



Afección extrapulmonar en COVID-19. ¿Estamos ante la nueva y enésima gran imitadora?



Extrapulmonary manifestations in COVID-19.
Are we standing against the latest great imitator?

María Rodríguez-Armida,* Carlos A Nava-Santana*

* Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán». Ciudad de México, México.

RESUMEN

Desde que la enfermedad tuvo su primer reporte en Wuhan en diciembre de 2019, hasta su clasificación como pandemia en marzo del presente año, se han ido esclareciendo los mecanismos de daño tisular presentes en los pacientes con COVID-19. La afección pulmonar ha sido extensamente caracterizada y el daño a nivel histológico tiene relación con el daño citopático viral, pero también con la activación inadecuada de inflamación y sistema de coagulación, entre otras cosas. El daño citopático viral, de forma resumida, se ha relacionado con la interacción de la proteína S (*spike*) con la enzima convertidora de angiotensina 2 y la consiguiente apoptosis de las células epiteliales pulmonares. No obstante, COVID-19 ha demostrado capacidad para afectar virtualmente cualquier aparato y sistema de los pacientes afectados por esta enfermedad. Si bien algunas de las personas desarrollan afección multiorgánica como un evento asociado al estado crítico, información nueva nos ha ido demostrando que existen otro tipo de alteraciones relacionadas directamente con la enfermedad. La afección renal, hepática, cardíaca, neurológica y dermatológica han sido apropiadamente descritas y algunas de ellas incluso se han asociado con peores desenlaces en los pacientes. A pesar de que no en todas ellas se ha demostrado que el daño esté producido específicamente por SARS-CoV-2, pone de manifiesto que se trata de una enfermedad multisistémica.

Palabras clave: COVID-19, daño citopático viral, afección multiorgánica, inflamación, coagulación.

A finales de diciembre de 2019 se reportó en Wuhan, China, un grupo de pacientes con neumonía atípica de etiología desconocida. Rápidamente, debido al alto flujo de visitantes y turistas en la región, esta infección

ABSTRACT

Since the disease was first reported in Wuhan in December 2019, until it was finally determined as a pandemic in March 2020, the mechanisms associated with tissue damage present in COVID-19 patients have become clearer. The pulmonary involvement has been widely characterized and even though the histological damage observed has been related to direct viral cytopathic effect, it has also been associated with the dysregulated inflammation and coagulation observed in these patients. The cytopathic effect, is caused by the interaction between the S (*spike*) protein with the angiotensin converter enzyme 2, with the resultant apoptosis of the lung epithelial cells. Although this has been proven important for the lungs, COVID-19 has shown its capacity to affect virtually any organ of patients with this disease, while some of them develop multiple organ failure associated with their critical state, new information has been obtained that shows that there are other types of disturbances directly related to this virus and disease. The renal, hepatic, cardiac, neurologic and dermatologic manifestations have been appropriately described and some of them have even been related to worse outcomes, and though not all of them have been directly proven to be associated with damage specifically produced by SARS-CoV-2, it highlights the importance to consider that this is a multisystemic disease.

Keywords: COVID-19, cytopathic effect, multiple organ failure, inflammation, coagulation.

se propagó a otras regiones de China y posteriormente al resto del mundo, hasta que finalmente fue definida como pandemia por la Organización Mundial de la Salud, en marzo de 2020.¹ Por medio de la secuenciación



genética obtenida a través de la reacción en cadena de la polimerasa (RT-PCR, por sus siglas en inglés) se identificó un nuevo coronavirus como el agente causal de la neumonía encontrada en estos pacientes. SARS-CoV-2 es un virus encapsulado de ARN que comparte el 79% de similitud genética con SARS-CoV (causante de epidemia de SARS en 2002-2004), la enfermedad fue denominada subsecuentemente: *COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)*. Las principales manifestaciones clínicas de COVID-19 son síntomas respiratorios leves o moderados (fiebre, tos, cefalea, disnea); no obstante, debido a su importante tropismo por las células epiteliales de las vías respiratorias, en casos graves puede presentarse como neumonía con un patrón de afección alveolar e intersticial, en algunos pacientes incluso se presenta como SIRA (síndrome de insuficiencia respiratoria aguda).^{2,3} Los pacientes con manifestaciones graves de la enfermedad suelen tener además afección multiorgánica, existiendo actualmente evidencia de que el daño tisular está dado no sólo por la afección viral directa o citopática, sino también por una respuesta inflamatoria e inmunológica sin regulación, con liberación masiva de citocinas (tormenta de citocinas) y activación de la cascada de coagulación. Los adultos mayores, pacientes con comorbilidades o con algún grado de inmunosupresión, como son los receptores de trasplantes de órgano sólido, representan los grupos con mayor riesgo de presentar mayor morbilidad y mortalidad.^{4,5}

PAPEL DE ACE2 EN LA PATOGENESIS DE SARS-COV-2

SARS-CoV-2 ingresa e invade a las células del epitelio pulmonar a través de la unión de su proteína de superficie S (*Spike*) con el receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), con la subsecuente escisión proteolítica de ACE2 por la proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2). La unión a ACE2 es una característica común compartida por otros coronavirus, sin embargo, la afinidad de SARS-CoV-2 por este receptor es notablemente mayor, hasta 10 a 20 veces más, al compararse con SARS-CoV.^{3,6} La expresión tisular de este receptor no es exclusiva del epitelio pulmonar, también se encuentra en otros órganos tales como el corazón, endotelio, riñón, intestino, hígado y ganglios linfáticos.^{7,8} Esto podría explicar, cuando menos parcialmente, la afección multisistémica observada en estos pacientes como resultado directo del virus. ACE2 tiene un efecto contrarregulador del sistema renina angiotensina (ACE-AngII), a través de la conversión de angiotensina II a angiotensina,¹⁻⁷ mis-

ma que produce vasodilatación y natriuresis con un descenso moderado de la presión arterial. Asimismo, tiene un efecto antiinflamatorio a través de la producción de óxido nítrico.^{6,9} Extrapolando información de SARS-CoV a COVID-19, se ha sugerido que la regulación a la baja en la expresión de ACE2 y el aumento en la actividad de ACE-ATII puede contribuir al daño pulmonar agudo observado en estos pacientes.³

A nivel histopatológico la afección pulmonar grave se caracteriza por daño alveolar difuso con formación de membranas hialinas, exudados de fibrina, infiltración por células mononucleares y macrófagos y, en algunos casos, engrosamiento de las paredes alveolares. Por medio de análisis con microscopía electrónica se ha observado la presencia de partículas virales en las células bronquiales y neumocitos tipo 2.^{5,7}

AFECCIÓN EXTRAPULMONAR POR SARS-COV-2

Como se mencionó anteriormente, es evidente que las manifestaciones clínicas y el daño ocasionado por COVID-19 no se encuentran limitados a las vías respiratorias y a pulmón. Se ha documentado afección cardíaca, renal, hepática, además de que virtualmente cualquier otro aparato y sistema puede ser afectado en el curso de la enfermedad por las complicaciones relacionadas de la misma, ver *Tabla 1*.

Afección renal. Recientemente se ha demostrado la presencia de ARN del virus en la orina y en tejido renal, lo que sugiere que la invasión viral directa y consiguiente daño citopático a los túbulos y al intersticio pudieran ser, cuando menos, parte de los mecanismos de afección renal.¹⁰ La incidencia de lesión renal aguda (LRA) reportada en estos pacientes es variable y va de 3-27%. Esta LRA suele ser multifactorial y es atribuida a varios mecanismos como son: necrosis tubular aguda, causas prerrenales, producción excesiva de citocinas, rabdomiólisis, hipoxia y daño viral citopático o mediado por anticuerpos.^{11,12}

En algunas series, como la reportada por Cheng y colegas, hasta 43.9% de los pacientes tenían proteinuria y 26.7% hematuria, con elevación de creatinina y nitrógeno ureico en 15.5 y 14.1%, respectivamente. En este estudio la presencia de afección renal se asoció a mayor mortalidad intrahospitalaria.¹³ Estos hallazgos resaltan la importancia de la afección renal en el pronóstico y han sido corroborados en otros estudios. Por ejemplo, en un estudio retrospectivo realizado en China, en el que se incluyeron a 333 pacientes hospitalizados por COVID-19, se documentó que hasta 75.4%

de los pacientes tuvieron algún tipo de afección renal (particularmente proteinuria y hematuria), además se documentó una incidencia de LRA de 7.5%, misma que también se asoció a mayor mortalidad. En las autopsias de los pacientes que cursaron con afección renal, se observaron a nivel histopatológico datos de necrosis tubular aguda, pérdida del borde en cepillo, cilindros hialinos y presencia de microtrombos a nivel renal, sin encontrar importante afección glomerular o infiltración linfocitaria. Los hallazgos de este estudio sugieren que el principal mecanismo de daño en este grupo de pacientes fue necrosis tubular aguda, lo cual concuerda con el gran porcentaje de resolución de estas alteraciones que se reportaron.¹⁴

Por otra parte, Diao y su equipo realizaron análisis histopatológico de biopsias renales de pacientes fallecidos por COVID-19, en las cuales observaron daño tubular agudo con infiltración linfocitaria, sin afección importante a nivel glomerular. Asimismo, se observó expresión del antígeno viral de la nucleocápside restringido a las células tubulares, lo que demuestra que el riñón es también un sitio de infección y replicación viral.¹⁵ Recientemente, también fue reportado el caso de un caso de un paciente con COVID-19 que desarrolló lesión renal aguda y proteinuria masiva, la microscopia de luz evidenció la presencia de glomerulopatía colapsante, con el hallazgo por microscopia electrónica de partículas virales compatibles con SARS-CoV-2 en los podocitos, asumiendo, por ende, efecto citopático directo en estas células como la causa de la glomerulopatía.¹⁶

Daño hepático. Por otra parte, cerca de 20% de los pacientes con SARS-CoV-2 tiene alteración en la química hepática. En la mayoría de los casos la afección es leve y transitoria, con regreso de las pruebas a la normalidad sin algún tipo de tratamiento específico.¹⁷ La causa de la alteración de la química hepática pudiera tener varias explicaciones. Una de las causas más discutidas es que al haber presencia de receptores de ACE2 en los colangiocitos, el virus podría afectarlos directamente y causar daño hepático; sin embargo, sólo la minoría de los pacientes tienen alteración en la gamma-glutamyl transpeptidasa, un marcador de daño en la vía biliar.⁸

En una publicación reciente en la cual se analizó el tejido hepático de un paciente de 50 años de edad que falleció por COVID-19, se encontraron datos de esteatosis microvesicular moderada y actividad portal y lobular moderada, lo cual indica que la lesión podía estar causada tanto por SARS-CoV-2 como por medicamentos, teniendo en cuenta que los últimos son una

causa común de daño hepático en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).¹⁸ Otras causas que podrían causar alteración en la química hepática podrían ser el daño mediado por inflamación por la tormenta de citocinas o la hipoxia producida por el daño pulmonar en pacientes con SIRA grave.

En otro estudio de biopsias realizadas *post mortem*, en donde se analizaron muestras hepáticas, cardíacas y pulmonares, se documentó la presencia de material viral (PCR+) en tejido cardíaco hepático y pulmonar, los hallazgos de patología a nivel hepático fueron variables, entre ellos destacaron dilatación sinusoidal (un hallazgo inespecífico en pacientes críticamente enfermos) y necrosis hepática en áreas periportales y centrolobulillares en otro de los pacientes.⁷

Compromiso cardíaco. A pesar de que existe poca evidencia de daño histopatológico miocárdico directo asociado a COVID-19, se ha reportado elevación importante de biomarcadores sugestivos de daño miocárdico, por ejemplo, el péptido natriurético cerebral (BNP) y troponina I (TnI), ambos asociados con peores desenlaces. Más aún, se ha documentado que la falla cardíaca y el daño miocárdico representan hasta 40% de las causas de muerte por COVID-19 como causa principal de muerte, así como asociado con falla respiratoria. Se han publicado algunos reportes de caso de miocarditis asociadas con SARS-CoV-2, en los cuales se evidencia en autopsias infiltrados inflamatorios asociados con necrosis.¹⁹ En las diversas series publicadas se han observado algunas otras complicaciones cardíacas como son arritmias, síndromes coronarios agudos y alteraciones de la presión arterial sin que éstos hayan podido ser atribuidos directamente a afección por el virus.

Manifestaciones neurológicas. Se ha reportado afección neurológica en los pacientes con COVID-19, mismas que han sido atribuidas a causas multifactoriales, tanto por etiologías relacionadas con neurotropismo viral, neurovirulencia (con datos extrapolados de otros coronavirus), así como afección indirecta, ocasionada por el estado crítico de los pacientes. Una de las hipótesis principales es la diseminación hematógena o por vía neuronal retrógrada. Las manifestaciones principales reportadas son mareo, cefalea, mialgias, anosmia y ageusia. A nivel histológico el tejido encefálico se ha observado, hiperémico, edematoso y con presencia de degeneración neuronal leve. A pesar de que no se tienen datos para SARS-CoV-2, en la epidemia por SARS-CoV se documentó ARN del virus en líquido cefalorraquídeo de pacientes afectados, así como en tejido encefálico en las autopsias.^{20,21} Sin de-

jar de lado, ni olvidar que el estado procoagulante de estos pacientes los predispone a eventos vasculares cerebrales y sus complicaciones.

Alteraciones dermatológicas. La piel y anexos no son la excepción, ya que se han documentado alteraciones cutáneas en porcentajes variables, por ejemplo, las mismas se encontraron en 20% de los pacientes con COVID-19 en un pabellón de pacientes en Italia. Las manifestaciones clínicas más comunes son: exantemas maculopapulares (hasta en 47%), lesiones urticariales (19%) y pseudo-sabañones (lesión que adquirió el término coloquial «COVID-toes») en 19%. Aunque el virus puede tener un tropismo teórico por la piel, a la fecha, no se ha demostrado que alguna de estas manifestaciones sea originada directamente por daño citopático viral.²²

Inflamación y coagulación. Un porcentaje importante de pacientes con afección grave por COVID-19 presentan alteraciones en la coagulación, mismas que se han asociado a mayor riesgo de muerte. Estas manifestaciones comparten características con algunas coagulopatías asociadas con sepsis, como son la coagulación intravascular diseminada (CID) y la microangiopatía trombótica (MAT); sin embargo, la coagulopatía asociada con COVID-19 tiene algunas particularidades.²⁴ Si bien SARS-CoV-2 no parece tener propiedades procoagulantes intrínsecas, la importante respuesta inflamatoria que desencadena, la producción desmesurada de citocinas proinflamatorias (particularmente TNF- α , IL-1 e IL-6) y el daño endotelial generado (tanto por afección directa por la expresión endotelial del receptor de ACE2, como daño secundario a sepsis e inflamación) parecen tener un papel importante en la activación de la coagulación y generación de trombina.^{25,26} Los hallazgos de laboratorio más frecuentes son elevación del dímero D y otros productos de degradación de fibrina, trombocitopenia leve y prolongación del tiempo de protrombina (TP). Aunque también se han reportado elevación o disminución en los niveles de fibrinógeno, aumento importante en los niveles de lactato deshidrogenasa (DHL), sin otros datos de hemólisis y elevación de ferritina. En un análisis de 191 en dos centros hospitalarios de Wuhan, un dímero D > 1 $\mu\text{g/mL}$ y un TP prolongado al ingreso se asociaron a una mayor mortalidad.²⁷ Asimismo, se ha observado que los pacientes que ingresan a terapia intensiva, así como los pacientes que fallecen presentan niveles de dímero D más elevados que aquéllos que sobreviven y no requieren ingreso a terapia intensiva.^{28,29} Dada la evidencia, la elevación del dímero D al ingreso hospitalario o incremento pro-

gresivo del mismo durante el curso de la enfermedad es considerado como factor pronóstico importante. La participación de un estado procoagulante en la fisiopatogenia de SARS-CoV-2 también ha sido demostrado a nivel histológico en donde se ha reportado presencia de trombosis microvascular con trombos ricos en plaquetas a nivel pulmonar y de otros órganos,^{24,25} lo que se cree que puede contribuir a la falla orgánica múltiple observada en casos graves. En algunos reportes se ha sugerido que los pacientes hospitalizados por SIRA asociado con SARS-CoV-2 en unidades de

Tabla 1: Manifestaciones pulmonares y extrapulmonares en COVID-19.

Respiratorias
- Fiebre*
- Tos*
- Disnea*
- Faringodinia
- Rinorrea
- Mialgias*
Renales
- Proteinuria subnefrótica
- Hematuria
- Lesión renal aguda (elevación de urea y creatinina)
Gastrointestinales
- Náusea/vómito
- Diarrea*
- Anorexia
- Elevación de transaminasas
Cardíacas
- Dolor torácico
- Miocarditis
- Elevación de BNP, troponina I
Neurológicas
- Cefalea
- Mareo
- Anosmia
- Ageusia
- Confusión
Dermatológicas
- Exantemas maculopapulares, urticaria, vesiculares
- Livedo reticularis
- Pseudo-sabañones «Covid toes»
Coagulación e inflamación
- Estado procoagulante: microtrombosis, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar
- Elevación de dímero D y productos de degradación de fibrina, trombocitopenia leve, prolongación de TP
- Elevación de fibrinógeno, DHL, ferritina, citocinas proinflamatorias
Otras
- Fatiga
- Escalofríos

* Síntomas más frecuentes reportados en pacientes con trasplante renal y COVID-19.²³

BNP = brain natriuretic peptide; TP = tiempo de protrombina; DHL = deshidrogenasa láctica.

cuidados intensivos tienen una mayor incidencia de eventos trombóticos (particularmente trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar) que reportes históricos de pacientes con SIRA asociado con otra causa.^{26,30,31} A pesar de que no existe un solo consenso, diversas organizaciones han propuesto esquemas de anticoagulación profiláctica, dosis intermedias y total para pacientes graves por COVID-19. La mayoría coincide que se debe individualizar cada caso; sin embargo, sugieren administrar anticoagulación profiláctica con heparina de bajo peso molecular o fondaparinux en todos los casos de COVID-19 grave siempre y cuando no exista alguna contraindicación absoluta o riesgo incrementado de sangrado. Incluso algunas sociedades recomiendan continuar con anticoagulación profiláctica un tiempo posterior al alta en pacientes de alto riesgo. Recomendaciones de expertos sugieren el uso de «dosis intermedias» de anticoagulación (por ejemplo 0.5 mg/kg de enoxaparina cada 12 horas), en pacientes con riesgo incrementado de trombosis de acuerdo a la puntuación de DIC de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, niveles de dímero D y fibrinógeno. La anticoagulación a dosis totales se reserva para pacientes con evidencia de trombosis o en casos de alta sospecha clínica de trombosis en los que no exista otra explicación y el beneficio sea mayor al riesgo.^{25,26}

RETOS Y LIMITACIONES

Existe aún necesidad importante de estudios que documenten de forma apropiada los patrones de daño histológico que existen en los pacientes con COVID-19. Esto ha representado dificultades debido a la falta de laboratorios con nivel de bioseguridad 3 para llevar a cabo autopsias de forma segura, es evidente que los laboratorios de este tipo no están disponibles en todos lados. Con eso en mente habrá que impulsar por realizar los estudios pertinentes en las condiciones de seguridad que lo permitan.

Mucho queda todavía por aprenderse en relación con la pandemia de COVID-19. Estamos ante una enfermedad nueva que se comporta de forma muy heterogénea y en la que, como hemos intentado demostrar y ejemplificar anteriormente, no existe un solo mecanismo de daño o proceso fisiopatológico, al contrario, coexisten procesos de enfermedad únicos a COVID-19 con eventos comunes que se presentan en una gran proporción de pacientes críticamente enfermos, esto finalmente se traduce en la existencia de fenotipos muy diversos de la misma enfermedad, más

aún, explica cuando menos parcialmente los cursos clínicos tan variados en cuanto a gravedad.

En conclusión, la variabilidad en la presentación clínica, de estudios de laboratorio y de hallazgos histopatológicos pone, además de manifiesto, que no puede pretenderse tratar a todos los pacientes con la enfermedad de igual manera, pues las necesidades de cada uno de ellos pueden variar notablemente, de acuerdo al tipo y gravedad de afección que presenten, sin olvidar que la enfermedad se trata de un continuo, y que lo que podía ser útil hace unas horas puede no serlo o ser insuficiente en este momento. La información y conocimiento nuevo acerca de lo aquí comentado continuará generándose en las siguientes semanas y, con fortuna, podrán servir para el mejor entendimiento y para tratamientos más específicos para nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Yi Y, Lagniton PNP, Li E, Xu RH. COVID-19: what has been learned and to be learned about the novel coronavirus disease. *Int J Biol Sci.* 2020; 16 (10): 1753-1766.
2. Soirdia Jr JA. Epidemiology and clinical features of COVID-19: a review of current literature. *J Clin Virol.* 2020; 127: 1-29.
3. Tay MT, Poh CM, Réina L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
4. Fortarezza F, Pezzuto F. COVID-19 nephropathy: what could pathologist say? *J Nephropathol.* 2020; 9 (4): e32. doi: 10.34172/jnp.2020.32.
5. Li H, Liu L, Zhang D, Xu J, Dai, H, Tang N et al. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses. *Lancet.* 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30920-X.
6. South AM, Tomilson L, Edmonston D, Hiremath S, Sparks MA. Controversies of renin-angiotensin system inhibition during the COVID-19 pandemic. *Nat Rev Nephrol.* 2020. doi: 10.1038/s41581-020-0279-4.
7. Tian S, Xiong Y, Liu H, Guo J, Liao M, Xiao SY. Pathological study if the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol.* 2020. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x.
8. Chai X, Hu L, Zhang Y et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv.* 2020. [Preprint] doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
9. Brojakowska A, Narula J, Shimony R, Bander J. Clinical implications of SARS-CoV-2 interaction with renin angiotensin system. *J Am Coll Cardiol.* 2020. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.028.
10. Mubarak M, Nasri H. COVID-19 nephropathy; an emerging condition caused by novel coronavirus infection. *J Nephropathol.* 2020; 9 (3): e21. doi: 10.34172/jnp.2020.21.
11. Valizadeh R, Baradarn A, Mirzazadeh A, Bhaskar LVKS. Coronavirus-nephropathy; renal involvement in COVID-19. *J Renal Inj Prev.* 2020; 9 (2): e18.
12. Naicker S, Yang CW, Hwang SJ, Liu BCH, Chen JH, Jha V. The Novel Coronavirus 2019 epidemic and kidneys. *Kidney Int.* 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.001.
13. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.005.

14. Pei G, Zhang Z, Peng J, Liu L, Zhang Ch, Yu Ch et al. Renal involvement and early prognosis in patients with COVID-19 pneumonia. *J Am Soc Nephrol*. 2020. doi: 10.1681/ASN.2020030276.
15. Diao B, Wang Ch, Wang R, Feng Z, Tan Y, Wang H et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV2) infection. *medRxiv [preprint]*. 2020. doi: 10.1101/2020.03.04.20031120.
16. Kissling S, Rotman S, Gerber C, Halfon M, Lamoth F, Comte D et al. Collapsing glomerulopathy in a COVID-19 patient. *Kidney Int*. 2020. doi: 10.1016/j.kint.2020.04.006.
17. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med [Internet]*. 2020 [cited 2020 Mar 17]. Available in: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32109013>
18. Xu Z, Shi L, Wang Y et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med*. 2020. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
19. Akhmerov A, Marbán E. COVID-19 and the heart. *Circ Res*. 2020. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
20. Mao L, Jin H, Hu Y, Chen Sh, He Q, Chang J et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
21. Carod-Artal FJ. Complicaciones neurológicas por coronavirus y COVID-19. *Rev Neurol*. 2020; 70 (9): 311-322.
22. Galván Casas C, Català A, Carretero Hernández G et al. Classification of the cutaneous manifestations of COVID-19: a rapid prospective nationwide consensus study in Spain with 375 cases. *Br J Dermatol*. 2020. doi: 10.1111/bjd.19163.
23. Akalin E, Azzi Y, Bartash R, Seethamraju H, Parides M, Hemmige V et al. Covid-19 and kidney transplantation [Letter to the Editor] *N Engl J Med*. 2020. doi: 10.1056/NEJMc2011117.
24. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020. doi: 10.1016/S2352-3016(20)30145-9.
25. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020; 1-14. doi: 10.1007/s11239-020-02134-3.
26. Connors J, Levy J. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020. doi: 10.1182/blood.20200006000.
27. Zou F, Yu T, Du R et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395: 1054-1062.
28. 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.
29. Huang C, Wang Y, Li X et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020; 395: 497-506.
30. Klok FA, Kriep M, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020. doi.org/j.thromres.2020.04.013.
31. Poissy J, Goutay J, Caplan M et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation*. 2020. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047430.

Correspondencia:

Dr. Carlos A Nava-Santana

Departamento de Nefrología y Metabolismo Mineral.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Vasco de Quiroga Núm. 15,

Col. Belisario Domínguez Sección XVI,

Tlalpan, 14080, CDMX, México.

E-mail: navadocor@hotmail.com

www.medigraphic.org.mx