas estrechamente relacionados y afectados por SARS-CoV-2: cardiovascular, renal y hematológico. SARS-CoV-2 entra a las células mediante la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), un regulador esencial del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) que se ha caracterizado en múltiples enfermedades cardiovasculares y renales. La hiperinflamación en COVID-19 afecta la función de estos sistemas mediante disfunción microvascular, hipercoagulabilidad, arritmias y lesión renal. Cabe resaltar la importancia de los diferentes marcadores multisistémicos, ya que se ha demostrado que éstos son predictores de gravedad y de gran utilidad en el tratamiento de pacientes con COVID-19 para evitar futuras complicaciones relacionadas con la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** COVID-19; SARS-CoV-2; enzima convertidora de angiotensina 2; sistema renina-angiotensina-aldosterona; lesión renal aguda.

### Abstract

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Even though currently the cornerstone of research and treatment of COVID-19 patients has been the respiratory system, it is essential to consider that COVID-19 has multiple extrapulmonary manifestations, some severe enough to be fatal. For this reason this review focuses on three intimately related systems: cardiovascular, renal and hematological systems. SARS-CoV-2 enters cells through angiotensin converting enzyme 2 (ACE2), a key regulator of the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), which has been characterized in multiple cardiovascular and renal diseases. The hyperinflammatory state in COVID-19 leads to microvascular dysfunction, hypercoagulability, arrhythmias, and acute kidney injury. The importance of diverse multisystemic markers should be highlighted, they have been shown to be predictors of severity and highly useful in the management of patients with COVID-19 to avoid future complications related to the disease.

**KEYWORDS:** COVID-19; SARS-CoV-2; Angiotensin converting enzyme 2; Renin-angiotensin-aldosterone system; Acute kidney injury.

<sup>1</sup> Facultad Mexicana de Medicina, Universidad La Salle, Ciudad de México.

<sup>2</sup> Jefatura de Neurofisiología de la Percepción, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Ciudad de México.

**Recibido:** 26 de agosto 2020

**Aceptado:** 4 de mayo 2021

### Correspondencia

Alberto López Ávila  
neuropercepcion@gmail.com

**Este artículo debe citarse como:** Cabello-Ganem A, Espino-Rojas MF, Ramírez-Perea F, López-Ávila A. Implicaciones cardiovasculares, hematológicas y renales del COVID-19. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 813-826.

**ANTECEDENTES**

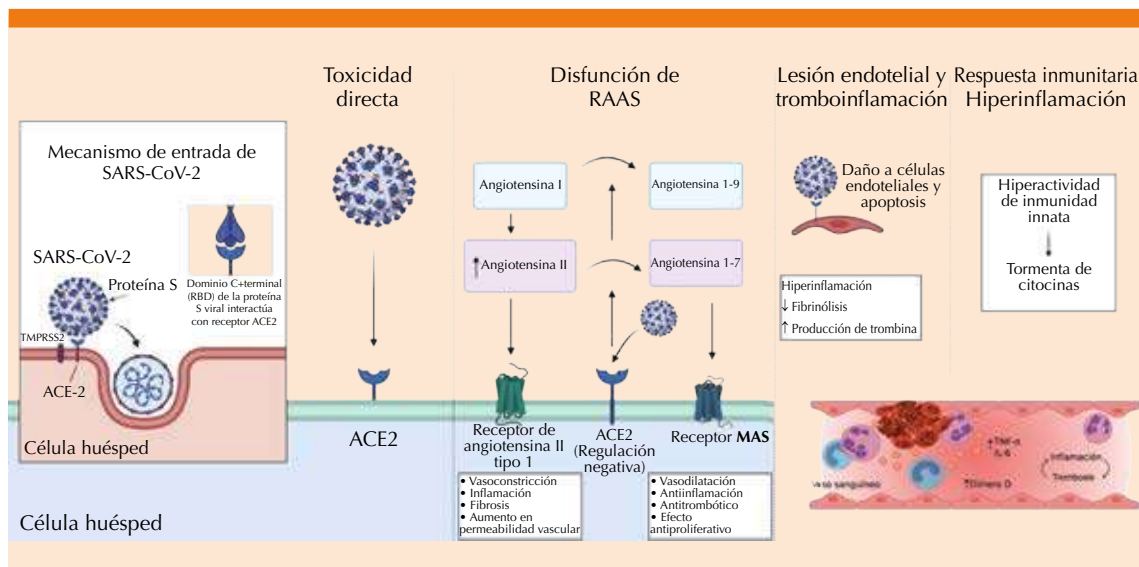
**Origen y estructura de SARS-CoV-2**

En diciembre de 2019 se reportó un brote de casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan, China; al aislar células epiteliales de estos pacientes se identificó lo que ahora se denomina coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), el agente causal de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).<sup>1</sup> SARS-CoV-2 es un betacoronavirus, similar al coronavirus tipo 1 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-1) y coronavirus del síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS-CoV) y el séptimo miembro de la familia de coronavirus que causa enfermedad en humanos.<sup>2</sup> SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 usan la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) como receptor para entrar a las células, usando su proteína *Spike* (S) para unirse a ACE2 (**Figura 1**).<sup>3,4</sup> La entrada de SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2 depende de la activación de la proteína S por la proteasa-transmembranal-serina-2 (TMPRSS2).<sup>5,6</sup> Adicionalmente, su acción sobre ACE2 se ha de-

terminado como un factor de la transmisibilidad de SARS-CoV-1, tomando en cuenta la similitud de la proteína S de SARS-CoV-2, por lo que es probable que sea un factor de COVID-19.<sup>7</sup> Estas proteínas representan blancos moleculares para posibles terapias contra SARS-CoV-2.

**Implicaciones extrapulmonares de otros virus respiratorios**

Las manifestaciones extrapulmonares por otros betacoronavirus y por virus de la influenza sirven como punto de partida para lo que debe esperarse de esta pandemia. El estudio de Kwong y colaboradores encontró una estrecha asociación entre infecciones respiratorias virales y el infarto agudo de miocardio. La incidencia fue más alta con el virus de la influenza B, con riesgo relativo (RR) de 10.11; es importante notar que el riesgo de infarto agudo de miocardio fue más alto una semana después de que se confirmara la infección viral.<sup>8</sup> Múltiples artículos se han publicado acerca de cómo el pico en mortalidad por infarto agudo de miocardio y enfermedad coronaria



**Figura 1.** Fisiopatología de SARS-CoV-2.

isquémica crónica coincide con la temporada de influenza y el pico de síndrome respiratorio agudo.<sup>9</sup> El estudio de Nguyen y colaboradores encontró una mortalidad cardiovascular excesiva durante la temporada de influenza. Adicionalmente, los modelos para influenza que utilizaron sirvieron para predecir la mortalidad cardiovascular durante la temporada de influenza de 2009-2010.<sup>10</sup> Estos resultados son reforzados por el estudio de Smeeth y su grupo, en el que se encontró aumento significativo de infarto agudo de miocardio, con RR de 4.95, y aumento significativo de ictus, RR 3.19, después del diagnóstico de infección respiratoria. El riesgo de estos eventos es más alto los primeros tres días después del diagnóstico y disminuye gradualmente a la semana después de la infección y, de manera importante, la vacunación (influenza, neumococo y tétanos) no aumenta el riesgo de infarto agudo de miocardio ni de ictus.<sup>11</sup> Asimismo, la miocarditis ocurre en 0.4-13% de los pacientes hospitalizados por influenza (diagnosticada mediante ecocardiograma) y en 30-50% de los pacientes de autopsia (diagnosticada mediante estudios histopatológicos).<sup>12,13,14</sup> Por otro lado, la incidencia de lesión renal aguda varía del 33.6 al 51% en pacientes hospitalizados por influenza A H1N1 en cuidados intensivos.<sup>15,16</sup> El mecanismo fisiopatológico de la lesión renal aguda en pacientes con influenza es multifactorial. Uno de los mecanismos propuestos es la disminución de perfusión renal secundaria a la hipovolemia inducida que se observa en pacientes con infecciones graves de influenza, que puede culminar con necrosis tubular aguda.<sup>17</sup> Finalmente, la infección por influenza también tiene manifestaciones hematológicas: tromboembolia pulmonar, púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome urémico hemolítico y linfohistiocitosis hemofagocítica. Algo notable es que a pesar de recibir tromboprolifaxis, el 5.9% de los pacientes infectados por H1N1 padecieron eventos trombóticos, que variaron desde trombosis venosa profunda hasta com-

plicaciones más severas, como tromboembolia pulmonar e infarto agudo de miocardio con elevación de ST.<sup>18</sup>

En cuanto a las manifestaciones extrapulmonares de otros betacoronavirus, el metanálisis de Badawi y Ryoo sobre comorbilidades en pacientes con MERS-CoV encontró diabetes e hipertensión en el 50% de los pacientes, enfermedad cardiovascular en el 30% y obesidad en el 16%.<sup>19</sup> Varias de estas comorbilidades representan estados proinflamatorios, que se agregan al estado de hiperinflamación inducido por la infección de betacoronavirus.<sup>20,21,22</sup> Es posible que estas comorbilidades tengan una correlación con la severidad del cuadro, algo importante en países donde estas comorbilidades son altamente prevalentes. Asimismo, se han reportado casos de miocarditis viral por MERS-CoV, mientras que en series de casos de pacientes infectados por SARS-CoV-1, no se encontró el virus en el corazón ni la aorta al realizar estudios con anticuerpos monoclonales y sondas de ARN, probando que no podría causar miocarditis como MERS-CoV.<sup>23,24</sup> Las alteraciones cardiovasculares más frecuentes de la infección por SARS-CoV-1 encontradas en el estudio de Yu y su grupo fueron hipotensión (50.4%), taquicardia (71.9%), bradicardia (14.9%) y cardiomegalia (10.7%); algunas de estas alteraciones persistieron semanas después de la infección.<sup>25</sup> En un estudio de química sanguínea 12 años después de la infección por SARS-CoV, el grupo de casos tuvo mayor prevalencia de dislipidemia (68%), hiperglucemia (60%), hipertrigliceridemia (44%) en comparación con el grupo control. A pesar de la diferencia significativa entre los grupos, los autores remarcan que es probable que estas alteraciones se deban a la metilprednisolona prescrita como parte del tratamiento de la infección. No obstante, esto sigue siendo relevante tomando en cuenta la administración de dexametasona en pacientes graves con COVID-19.<sup>26</sup> En cuanto a las manifestaciones hematológicas

de SARS-CoV-1, una gran proporción de pacientes han manifestado linfopenia y neutrofilia.<sup>27</sup> Múltiples teorías se han propuesto para explicar esta fisiopatología, incluyendo la infección directa de linfocitos, neutrófilos y macrófagos, pero no hay suficiente evidencia que respalde esta teoría. De manera importante, los glucocorticoides pueden inducir linfocitopenia y neutrofilia y se ha notado que en pacientes infectados por SARS-CoV-1 con linfopenia la concentración de cortisol se encontraba elevada antes de iniciar tratamiento con glucocorticoides. Además, en un análisis retrospectivo de 536 pacientes en Hong Kong, 36 (6.7%) padecieron lesión renal aguda, que ocurrió con una duración media de 20 días (con intervalo de 5-48 días) después de la infección viral a pesar de tener creatinina sérica normal. A la larga, 33 de estos pacientes murieron (91.7%), mortalidad mucho más alta de la de los pacientes sin afectación renal (91.7 contra 8.8%).<sup>28</sup> Por último, se han reportado manifestaciones renales y hematológicas en pacientes infectados con MERS-CoV, como proteinuria, neutrofilia, linfocitosis y trombocitosis. Es importante destacar que todos los pacientes que murieron en el estudio de Min y colaboradores tuvieron neutrofilia.<sup>29</sup>

## IMPLICACIONES CARDIOVASCULARES DEL COVID-19

### Sistema renina-angiotensina-aldosterona y SARS-CoV-2

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) es una cascada de péptidos vasoactivos responsable de distintos procesos de homeostasia. La enzima convertidora de angiotensina (ACE) convierte la angiotensina I (Ang I) en angiotensina II (Ang II). Los lugares con mayor expresión de ACE son el endotelio pulmonar y los neumocitos tipo II.<sup>30</sup> La unión de Ang II con su receptor AT-1 causa vasoconstricción, liberación de citocinas proinflamatorias, fibrosis y aumento

de la permeabilidad vascular.<sup>31,32</sup> Estas funciones son fundamentales en condiciones fisiológicas para el mantenimiento del gasto cardiaco; sin embargo, cuando se genera una sobreexpresión de ACE sus acciones tienen efectos patológicos bien caracterizados en enfermedades graves y prevalentes, como la hipertensión arterial.<sup>33</sup> ACE2 funciona como regulador del RAAS al ser un péptido con acción vasodilatadora y diurética. Su función es generar Ang (1-9) y Ang (1-7) a partir de Ang I y Ang II, respectivamente.<sup>34</sup> La Ang (1-7) actúa sobre el receptor MAS y tiene acciones contrarreguladoras a las de AT-1, causando vasodilatación y efectos antiinflamatorios y antifibróticos.<sup>35,36</sup>

La proteína S de los coronavirus puede dividirse en dos unidades funcionales: S1 y S2. S1 facilita la infección viral al unirse a los receptores del huésped y consta de dos dominios, el dominio N-terminal y el dominio C-terminal RBD (*Rab-Binding Domain*), mismo que interactúa directamente con los receptores del huésped.<sup>37,38</sup> Xintian Xu y su grupo demostraron las semejanzas en el genoma de los betacoronavirus, así como la secuencia de aminoácidos de la proteína S, de la que SARS-CoV y SARS-CoV-2 comparten el 76.5%.<sup>39</sup> La inhibición de TMPRSS2 representa un blanco terapéutico posible; en modelos murinos se observó que esta inhibición bloqueó la entrada viral y mejoró la supervivencia.<sup>6</sup> Algunos ensayos clínicos están probando esta inhibición con mesilato de camostatato para el tratamiento de pacientes con SARS-CoV-2.<sup>40</sup>

### Inhibidores de RAAS

La expresión de ACE2 incrementa significativamente en pacientes hipertensos en tratamiento con inhibidores de la ACE (ACEIs) y bloqueadores del receptor de angiotensina (ARBs).<sup>41</sup> En principio se planteó que la entrada del virus a la célula provoca aumento de la internalización de ACE2, lo que conlleva a aumento en las

concentraciones de Ang II. Este proceso puede generar una respuesta inflamatoria mediada por las acciones de AT-1 en los pulmones. South y su grupo proponen dos hipótesis sobre la administración de antihipertensivos y su relación con COVID-19; una en la que la inhibición de RAAS es perjudicial y otra en la que ejercen una acción protectora. La primera hipótesis plantea que, como SARS-CoV-2 depende de ACE2 para entrar a la célula y los ACEIs y ARBs aumentan la expresión de ACE2, éstos facilitan la entrada del virus a las células. Por otro lado, la segunda hipótesis propone que la activación de AT-1 conduce al daño pulmonar, dadas sus acciones proinflamatorias y fibróticas.<sup>42</sup> Al disminuir la activación de AT-1 mediante ACEIs o ARBs habrá aumento en la generación de Ang (1-7) por la ACE2, disminuyendo el daño pulmonar. Entre los pacientes con COVID-19, la prevalencia de hipertensión es mayor en los casos más severos.<sup>43</sup>

### Lesión miocárdica directa y miocarditis

Los mecanismos de lesión miocárdica en COVID-19 incluyen aumento del estrés cardiovascular por hipoxia, lesión directa, lesión indirecta por inflamación sistémica, entre otras (**Figura 2**). La expresión de ACE2, en particular de los pericitos del corazón, está asociada con la lesión directa. Esto afecta la microcirculación coronaria causando isquemia.<sup>44</sup> Oudit y colaboradores encontraron una concentración mayor de SARS-CoV-2 en el corazón de ratones *Ace2*<sup>+</sup> que en ratones *Ace2*<sup>-</sup>. Asimismo, se buscó la existencia de SARS-CoV-2 en muestras de miocardio posterior a la autopsia de 20 pacientes fallecidos a causa de COVID-19. Mediante PCR se encontró SARS-CoV-2 en el miocardio del 35% de los pacientes y la infección había sido mucho más agresiva en éstos.<sup>45</sup> En el reporte de Inciardi se documenta un caso de un síndrome sugerente de miocarditis en una paciente sin antecedentes cardiovasculares.<sup>46</sup> Posteriormente, se documentó en Lomardy un caso de miocarditis

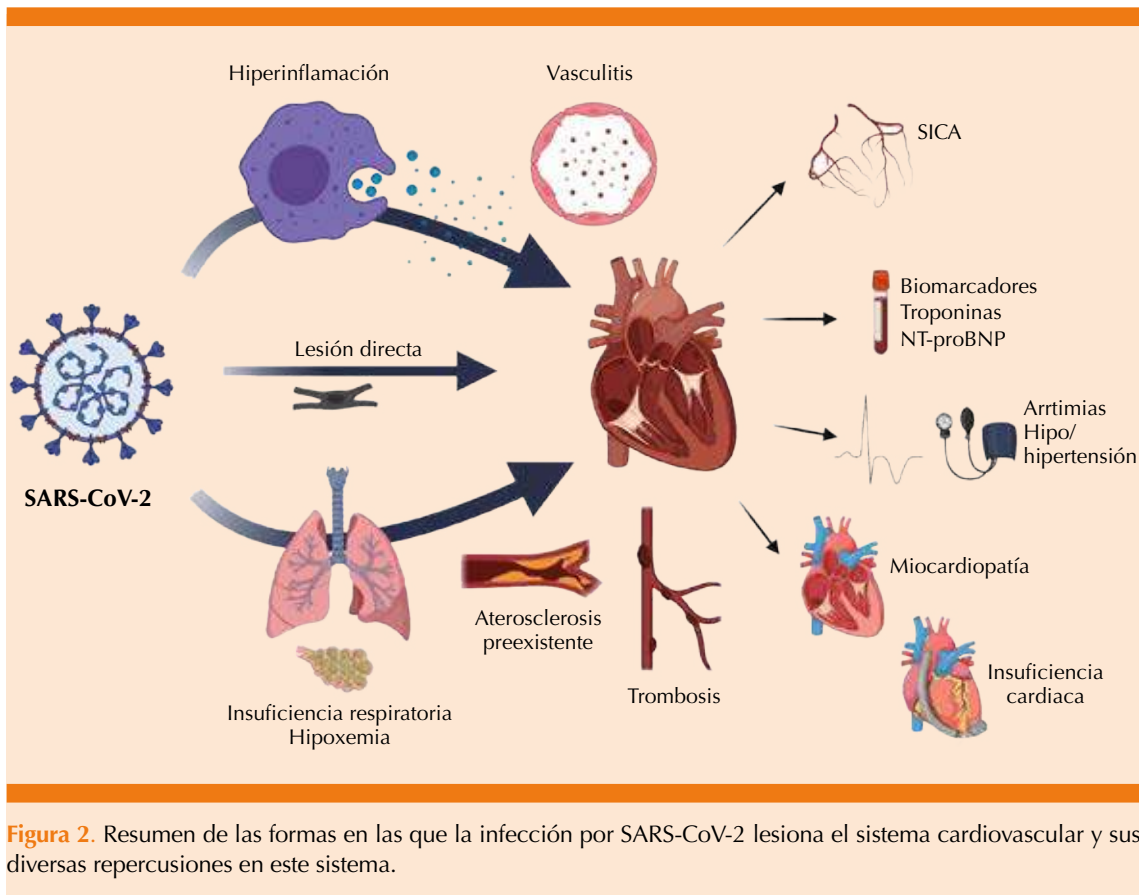
en un adolescente positivo para SARS-CoV-2, que se recuperó en 12 días y notablemente no tuvo síntomas clásicos de COVID-19.<sup>47</sup>

### Infarto agudo de miocardio

Existen varios mecanismos por los que una infección viral, como COVID-19 puede desestabilizar una placa de ateroma y generar un infarto agudo de miocardio. Uno de los principales mecanismos y de particular relevancia para esta revisión es el estado de hiperinflamación sistémica que desestabiliza la placa de ateroma al estimular a los macrófagos dentro de ésta, aumentando la expresión de factor tisular. Asimismo, este incremento en las citocinas estimula la expresión de moléculas de adhesión de leucocitos, aumentando el reclutamiento de células inflamatorias en la placa de ateroma. Otro factor es la desregulación de la función endotelial coronaria que puede generar un lecho coronario más vasoconstrictor.<sup>44,48</sup>

### Arritmias

Múltiples estudios han reportado una alta incidencia de arritmias en pacientes con COVID-19 y aunque se desconoce la fisiopatología específica, es probable que sean secundarias a la hipoxemia, alteraciones metabólicas, factores neurohormonales, inflamación sistémica o lesión directa del miocardio.<sup>49</sup> Estudios previos han determinado que IL-6, TNF- $\alpha$  e IL-1 pueden prolongar el potencial de acción ventricular mediante la modulación de canales de K<sup>+</sup> y Ca<sup>2+</sup>.<sup>50</sup> La asociación más fuerte entre citocinas y canales es entre la IL-6 y el canal hERG-K<sup>+</sup>, que inhibe directamente, prolongando el potencial de acción de los cardiomiocitos ventriculares.<sup>51</sup> Tomando en cuenta las concentraciones elevadas de IL-6 en muchos pacientes con COVID-19, es probable que también tenga un papel en la fisiopatología de arritmias que se han observado y representa otro blanco terapéutico posible. En el estudio de cohorte de Liu y su grupo las palpitations fueron parte de los



**Figura 2.** Resumen de las formas en las que la infección por SARS-CoV-2 lesiona el sistema cardiovascular y sus diversas repercusiones en este sistema.

síntomas iniciales del 7.3% de los pacientes estudiados, mostrando alta incidencia de un síntoma asociado con arritmias desde las fases tempranas del cuadro.<sup>52</sup> En el estudio de cohorte de Wang y colaboradores se observó que las arritmias eran una de las complicaciones más frecuentes (16.7%) de todos los pacientes estudiados y una de las principales causas para ingreso a la unidad de cuidados intensivos (44.4%).<sup>53</sup> En la serie de casos de Tao Guo y su grupo se observó que los pacientes con COVID-19 con concentraciones de troponina T elevados tuvieron una incidencia más alta de arritmias malignas (taquicardia ventricular de más de 30 segundos que induce inestabilidad hemodinámica, fibrilación ventricular o ambas).<sup>54</sup> Una asociación similar se encontró en un estudio de dos hospitales de Nueva York, en el que los

pacientes con ventilación invasiva tuvieron una incidencia más alta de arritmias que los pacientes con ventilación no invasiva: 18.5 y 1.9%, respectivamente.<sup>55</sup>

### Implicaciones cardiovasculares de las terapias potenciales en estudio

Las terapias en estudio para tratar la infección por SARS-CoV-2 cambian rápidamente según la información que se publica, por lo que es importante tomar en cuenta que el artículo, incluido el **Cuadro 1**, se realizó con artículos publicados hasta el 12 de agosto de 2020. El Cuadro no pretende ser un resumen de todas las terapias posibles, debido a la amplia variedad, se escogieron las terapias posibles más estudiadas.<sup>56,57</sup>

**Cuadro 1.** Breve resumen de los efectos secundarios cardiovasculares y contraindicaciones cardiovasculares de las terapias potenciales más estudiadas contra COVID-19

| Terapia             | Efectos secundarios cardiovasculares   | Contraindicación cardiovascular   |
|---------------------|--|---|
| Ribavirina          | Trombocitopenia, anemia hemolítica   | Enfermedad coronaria  |
| Lopinavir/ritonavir | Dislipidemia, hipertrigliceridemia, prolongación de QT y PR, torsades de pointes, bloqueo AV de segundo y tercer grado | Arritmia preexistente, enfermedad coronaria, miocardiopatías, enfermedad cardíaca estructural, hipocalcemia, hipomagnesemia |
| Remdesivir          | Desconocidos   | Desconocidas  |
| Favipiravir         | Desconocidos   | Desconocidas  |
| Tocilizumab         | Hipertensión, trombocitopenia, dislipidemia  | Desconocidas  |
| Bevacizumab         | Toxicidad miocárdica, hipertensión severa, eventos tromboembólicos   | Miocardiopatías   |
| Interferón alfa-2b  | Hipertensión, trombocitopenia, dislipidemia, anemia, hipertrigliceridemia  | Enfermedad coronaria, miocardiopatías, arritmias  |

Al tomar en cuenta la relevancia que tuvieron los glucocorticoides con el reporte preliminar del grupo RECOVERY, deben recordarse los efectos cardiometabólicos: hipertensión, dislipidemias, obesidad y resistencia a la insulina.<sup>58,59</sup> Esto es particularmente relevante en países con alta prevalencia de obesidad e hipertensión, como México, ya que se usaría un medicamento aterogénico en pacientes con trastornos metabólicos crónicos preexistentes. De manera importante, los reportes preliminares de los ensayos clínicos de las vacunas mRNA-1273 y ChAdOx1 no reportaron efectos secundarios cardiovasculares asociados con las vacunas.<sup>60,61</sup>

## IMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS DEL COVID-19

### Disfunción microvascular

Un factor frecuente e importante del COVID-19 son las alteraciones de la coagulación y fibrinólisis. Esto es apoyado por el estudio de Tang y su grupo, en el que se encontró que más del 70% de los pacientes que fallecieron cumplían criterios para coagulación intravascular diseminada (DIC).<sup>62</sup> El mecanismo fisiopatológico principal de la coagulación intravascular

diseminada es la activación de la cascada de coagulación por citocinas, en conjunto con una regulación insuficiente de las vías anti-coagulantes y la supresión de la fibrinólisis por el inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1).<sup>63</sup> Cuando SARS-CoV-2 entra a una célula, induce piroptosis y esto promueve la liberación de IL-6, CXCL10, MIP1 $\alpha$  y MIP1 $\beta$ . Estas citocinas y quimiocinas proinflamatorias atraen y activan a macrófagos y monocitos, quienes inducen una sobreproducción de citocinas, culminando en un estado altamente inflamatorio.<sup>64</sup> Las concentraciones de IL-6 se correlacionan con la gravedad del COVID-19 y es probable que esto se deba al mismo mecanismo establecido en la fisiopatología de coagulación intravascular diseminada.<sup>65</sup> Asimismo, la activación excesiva del sistema de complemento juega un papel importante en esta disfunción microvascular. Los estudios de biopsias pulmonares y cutáneas reportan una lesión microvascular severa y microtrombosis generalizada con depósitos significativos de C5b-9, C4d y MASP2.<sup>66</sup> También es importante tomar en cuenta que el complemento y los factores de la coagulación FXa y FXIa son capaces de activarse mutuamente, llevando a un ciclo de disfunción microvascular.<sup>67</sup>

### Alteraciones de la coagulación

Si tomamos en cuenta la severidad de la disfunción microvascular que ocurre en algunos pacientes con COVID-19, resulta evidente que uno de los pilares de su tratamiento sea el de la trombosis. En un estudio realizado por Chen y su grupo se observaron irregularidades en la coagulación de los pacientes, como incremento en el dímero D, disminución del tiempo de protrombina (PT) o aumento de la tromboplastina parcial activada (PTT) junto con elevación de marcadores inflamatorios, como proteína C reactiva.<sup>68</sup> Las concentraciones significativamente elevadas de dímero D se han asociado con altas tasas de mortalidad y con predisposición de eventos trombóticos.<sup>69</sup> En un estudio retrospectivo multicéntrico, 260 de 560 pacientes tenían un dímero D elevado ( $> 0.5$  mg/L), esta elevación fue más pronunciada en los casos graves (59.6%) en comparación con los casos no graves (43.2%).<sup>70</sup> Se ha observado que el embolismo pulmonar es la complicación trombótica más común entre los pacientes con COVID-19, seguida por tromboembolismo venoso y eventos trombóticos arteriales. A pesar de las alteraciones de la coagulación, no se ha relacionado el evento cerebrovascular con COVID-19; sin embargo, en una serie de casos se observó que el 5.7% de los pacientes tuvieron un evento cerebrovascular.<sup>69,71</sup> En el estudio de Tang y su grupo se observó disminución en la mortalidad al administrar heparina de bajo peso molecular (LMWH) como tromboprolifaxis para prevenir coagulación intravascular diseminada y tromboembolismo venoso. Se utilizaron dos parámetros, el dímero D elevado ( $> 3.0$   $\mu$ g) y el sistema de puntaje *Sepsis-Induced Coagulopathy* (SIC, **Cuadro 2**) con resultado  $> 4$ , mostrando un resultado favorable en comparación con los pacientes que tenían puntaje SIC  $< 3$ . De igual manera, se ha demostrado que la heparina de bajo peso molecular tiene propiedades antiinflamatorias que podrían implicar un beneficio adicional para contrarrestar la elevación de las citocinas inflamatorias.<sup>72,73</sup>

**Cuadro 2.** Sistema de puntaje *Sepsis-Induced Coagulopathy* (SIC)

|   | Puntuación | Rango    |
|---|------------|----------|
| Recuento de plaquetas ( $\times 10^9/L$ ) | 1          | 100-150  |
|   | 2          | $< 100$  |
| PT-INR                                    | 1          | 1.2-1.4  |
|   | 2          | $> 1.4$  |
| Puntuación SOFA                           | 1          | 1        |
|   | 2          | $\geq 2$ |
| Puntaje total SIC                         | $\geq 4$   |          |

INR: *International Normalized Ratio*; SOFA, evaluación secuencial de insuficiencia orgánica.

Adaptado de la referencia 72.

### Alteraciones de los elementos formes

Asimismo, SARS-CoV-2 afecta al sistema hematológico a nivel celular. En un estudio de 41 pacientes admitidos por COVID-19, 26/41 tuvieron linfopenia ( $< 1.0 \times 10^9/L$ ) y 9/41 leucopenia ( $< 4 \times 10^9/L$ ).<sup>74</sup> Se ha observado que la leucocitosis por neutrofilia y linfopenia sirven como marcadores de mal pronóstico.<sup>75,76</sup> Además, se observó una disminución significativa en el número de linfocitos T CD4+ y CD8+ en sangre periférica. Al inicio de la infección se reclutan linfocitos T CD4+ y CD8+ a los pulmones y sus concentraciones se encuentran elevadas en pacientes con enfermedad moderada.<sup>77</sup> Hay múltiples teorías de la causa de linfopenia que incluyen: infección directa y lisis, ya que los linfocitos T expresan ACE2; posible apoptosis de linfocitos causada por la hiperinflamación sistémica; atrofia de los órganos linfoides; acidosis metabólica que inhibe la proliferación de linfocitos.<sup>78</sup> Por ello, los medicamentos dirigidos a la linfopoyesis, como formas recombinantes de IL-2, IL-7 o los inhibidores de la proteína de muerte celular programada 1 (PD-1), podrían prevenir linfopenia o restaurar el recuento de linfocitos en pacientes graves.<sup>79</sup>

En un estudio de 1099 pacientes con casos graves de COVID-19 un 57.7% mostraron

trombocitopenia ( $< 150 \times 10^9/L$ ), de los casos no graves, un 31.6% la tuvieron. Hay diferentes hipótesis de la generación de la trombocitopenia en pacientes con SARS-CoV-2, se ha hablado de la destrucción de las células progenitoras de la médula ósea por la tormenta de citocinas propia de la enfermedad; aumento de consumo de las plaquetas tras un daño pulmonar que puede inducir la activación de RAS y causar funciones anormales de las células endoteliales vasculares, el sistema de coagulación, la activación y agregación plaquetaria; o por la destrucción de plaquetas por el sistema inmunológico.<sup>80,81</sup>

En un estudio de Zini y colaboradores se realizaron frotis de sangre periférica a 40 pacientes positivos a SARS-CoV-2 antes de tratamiento antiviral y antiinflamatorio; se observaron anomalías morfológicas del linaje de neutrófilos, como granulaciones oscuras en el citoplasma y la forma nuclear con mayor frecuencia en formas de banda, pero también se observaron células dismórficas con ausencia de segmentación nuclear. Las plaquetas mostraron aumento de tamaño, hipercromáticas y vacuolizadas, se encontraron células apoptóticas sugerentes de una posible derivación de diferentes tipos de células, como neutrófilos y linfocitos. En la fase temprana de la infección estuvieron presentes granulocitos inmaduros, especialmente los mielocitos y metamielocitos y en ocasiones células inmaduras con pequeños núcleos y gránulos azurofílicos.<sup>82</sup>

## IMPLICACIONES RENALES DEL COVID-19

### Lesión renal aguda asociada con SARS-CoV-2

Entre las manifestaciones extrapulmonares del COVID-19, la lesión renal aguda (AKI) es una complicación frecuente que se ha asociado con mayor mortalidad. En una cohorte retrospectiva realizada en 13 sedes hospitalarias en Nueva York, Hirsch y colaboradores encontraron que

del 36.6% de los 5500 pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19 padecieron lesión renal aguda durante su hospitalización y cerca de un tercio de los pacientes fueron diagnosticados con lesión renal aguda en las primeras 24 horas.<sup>83</sup> Asimismo, notaron que un factor de riesgo notable de AKI fue una infección grave, especialmente en los pacientes en los que se requirió soporte ventilatorio y tratamiento con fármacos vasopresores. Asimismo, en otros hospitales de la ciudad de Nueva York, el índice de lesión renal aguda fue mucho mayor en pacientes graves, en comparación con datos publicados previamente en otros países al inicio de la pandemia. En otro estudio de Cummings y su grupo, de 1150 pacientes ingresados por diagnóstico de COVID-19, 257 con cuadros de infección grave fueron ingresados a terapia intensiva y de éstos, el 31% requirió terapia renal sustitutiva.<sup>84</sup>

Algunos mecanismos clave que proponen la fisiopatología de ciertas manifestaciones extrapulmonares en la infección por SARS-CoV-2 incluyen toxicidad directa, daño a células endoteliales y tromboinflamación, así como el daño causado a consecuencia de una respuesta inmunitaria exagerada y la disfunción del RAAS.<sup>85</sup> La razón por la que ocurre lesión renal aguda secundaria a la infección por SARS-CoV-2 no está del todo descrita hasta el momento; sin embargo, se han propuesto algunos posibles mecanismos, tanto específicos como no específicos. En principio, puede ser que SARS-CoV-2 afecte directamente las células renales, justificado por hallazgos de inmunohistoquímica de ACE2. En el riñón, ACE2 se expresa en el borde en cepillo de los túbulos proximales, así como en la membrana de los podocitos. Datos de secuenciación de ARN en tejido humano han demostrado que la expresión de ACE2 en el riñón es casi 100 veces mayor que en los pulmones.<sup>85</sup> Estos datos son importantes al considerar la toxicidad viral directa a las células y el daño renal

inminente. Por otro lado, se ha demostrado por microscopía electrónica la existencia de micropartículas virales en las células endoteliales de los túbulos renales y en el citoplasma los podocitos, así como la existencia de la nucleoproteína (proteína N) de SARS-CoV-2 por inmunofluorescencia en células tubulares.<sup>86</sup> Estos hallazgos inmunopatológicos son indicadores de daño directo al parénquima por SARS-CoV-2, esta relación se ha observado en otras infecciones virales.

La glomerulosclerosis focal y segmentaria en su variante colapsante es una afección que se distingue por colapso segmentario o global de los glomérulos y notable hipertrofia e hiperplasia de podocitos. Puede estar asociada con una gran variedad de agentes infecciosos, enfermedades inflamatorias, procesos isquémicos, mutaciones genéticas y algunos fármacos.<sup>86</sup> A través del diario de la Sociedad Internacional de Nefrología, diversos autores han reportado casos de pacientes con este padecimiento asociado con COVID-19, justificado por la existencia de proteinuria y hematuria, así como características histopatológicas.<sup>87</sup> En algunos casos reportados, la proteinuria ha sido un hallazgo frecuente, en ocasiones con hematuria, datos sugerentes de daño glomerular. La patogenia de la glomerulosclerosis focal y segmentaria en su variante colapsante asociada con COVID-19 puede ser multifactorial; sin embargo, el hallazgo de partículas de coronavirus en el citoplasma de podocitos tras examinación *post mortem* de pacientes con AKI y la existencia de proteinuria, son consistentes con la propuesta de un mecanismo de lesión directa por el virus a las células renales, considerando la expresión de ACE-2 en el riñón. Aun así, otros autores proponen que la glomerulosclerosis focal y segmentaria en su variante colapsante, secundaria a la infección por SARS-CoV-2 puede ser consecuencia de la tormenta de citocinas.

Se ha acumulado evidencia de que en casos de COVID-19 graves los pacientes tienen concentraciones elevadas de citocinas inflamatorias. El papel de la IL-6 se ha demostrado en varios modelos de AKI, incluyendo AKI por isquemia, AKI inducida por nefrotoxinas y AKI inducida por sepsis. La IL-6 también aumenta la permeabilidad vascular renal e induce la secreción de citocinas y quimiocinas por el endotelio renal (IL-6, IL-8 y MCP-1), que pueden llevar a la disfunción microvascular. Asimismo, la lesión directa a los podocitos, así como la disfunción de RAAS pueden ser, en parte, la causa de proteinuria. La acumulación de angiotensina II podría ser responsable del aumento en la permeabilidad glomerular por endocitosis de nefrina. La hematuria y proteinuria son hallazgos que están altamente relacionados con mayor gravedad y mortalidad hospitalaria. Sin embargo, la asociación con mayor mortalidad, si bien puede estar relacionada con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, puede ser consecuencia de una condición avanzada subyacente de cada paciente. Se han tomado en cuenta los pacientes con alguna afección preexistente, como diabetes e hipertensión que son tratados con fármacos que interfieren con la regulación de la filtración glomerular, como inhibidores de ACE2.<sup>88</sup> Esto es importante porque se ha observado que estos pacientes han tenido fiebre prolongada, taquipnea, alteraciones gastrointestinales y otros sucesos que pueden derivar en hipovolemia y, en consecuencia, AKI prerrenal.

## CONCLUSIONES

El COVID-19 ha tenido un alto efecto en todo el mundo llegando a un estado de pandemia. Aunque su fisiopatología aún está en estudio, las vías alteradas relevantes para esta revisión son la respuesta inflamatoria, la cascada de la coagulación y el RAAS. Cabe resaltar que, aunque es una enfermedad con fundamento respiratorio, SARS-CoV-2 genera una afectación

multisistémica que incluye los sistemas renal, hematológico y cardiovascular, con repercusiones potencialmente letales. Esta última es la segunda causa de muerte en pacientes con COVID-19.

Múltiples sociedades de cardiología, nefrología y hematología en todo el mundo han realizado guías para el manejo con la información que está disponible actualmente; sin embargo, ninguna de estas guías es definitiva por la cantidad de información que aún se desconoce del virus y su interacción con el huésped.<sup>89,90,91</sup> Por ello, las recomendaciones deben ser adaptadas a las capacidades y necesidades de cada centro hospitalario. Al tomar en cuenta las alteraciones extrapulmonares descritas en esta revisión, tanto por la infección como por las terapias experimentales, se sugiere tomar precauciones y vigilar los marcadores de cada sistema en todos los pacientes con COVID-19. Este artículo se escribió con base en la bibliografía disponible hasta el 12 de agosto de 2020. Actualmente no se ha definido con certeza un tratamiento específico.

En memoria del Dr. Alberto López-Ávila. Que su recuerdo permanezca y su trayectoria sea recordada.

## REFERENCIAS

1. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, Yang B, Song J, et al. A novel coronavirus from patients with pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med* 2020; 382: 727-733. doi: 10.1056/NEJMoa2001017.
2. Cui J, Li F, Shi ZL. Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nat Rev Microbiol* 2019; 17: 181-192. doi: 10.1038/s41579-018-0118-9.
3. Tanonaka K, Marunouchi T. Angiotensin-converting enzyme 2. *Folia Pharmacol Jpn* 2016; 147: 120-121. doi: 10.1254/fpj.147.120.
4. Qian Z, Travanty E, Oko L, Edeen K, Berglund A, Ito Y, et al. Innate immune response of human alveolar type II cells infected with severe acute respiratory syndrome-coronavirus. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2013; 48: 742-748. doi: 10.1165/rcmb.2012-0339OC.
5. Glowacka I, Bertram S, Müller M, Allen P, Soilleux E, et al. Evidence that TMPRSS2 activates the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein for membrane fusion and reduces viral control by the humoral immune response. *J Virol* 2011; 85: 4122-413. doi: 10.1128/JVI.02232-10.
6. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell* 2020; 181: 271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052.
7. Li W, Zhang C, Sui J, Kuhn JH, Moore MJ, Luo S, Wong S, et al. Receptor and viral determinants of SARS-coronavirus adaptation to human ACE2. *EMBO J* 2005; 24: 1634-1643. doi: 10.1038/sj.emboj.7600640.
8. Kwong JC, Schwartz K, Campitelli M, Chung H, Crowcroft N, Karnachow T, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med* 2018; 378: 345-353. doi: 10.1056/NEJMoa1702090.
9. Madjid M, Miller C, Zarubaev V, Marinich I, Kiselev O, Lobzin Y, et al. Influenza epidemics and acute respiratory disease activity are associated with a surge in autopsy-confirmed coronary heart disease death: Results from 8 years of autopsies in 34 892 subjects. *Eur Heart J* 2007; 28: 1205-1210. doi: 10.1093/eurheartj/ehm035.
10. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte T, Shaman J, Kinney P. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol* 2016; 1: 274-281. doi: 10.1001/jamacardio.2016.0433.
11. Smeeth L, Thomas S, Hall A, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. *N Engl J Med* 2004; 351: 2611-2618. doi: 10.1056/NEJMoa041747.
12. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: A review of the extra-pulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses* 2017; 11: 372-393. doi: 10.1111/irv.12470.
13. Kodama M. Influenza myocarditis. *Circ J* 2010; 74: 2060-2061. doi: 10.1253/circj.cj-10-0833.
14. Paddock CD, Liu L, Denison A, Bartlett J, Holman R, Deleon-Carnes M, et al. Myocardial injury and bacterial pneumonia contribute to the pathogenesis of fatal influenza B virus infection. *J Infect Dis* 2012; 205: 895-905. doi: 10.1093/infdis/jir861.
15. Nin N, Lorente J, Soto L, Ríos F, Hurtado J, Arancibia F, et al. Acute kidney injury in critically ill patients with 2009 influenza A (H1N1) viral pneumonia: An observational study. *Intensive Care Med* 2011; 37: 768-774. doi: 10.1007/s00134-011-2167-7.
16. Pettilä V, Webb S, Bailey M, Howe B, Seppelt I, Bellomo R. Acute kidney injury in patients with influenza A (H1N1) 2009. *Intensive Care Med* 2011; 37: 763-767. doi: 10.1007/s00134-011-2166-8.
17. Carmona F, Carlotti AP, Ramalho L, Costa S, Ramalho FS. Evidence of renal infection in fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1). *Am J Clin Pathol* 2011; 136: 416-423. doi: 10.1309/AJCP1Y6LLHWSKYHW.
18. Bunce PE, High S, Nadjafi M, Stanley K, Conrad Liles W, Christian M. Pandemic H1N1 influenza infection and

- vascular thrombosis. *Clin Infect Dis* 2011; 52:14-17. doi: 10.1093/cid/ciq125.
19. Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2016; 49: 129-133. doi: 10.1016/j.ijid.2016.06.015.
  20. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, Loos R, et al. Obesity *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3. doi: 10.1038/nrdp.2017.34.
  21. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11: 98-107. doi: 10.1038/nri2925.
  22. Drummond GR, Vinh A, Guzik TJ, Sobey CG. Immune mechanisms of hypertension. *Nat Rev Immunol* 2019; 19: 517-532. doi: 10.1038/s41577-019-0160-5.
  23. Alhagbani T. Acute myocarditis associated with novel Middle East respiratory syndrome coronavirus. *Ann Saudi Med* 2016; 36: 78-80. doi: 10.5144/0256-4947.2016.78.
  24. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, Wang H, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: Implications for pathogenesis virus transmission pathways. *J Pathol* 2004; 203: 622-630. doi: 10.1002/path.1560.
  25. Yu CM, Wong RS, Wu EB, Kong SL, Wong J, Yip G, Soo Y, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome. *Postgrad Med J* 2006; 82: 140-144. doi: 10.1136/pgmj.2005.037515.
  26. Wu Q, Zhou L, Sun X, Yan Z, Hu C, Wu J, et al. Altered lipid metabolism in recovered SARS patients twelve years after infection. *Sci Rep* 2017; 7: 1-12. doi: 10.1038/s41598-017-09536-z.
  27. Panesar NS. What caused lymphopenia in SARS and how reliable is the lymphokine status in glucocorticoid-treated patients? *Med Hypotheses* 2008; 71: 298-301. doi: 10.1016/j.mehy.2008.03.019.
  28. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, Lam MF, Lai FM, To KF, Fung KS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int* 2005; 67: 698-705. doi: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x.
  29. Min CK, Cheon S, Ha NY, Sohn KM, Kim Y, Aigerim A, et al. Comparative and kinetic analysis of viral shedding and immunological responses in MERS patients representing a broad spectrum of disease severity. *Sci Rep* 2016; 6: 1-12. doi: 10.1038/srep25359.
  30. Kuba K, Imai Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 in lung diseases. *Curr Opin Pharmacol* 2006; 6: 271-276. doi: 10.1016/j.coph.2006.03.001.
  31. Qiang Ni SM AT1 receptor signaling pathways in the cardiovascular system. *Physiol Behav* 2018; 176: 139-148.
  32. Dhanachandra Singh K, Karnik SS. Angiotensin receptors: structure, function, signaling and clinical applications. *J Cell Signal* 2017; 01: 1-8. doi: 10.4172/jcs.1000111.
  33. Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cifková R, Dominiczak AF, Grassi G, et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers* 2018; 4. doi: 10.1038/nrdp.2018.14.
  34. Patel VB, Zhong JC, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure. *Circ Res* 2016; 118: 1313-1326. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
  35. Bader M, Alenina N, Young D, Santos RAS, Touyz RM. The Meaning of Mas. *Hypertension* 2018; 72: 1072-1075. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.10918.
  36. Gironacci MM, Adamo HP, Corradi G, Santos RA, Ortiz P, Carretero OA. Angiotensin (1-7) Induces Mas Receptor Internalization. *Hypertension* 2011; 58: 176-181. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.173344.
  37. Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1653-1659. doi: 10.1056/NEJMr2005760.
  38. Rossi GP, Sanga V, Barton M. Potential harmful effects of discontinuing ace-inhibitors and arbs in covid-19 patients. *Elife* 2020; 9: 1-8. doi: 10.7554/eLife.57278.
  39. Xu X, Chen P, Wang J, Feng J, Zhou H, Li X, Zhong W, Hao P. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission. *Sci China Life Sci* 2020; 63: 457-460. doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
  40. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berget F, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res* 2020; doi:10.1093/cvr/cvaa106.
  41. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005; 111: 2605-2610. doi: 0.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461.
  42. South AM, Tomlinson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16: 305-307. doi: 10.1038/s41581-020-0279-4.
  43. Zheng Z, Peng F, Xu B, Zhao J, Liu H, Peng J, Li Q, et al. Risk factors of critical & mortal COVID-19 cases: A systematic literature review and meta-analysis. *J Infect* 2020; doi:10.1016/j.jinf.2020.04.021.
  44. Atri D, Siddiqi HK, Lang JP, Nauffal V, Morrow DA, Bohula EA. COVID-19 for the cardiologist: basic virology, epidemiology, cardiac manifestations, and potential therapeutic strategies. *JACC Basic to Transl Sci* 2020; 5: 518-536. doi: 10.1016/j.jacbs.2020.04.002.
  45. Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, Liu PP, Poutanen SM, Penninger JM, Butany J. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 618-625. doi: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
  46. Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, Italia L, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 2019, 1-6. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1096.

47. Gnecci M, Moretti F, Bassi E, Leonardi S, Totaro R, et al. Myocarditis in a 16-year-old boy positive for SARS-CoV-2. *Lancet* 2020; 395: e116. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31307-6.
48. Libby P. The heart in COVID-19: primary target or secondary bystander? *JACC Basic to Transl Sci* 2020; 5: 537-542. doi: 10.1016/j.jacbts.2020.04.001.
49. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the Heart. *Circ Res* 2020; 126: 1443-1455. doi: 10.1161/CIRCRESA-HA.120.317055.
50. Lazzarini PE, Capecchi PL, Laghi-Pasini F, Boutjdir M. Autoimmune channelopathies as a novel mechanism in cardiac arrhythmias. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 521-535. doi: 10.1038/nrcardio.2017.61.
51. Aromolaran AS, Srivastava U, Alí A, Chahine M, et al. Interleukin-6 inhibition of hERG underlies risk for acquired long QT in cardiac and systemic inflammation. *PLoS One* 2018; 13: 1-17. doi: 10.1371/journal.pone.0208321.
52. Liu K, Fang YY, Deng Y, Liu W, Wang MF, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province. *Chin Med J (Engl)* 2020; 133: 1025-1031. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
53. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020; 323: 1061-1069. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
54. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol* 2020; 2019, 1-8. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
55. Goyal P, Choi JJ, Pinheiro LC, Schenck EJ, et al. Clinical Characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med* 2020; 382: 2372-2374. doi: 10.1056/NEJMc2010419.
56. Sanders JM, Monogue ML, Jodlowski TZ, Cutrell JB. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - J Am Med Assoc* 2020; 323: 1824-1836. doi: 10.1001/jama.2020.6019.
57. Driggin E, Madhavan M, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 Pandemic. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2352-2371. doi: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
58. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19—Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; 1-11. doi:10.1056/NEJMoa2021436.
59. Walker BR. Glucocorticoids and cardiovascular disease. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 545-559. doi: 10.1530/EJE-07-0455.
60. Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NG, Roberts PC, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020. doi:10.1056/NEJMoa2022483.
61. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley P, Angus B, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2020; 1-13. doi:10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
62. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844-847. doi: 10.1111/jth.14768.
63. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Primers* 2016; 2: 1-16. doi: 10.1038/nrdp.2016.37.
64. Tay MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol* 2020; 20: 363-374. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
65. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2950-2973. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
66. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res* 2020; 220:1-13. doi: 10.1016/j.trsl.2020.04.007.
67. Amara U, Rittirsch D, Flierl M, Bruckner U, Klos A, et al. Interaction between the coagulation and complement system. *Adv Exp Med Biol* 2008; 632: 71-79. doi: 10.1007/978-0-387-78952-1\_6.
68. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.
69. Divani AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, et al. Coronavirus Disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2020; 29: 104941. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941.
70. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis F, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95: 834-847. doi: 10.1002/ajh.25829.
71. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020; 77: 683-690. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
72. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1094-1099. doi: 10.1111/jth.14817.
73. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost* 2020; 1-4. doi:10.1111/jth.14860.

74. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395: 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
75. Słomka A, Kowalewski M, Żekanowska E. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A short review on hematological manifestations. *Pathogens* 2020; 9: 493. doi: 10.3390/pathogens9060493.
76. Bhatraju PK, Ghassemieh BJ, Nichols M, Kim R, Jerome KR, Nalla AK, et al. COVID-19 in critically ill patients in the Seattle region — Case series. *N Engl J Med* 2020; 382: 2012-2022. doi: 10.1056/NEJMoa2004500.
77. Li K, Hao Z, Zhao X, Du J, Zhou Y. SARS-CoV-2 infection-induced immune responses: friends or foes? *Scand J Immunol* 2020; 92: 129-134. doi: 10.1111/sji.12895.
78. Oliveira-Toledo S, Sousa-Nogueira L, Carvalho M, Alves-Rios DR, Barros-Pinheiro M. COVID-19: Review and hematologic impact. *Clin Chim Acta* 2020; 510: 170-176. doi: 10.1016/j.cca.2020.07.016.
79. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2020; 75: 1564-1581. doi: 10.1111/all.14364.
80. Xu P, Zhou Q, Xu J. Mechanism of thrombocytopenia in COVID-19 patients. *Ann Hematol* 2020; 99: 1205-1208. doi: 10.1007/s00277-020-04019-0.
81. Liu X, Zhang R, He G. Hematological findings in coronavirus disease 2019: indications of progression of disease. *Ann Hematol* 2020; 99: 1421-1428. doi: 10.1007/s00277-020-04103-5.
82. Zini G, Bellesi S, Ramundo F, d'Onofrio G. Morphological anomalies of circulating blood cells in COVID-19. *Am J Hematol* 2020; 95: 870-872. doi: 10.1002/ajh.25824.
83. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, Sharma P, Shah H, Barnett RL, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 98: 209-218. doi: 10.1016/j.kint.2020.05.006.
84. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, Jacobson SD, Meyer BJ, Balough EM, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1763-1770. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2.
85. Li Z, Wu M, Yao J, Guo J, Liao X, Song S, et al. Caution on Kidney Dysfunctions of COVID-19 Patients. *SSRN Electron J* 2020; 1-25. doi:10.2139/ssrn.3559601. TAMBIÉN APARECE EL DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.08.20021212>
86. Nasr SH, Kopp JB. COVID-19-Associated Collapsing Glomerulopathy: An Emerging Entity. *Kidney Int Reports* 2020; 5: 759-761. doi: 10.1016/j.ekir.2020.04.030.
87. Su H, Yang M, Wan C, Yi L, Tang F, et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int* 2020; 98: 219-22. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.003.
88. Gabarre P, Dumas G, Dupont T, Darmon M, Azoulay E, Zafrani L. Acute kidney injury in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* 2020; 46: 1339-1348. doi: 10.1007/s00134-020-06153-9.
89. European Society of Cardiology. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic 2020; 1-115.
90. Interim additional guidance for infection prevention and control recommendations for patients with suspected or confirmed COVID-19 in outpatient hemodialysis facilities | CDC. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/dialysis.html>.
91. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 1023-1026. doi:10.1111/jth.14810.