

Microangiopatía trombótica y lívido reticularis por COVID 19.

Thrombotic microangiopathy and reticular lividity due to COVID 19.

DOI:<https://doi.org/10.70467/nm.v3n1.7>

Juan Carlos Aranda Crisólogo ,^{1*}

Resumen

COVID-19 debe considerarse como una enfermedad sistémica que involucra múltiples sistemas humanos debido a la respuesta inflamatoria sistemática descontrolada resultante de la liberación de grandes cantidades de citocinas y quimiocinas proinflamatorias por las células efectoras inmunes, denominada "tormenta de citocinas". El COVID 19 altera la coagulación sanguínea y puede manifestarse clínicamente en diversos órganos y sistemas alterándolos, causando, por ejemplo: microangiopatías trombóticas (MAT), lívido reticularis en la piel. En este caso se describe principalmente estas patologías causadas por COVID 19, en el contexto de la pandemia.

Palabras Clave

COVID 19 — Microangiopatía trombótica — Lívido reticularis

¹ Médico especialista en Medicina Intensiva, Médico asistente del Hospital Regional Docente de Cajamarca. Cajamarca. Perú

*Correspondencia: aranda202025@gmail.com

Abstract

COVID-19 should be considered as a systemic disease involving multiple human systems due to the uncontrolled systematic inflammatory response resulting from the release of large amounts of proinflammatory cytokines and chemokines by immune effector cells, called "cytokine storm". COVID 19 alters blood coagulation and can manifest clinically in various organs and systems by altering them, causing, for example: thrombotic microangiopathies (TMA), livedo reticularis in the skin. In this case, these pathologies caused by COVID 19 are mainly described, in the context of the pandemic.

Keywords

COVID 19 — thrombotic microangiopathy — Livedo reticularis

Introducción

COVID-19 fue una pandemia global causada por SARS-CoV-2. Los pacientes de edad avanzada con enfermedades crónicas subyacentes se consideran de alto riesgo de muerte, como los inmunodeprimidos, pero las personas más jóvenes sin enfermedades subyacentes importantes también pueden presentar complicaciones letales[1]. COVID-19 debe considerarse como una enfermedad sistémica que involucra múltiples sistemas humanos debido a la respuesta inflamatoria sistemática descontrolada resultante de la liberación de grandes cantidades de citocinas y quimiocinas proinflamatorias por las células efectoras inmunes, denominada "tormenta de citocinas"[2]. Las características clínicas y patológicas de la infección aguda se conocen ampliamente, y se ha observado un amplio espectro de la enfermedad, desde la infección asintomática hasta los síntomas leves autolimitantes y la insuficiencia respiratoria aguda que requiere ventilación mecánica invasiva (VM)[3]. Afecta a más adul-

tos mayores y también hay una alta tasa de mortalidad en este subconjunto de pacientes. El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) es la principal causa de muerte en COVID-19 [4] y una revisión reciente del alcance encontró que para COVID-19, < 5% de los pacientes fueron reportados como experimentando coinfección bacteriana/fúngica al ingreso, pero el desarrollo de infecciones secundarias durante el ingreso a la UCI, es común [5].

Reporte de Caso

Mujer de 10 años, sin vacunas contra COVID 19, presenta 15 días antes del ingreso, edema palpebral. Hace 5 días antes del ingreso se agrega edema bilateral en miembros inferiores, el cual con el transcurrir de los días asciende a abdomen, lo que dificulta su deambulaci3n y bipedestaci3n. Se agrega adem3s disnea de esfuerzo que progresa a disnea de reposo. Tres d3as antes del ingreso paciente se encuentra postrada. Fue trasladada al Hospital Jos3 Soto Cadenillas



(a) Lesiones retículo rojo-violáceo, zonas de lédido reticularis



(b) Ampollasen zonas de necrosis en muslos y región perineal

Figura 1. Lesiones retículo rojo-violáceo, zonas de lédido reticularis. Además, se observan ampollas en zonas de necrosis en muslos y región perineal.

de Chota de donde fue referida al Hospital Regional Docente de Cajamarca, ingresando por emergencia el día 04 de octubre del 2021.

El día 05 de octubre del 2021, se le toma hisopado nasal y faríngeo y se le realiza la prueba RT-PCR en tiempo real, cuyo resultado es POSITIVO para COVID 19.

Examen Clínico de ingreso: FC: 123 x min; FR: 36 x min; T°: 36.5°C; SatO2: 93%; FiO2: 24% por cánula binasal; peso: 31 kg; talla: 1.30 m.

Paciente ingresa a emergencia en silla de ruedas en mal estado general.

Piel: pálida ++/+++. Equimosis en muslos, abdomen. llenado capilar 3", lesiones ampollares en muslos y vulva (Figura 1a, 1b); uñas en vidrio de reloj.

Tejido celular subcutáneo: Edemas en parpados, vulva, miembros inferiores con fóvea +++. Aparato respiratorio: Murmullo vesicular disminuido en ambos hemitórax, crepitantes en base de hemitórax derecho.

Aparato cardiovascular: Ruidos cardíacos rítmicos, audibles, taquicárdicos. no soplos. Abdomen: Globuloso, ruidos hidroaéreos disminuidos. signo de la oleada +; poco depre-sible. Genitourinario: diuresis espontánea.

Neurológico: despierta, conectada con el entorno. Escala de coma de Glasgow: 15. No signos meníngeos.

El día 05 de octubre del 2021, paciente es trasladada a la Unidad de Cuidados Intensivos Diferenciada – COVID 19, donde es intubada, conectada a ventilación mecánica invasiva, por insuficiencia respiratoria aguda (Figura 2).

Evolución: Paciente permanece en la Unidad de Cuidados Intensivos diferenciada desde el día 05 de octubre del 2024 hasta el día que fue referida al Instituto nacional del niño. En el transcurrir de los días paciente es evaluada por diferentes especialidades como nefrología, cardiología pediátrica, cirugía, cardiología, hematología, dermatología. De evolución favorable en cuanto al cuadro respiratorio, ingreso a terapia de reemplazo renal intermitente – hemo-diálisis, se le coloco tubo de drenaje torácico por hemotórax, fue extubada el día 19 de octubre del 2024. Paciente fue



Figura 2. Paciente en ventilación mecánica invasiva, por COVID 19

FECHA	ANÁLISIS DE GASES ARTERIALES												
	PRE-INTUBACIÓN	EN VENTILACIÓN MECÁNICA INVASIVA (MODULO ACC A VOLÚMENES 240 ML PEEP 8 cmH2O)						MODULO ACC A V. P20 HSE PEEP 4 cmH2O					
	8/10/2021	8/10/2021	8/10/2021	8/10/2021	8/10/2021	8/10/2021	11/10/2021	11/10/2021	11/10/2021	11/10/2021	11/10/2021	11/10/2021	11/10/2021
pH	7.211	7.38	7.292	7.292	7.2	7.308	7.4	7.427	7.41	7.45	7.36	7.31	7.41
PO2 (mmHg)	47	32	40	37	45.5	35	34	33	37	33	37	44	31
PO2 (mmHg) (-)	79	84	57	65	67	60	65	83	76	73	86	75	99
Pi (mmHg) (-)	131	139	129	128	141	131	128	129	141	137	144	145	146
PaO2 (mmHg) (-)	4.67	4.65	5.16	4.56	4.74	4.8	4.61	4	3.71	3.27	3.22	3.57	3.64
PO2 (mmHg) (-)	1.33	1	1.67	1.69	1.4	1.49	1.54	1.95	1.3	1.69	1.2	1.3	1.8
PO2 (mmHg) (-)	17.1	19	18	17.9	16	17	21	22	23	24	22	22	21
PaO2 (mmHg) (-)	113	84	114	244	191	172	198	298	304	339	344	250	353
PO2 (mmHg) (-)	70	100	50	27	28	35	33	28	25	25	25	30	28
PO2 (mmHg) (-)	35	36.5	34	32	33	33	35	34.4	37	35	36	35	36

Figura 3. Análisis de Gases arteriales

FECHA	HEMOGRAMA											
	8/10/2021	8/10/2021	8/10/2021	8/10/2021	8/10/2021	8/10/2021	11/10/2021	11/10/2021	11/10/2021	11/10/2021	11/10/2021	11/10/2021
LEUCOCITOS (x mm3)	3070	3170	6960	8660	7720	11780	11650		12670	18000		13880
NEUTROFILOS (%)	7	7	71	71	57	57	47	6	54	5		7
NEUTROFILOS (N)	90	90	90	89	91	92	93		91	91		85
MONOCITOS (%)	2	2	3	3	10	10	7		11	11		11
MONOCITOS (N)	6.82	6.80	3.4	1.99	2.88	3.02	1.54		1.11	3.23		3.15
HEMOGLOBINA (g/dl)	13	11.9	9.1	6.2	8.6	11.6	10.7		9	9.3	8.5	10.4
HEMATOCRITO (%)	45	37	28.7	19	29	34	31		27	28	26	31
PLAQUETAS (x mm3)	40000	52000	10000	44000	160000	56000	55000		179000	326000		385000

Figura 4. Hemograma, proteína C reactiva y ferritina

referida vía aérea al Instituto Nacional del Niño, de la ciu-

PERFIL HEPÁTICO				
FECHA	4/10/2021	6/10/2021	10/10/2021	17/10/2021
BILIRRUBINA TOTAL (mg/dl)	1.6	0.4	1.95	1.84
BILIRRUBINA DIRECTA (mg/dl)	0.6	0.2	1.38	0.85
BILIRRUBINA INDIRECTA (mg/dl)	1	0.2	0.57	0.99
PROTEÍNAS TOTALES (g/dl)	2.46	4	3.17	4.76
ALBÚMINA (g/dl)	1.25	1.73	1.99	4
GLOBULINA (g/dl)	1.21			
FOSFATASA ALCALINA (U/L)	282			472
LACTATO DESHIDROGENASA (U/L)	1616	785	1048	1316
GPT (U/L)	31	18	27	24
GOT (U/L)	23	33	24	14

Figura 5. Perfil hepático

PERFIL DE COAGULACIÓN										
FECHA	4/10/2021	5/10/2021	7/10/2021	8/10/2021	9/10/2021	10/10/2021	11/10/2021	15/10/2021	17/10/2021	17/10/2021
TIEMPO COAGULACIÓN (SEG)	8									
TIEMPO SANGRIA (SEG)	4									
TIEMPO DE PROTROMBINA (SEG)	17	21	16	14		14	13	13		
INR	1.43	1.62	1.23	1.17		1	0.94	1		
TIEMPO PARCIAL DE TROMBOPLASTINA (SEG)		36	35	38		32	37	44		
FIBRINOGENO (mg/dl)		332	407	443		422	501	522		
DÍMERO D (ug/ml)			5.45		5.17		6	6.74		

Figura 6. Perfil de coagulación, dímero D

PERFIL RENAL							
FECHA	4/10/2021	5/10/2021	6/10/2021	7/10/2021	9/10/2021	13/10/2021	17/10/2021
ÚREA (mg/dl)		73	68	70	87	63	83
CREATININA (mg/dl)		1.4	2.07	2.32	2.46	1.76	1.26
TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL - HEMODIÁLISIS INTERMITENTE (9 SESIONES) BHE ACUMULADO: - 6487							

Figura 7. Perfil renal

EXAMEN DE ORINA			
FECHA	4/10/2021	5/10/2021	17/10/2021
EXAMEN DE ORINA		ASPECTO: TURBIO/ COLOR: AMBAR/ DENSIDAD: 1.025/ LEUCOCITOS: 3-5 X CC/ HEMATÍES: 20-25 X CC/ SANGRE: ++	ASPECTO: TURBIO/ PH: 5/ COLOR: AMARILLENTO/ DENSIDAD: 1.020/ LEUCOCITOS: 45-50 X CC/ HEMATÍES: 16-18 X CC/ SANGRE: +/- PUS: ++ LEVADURAS: +
EXAMEN DE ORINA			

Figura 8. Examen de orina

CULTIVOS							
FECHA	5/10/2021	7/10/2021	9/10/2021	10/10/2021	11/10/2021	12/10/2021	17/10/2021
HEMOCULTIVO (B - III)	MUESTRA			NEGATIVO			
COPROCULTIVO	MUESTRA				NEGATIVO		
CULTIVO DE LÍQUIDO PERITONEAL		MUESTRA	NEGATIVO (GASA: 1.33)				
CULTIVO DE LÍQUIDO PLEURAL		MUESTRA	NEGATIVO				
CULTIVO DE AMPOLLA DE MUSCLO		MUESTRA	NEGATIVO				
CULTIVO DE SECRECIÓN BRONQUIAL				MUESTRA		POSITIVO*	
BK LÍQUIDO PERITONEAL		NEGATIVO					
UROCULTIVO							MUESTRA

Figura 9. Cultivos

dad de Lima para manejo de subespecialidad, por fascitis necrotizante. Paciente fallece en la ciudad de Lima.

Ecografía torácica bilateral: Derrame pleural bilateral (+/- 500 ml en cada hemitórax). Ecografía abdominal: Líquido libre en cavidad abdominal (+/- 3000 ml). Ecocardiografía doppler color: Situs solitus en levocardia, válvulas normales, no defectos cardíacos, no coartación, función sistólica biventricular con servada, presión pulmonar nor-

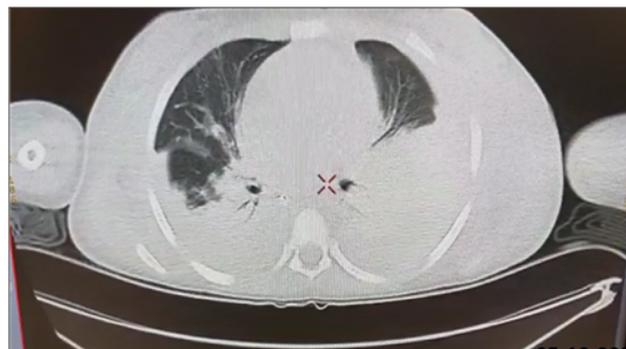


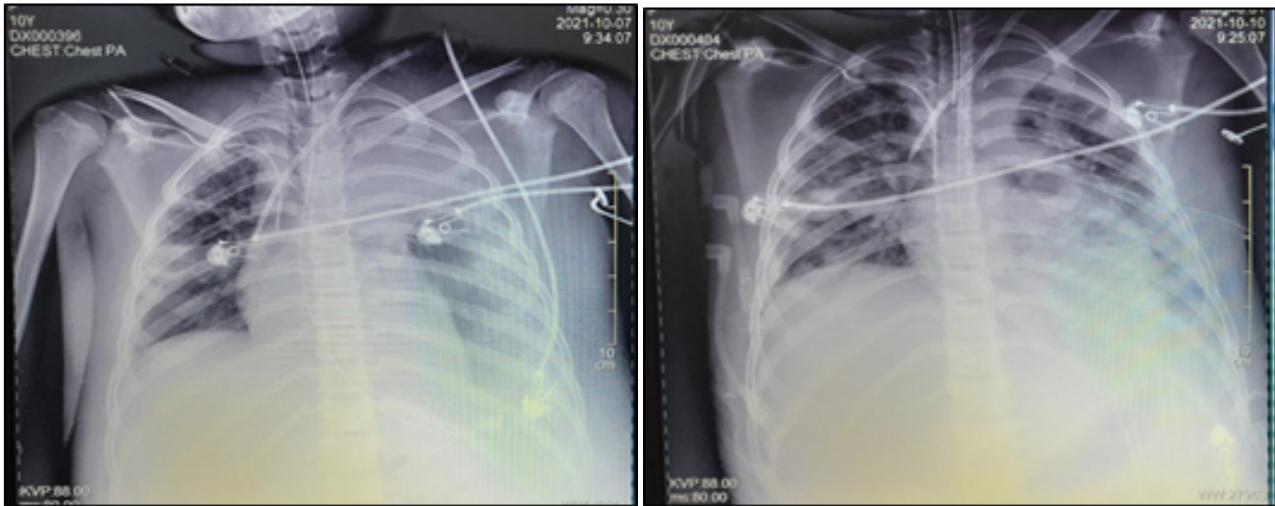
Figura 10. Tomografía pulmonar sin contraste (05 de octubre del 2021). Se evidencia broncograma aéreo (flecha), por COVID 19

mal, no derrame pericárdico, FEVI 70 %. Tomografía pulmonar sin contraste ver Figura 10.

Tratamiento: Paciente estuvo en sedoanalgesia con midazolam, y fentanilo; recibió antibioticoterapia con meropenem, vancomicina, clindamicina, colistina; vasopresor: norepinefrina, adrenalina; antimicótico: fluconazol; anticoagulante con enoxaparina; politransfundida; corticoide: prednisona. Además de recibir terapia de reemplazo renal intermitente – hemodiálisis. Los diagnósticos a los que se llegaron fueron: Falla orgánica múltiple, Insuficiencia renal aguda en terapia de reemplazo renal – hemodiálisis: Microangiopatía trombotica por COVID 19 / Síndrome urémico hemolítico; Lívido reticular fulminante por coagulación intravascular diseminada por COVID 19/ vasculitis necrotizante/ necrosis epidérmica severa/ fascitis necrotizante; Insuficiencia respiratoria aguda en ventilación mecánica invasiva: Neumonía por COVID 19/ neumonía por Acinetobacter baumannii complex.

Discusión

El SARS-CoV-2 es un virus de ARN monocatenario, de sentido positivo y envuelto de unos 30 kb, capaz de sintetizar solo 34 proteínas pero que produce una amplia variedad de signos y síntomas [6]. Los coronavirus, y especialmente el SARS-CoV-2, penetran en las células epiteliales a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). La serina proteasa transmembrana proteína S del SARS-CoV-2. Después de la entrada, el SARS-CoV-2 puede cerrar la vía antiviral eficaz del IFN tipo 1. El virus utiliza la maquinaria intracelular para multiplicarse y diseminarse en las vías respiratorias [7]. El virus se diseminó principalmente desde el pulmón, pero podría diseminarse a todos los tejidos que expresan ACE2 (principalmente intestino delgado y colon, cerebro, corazón, riñón y piel); durante las autopsias, el virus se encontró en muchos órganos [8]. Los pacientes con enfermedades críticas ventilados mecánicamente mostraron ARNemia durante 17 días en promedio [9]. La ausencia de una respuesta Th1 normal conduce a la piroptosis de la célula epitelial (con reacciones proinflamatorias masivas, reclutamiento de monocitos sanguíneos hacia los pulmones y atracción y activación de neutrófilos (especies reactivas de oxígeno, producción de proteasas y muerte celular por trampas extracelulares de neutrófilos (NETosis)), lo que lle-



(a) Radiografía de tórax frontal de paciente COVID 19 (A)

(b) Radiografía de tórax frontal de paciente COVID 19 (B)

Figura 11. (A): Radiografía donde se evidencia el catéter venoso de alto flujo y bajo flujo. Se evidencia radiopacidad, en hemitórax izquierdo (hemotórax). (B): Radiografía donde se evidencia el tubo de drenaje torácico izquierdo

va a una "tormenta de citocinas"[10]. La falta de citocinas a nivel transcripcional en la sangre, en contraste con un alto nivel de proteínas, sugiere una compartimentación de la respuesta que comienza en el pulmón y se extiende a otros tejidos [7]. La respuesta Th2 anormal es incapaz de eliminar el patógeno y conduce a una activación anormal de las células T CD8+ con disminución masiva, diferenciación parcial y agotamiento. La respuesta CD4+ es anárquica con proliferación de plasmablastos. Se supone que el alto nivel de producción de anticuerpos contra el SARS-CoV-2 simultáneamente a la persistencia del virus mejora la reacción inflamatoria y anula la respuesta de cicatrización de heridas (producción de MCP-1 e interleucina (IL)-8 y reclutamiento proinflamatorio de monocitos/macrófagos) [11]. El endotelio se activa, a través del receptor ACE2 con expresión del factor tisular, activación plaquetaria y aumento de los niveles del factor von Willebrand (VWF) y factor VIII (FVIII), todos los cuales contribuyen a la generación de trombina y la formación del coágulo de fibrina. La trombina, a su vez, causa inflamación a través de su efecto sobre las plaquetas que promueven la formación de NET en los neutrófilos. También activa el endotelio a través del receptor de receptores activados por proteasa (PAR), lo que conduce a la liberación de C5a y la activación de monocitos. La vasculitis se asocia con estados procoagulantes y antifibrinolíticos prolongados que explican el alto riesgo de trombosis arterial y venosa 12. La presentación de COVID-19 se caracteriza por diferentes fenotipos clínicos, con diferente gravedad de la enfermedad y resultados, con biomarcadores específicos. • El fenotipo 1 se caracteriza por pacientes sintomáticos leves sin hipoxemia ni anomalías radiológicas. • El fenotipo 2 se presenta como pacientes hiperinflamados e hipovolémicos, que presentan hipoxemia leve y/o pequeñas opacidades en la radiografía de tórax. Expuestos a un riesgo de deterioro rápido, se necesita una monitorización estrecha de la SpO2. Se manifiesta como "patrón de bronconeumonía". Estos pacientes tienen una mediana de IL-6 por debajo de 95 pg/mL. • El fenotipo 3

se caracteriza por mayor hipoxemia ($PaO_2/FiO_2 < 200$), frecuencias respiratorias > 25 por minuto, valores de IL-6 > 94 pg/mL, siendo una posible progresión del tipo 2. Se presenta un "patrón de neumonía organizada" de Jin y un "fenotipo 1" de Robba. • El fenotipo 4 y 5 se caracterizan por hipoxemia grave que requiere intubación. El fenotipo se caracteriza por vasoconstricción hipóxica, lesiones microembólicas, distensibilidad pulmonar normal, edema de los lóbulos inferiores con opacidades en vidrio esmerilado. La tomografía computarizada (TC) es consistente con un "patrón de neumonía organizada progresiva" de Jin, "tipo L" de Marini y Gattinoni y "fenotipo 1-2" de Robba. El fenotipo 5 representa una etapa avanzada de SDRA, típicamente en pacientes con intubación tardía; se ajusta totalmente a los criterios de SDRA grave. Los pacientes pueden beneficiarse de niveles de presión positiva al final de la espiración (PEEP) > 12 cm H2O, posición prona y volúmenes corrientes bajos. La TC documenta el "patrón de daño alveolar difuso" de Jin, el "tipo H" de Marini y el "fenotipo 2-3" de Robba. Como se puede observar en el caso clínico, la paciente presentó un Síndrome de Distrés Respiratorio grave con PaFiO2 menor a 100 mmHg (84 mmHg el día 06 de octubre del 2024, en ventilación mecánica invasiva, con PEEP 8cmH2O) y una tomografía computarizada donde se evidencia broncograma aéreo, patrón neumónico, enmarcado así en el fenotipo 5, y fenotipo H (Marini y Gattinoni) [6]. Como el receptor ECA-II al que se une el SARS-COV-2 se encuentra ampliamente distribuido en todo el cuerpo, incluidas las células epiteliales alveolares pulmonares, los enterocitos del intestino delgado, las células endoteliales arteriales y venosas y las células del músculo liso arterial, no debería sorprender que la COVID-19 sea una enfermedad que afecta más que solo a los pulmones [6]. Después de los pulmones, el corazón es el órgano más frecuentemente afectado. Una variedad de patologías puede perjudicar la función cardíaca, tanto primaria (es decir, miocarditis) como secundaria (infarto de miocardio, arritmia, supresión inducida por citocinas, etc.). La evaluación de la causa de

la afectación cardíaca se complica por la frecuente enfermedad cardíaca comórbida en pacientes con enfermedad grave y la variedad de medicamentos cardiotoxicos que se han utilizado con frecuencia en combinación (por ejemplo, ritonavir, hidroxiquina, interferón alfa, metilprednisolona en dosis altas, etc.). Sin embargo, las tasas de miocarditis son bastante significativas y un motivo de preocupación con respecto a las consecuencias a largo plazo en los sobrevivientes de COVID-19. La otra característica distintiva de la COVID-19 es la enfermedad trombotica generalizada en el sistema venoso y arterial debido a la endotelitis, a pesar de la terapia profiláctica con heparina de bajo peso molecular. La enfermedad neurológica primaria distinta del accidente cerebrovascular es rara, y la mayoría de las enfermedades renales son secundarias a lesiones sistémicas en lugar de primarias[6]. El diagnóstico rápido y fiable de los casos de COVID-19 es un desafío por varias razones y se basa principalmente en ensayos moleculares. Los objetivos de la RT-PCR en tiempo real son realizar diagnósticos tempranos, rápidos y precisos y también orientar la atención y el manejo del paciente, así como las estrategias epidemiológicas. Las muestras más comunes utilizadas son muestras nasofaríngeas y orofaríngeas, mientras que el aspirado traqueal, las muestras bronquiales o las muestras broncoalveolares se recogen ocasionalmente de pacientes intubados. El diagnóstico molecular hoy en día se basa principalmente en técnicas de RT-PCR en tiempo real, que se consideran de referencia, ya que presentan una alta sensibilidad y especificidad y son compatibles con la automatización. En menor medida, se pueden utilizar otros ensayos de PCR, como PCR anidada, RT-LAMP, RT-iiPCR o el ensayo GenXPERT [6]. Como se observa en el caso clínico se le tomó hisopado nasal y faríngeo, a la paciente, y se le realizó la prueba RT-PCR en tiempo real, cuyo resultado es POSITIVO para COVID 19. La pandemia mundial manifestada como neumonía por COVID-19 ha planteado importantes desafíos a los médicos que trabajan en UCI. De hecho, los pacientes con neumonía por COVID-19 presentan manifestaciones clínicas heterogéneas; además, una proporción significativa de estas manifestaciones desarrollan insuficiencia respiratoria hipoxémica grave que requiere VM invasiva. Se han identificado diferentes factores para predecir qué pacientes requerirán VM, como IL-6 elevada en el suero, deterioro de la oxigenación (principalmente PaO₂/FiO₂ menor de 100), presencia de enfermedad cardíaca y edad avanzada [6]. Como se muestra en el caso clínico la paciente presentó un PaFiO₂ menor a 100 mmHg, hipoxemia grave, por lo que fue intubada y conectada a ventilación mecánica invasiva. La neumonía grave por COVID-19 es un SDRA “primario” típico, con neumocitos y lisis vascular, que se debe ventilar a presiones más bajas tanto al final de la inspiración como de la espiración con una oxigenación mínima. En conclusión, “menos es más” en la ventilación de pacientes críticos con neumonía grave por COVID-19 [6]. La infección por COVID-19 con enfermedad crítica se ha caracterizado por requerir VM, vasopresores para choque séptico o tener falla orgánica con necesidad de monitoreo cercano en la UCI. Los pacientes con enfermedad crítica por COVID-19 se han asociado con una mayor respuesta inflamatoria, dímero D

elevado y parámetros de coagulación anormales consistentes con la activación sistémica de la hemostasia. Muchos de estos pacientes presentan parámetros similares utilizados para definir la coagulación intravascular diseminada y la coagulopatía inducida por sepsis. Las cohortes que informan principalmente pacientes ingresados en la UCI han mostrado una alta prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa (TEV) de hasta 31.27 %. La presencia de microtrombosis en series de casos de autopsias también respalda la microangiopatía debido a lesión endotelial como parte de la fisiopatología. No está claro si la anticoagulación terapéutica beneficiaría a los pacientes con infección crítica por COVID-19 que tienen una evaluación negativa para TEV u otra indicación clara para dicha intervención. No hay evidencia de que la anticoagulación terapéutica en la trombosis microvascular o la activación sistémica de la hemostasia pueda mejorar la supervivencia. El dímero D elevado se ha asociado no solo con un mayor riesgo de TEV, sino también con un mayor riesgo de sangrado. Dada la falta de evidencia, diferentes sociedades están brindando recomendaciones basadas en opiniones de expertos que respaldan el uso de la anticoagulación profiláctica estándar en pacientes con infección por COVID-19. Los pacientes con una evaluación clínica negativa para TEV e infección crítica por COVID-19 deben recibir anticoagulación profiláctica estándar. Aquellos pacientes con descompensación repentina y presunta TEV deben ser considerados para anticoagulación terapéutica hasta que se realice una evaluación adicional para TEV para confirmar o descartar TEV. Actualmente hay múltiples ensayos clínicos en curso para determinar si los pacientes con enfermedad crítica por COVID-19 sin evidencia de TEV se beneficiarían de la anticoagulación terapéutica, la anticoagulación profiláctica estándar o la anticoagulación de dosis intermedia. La evidencia de frecuentes déficits de perfusión pulmonar y renal en adultos sin insuficiencia respiratoria aguda enfatiza la importancia de las intervenciones tempranas en sujetos infectados con SARS-CoV-2 [6]. Como se evidencia en el caso clínico el dímero D se encontró aumentado aún con la anticoagulación con heparina de bajo peso molecular. La patogenia de la insuficiencia respiratoria grave (IRF) causada por el SARS-CoV-2 está dominada por un cambio del equilibrio proinflamatorio-antiinflamatorio hacia respuestas proinflamatorias caracterizadas por valores elevados de la relación entre IL-6 e IL-10. La progresión de la infección del tracto respiratorio inferior a la IRF que requiere MV se produce ya sea por sobreproducción de IL-1 β y desarrollo del síndrome de activación de macrófagos o por sobre activación de la vía del receptor de IL-6 que conduce a un patrón único de desregulación de monocitos. En este patrón, la expresión del antígeno leucocitario humano DR en los monocitos disminuye, lo que se asocia con una presentación defectuosa del antígeno y la posterior linfopenia. Se observa en el hemograma de la paciente, linfopenia, que permanece en el tiempo de hospitalización en UCI. Se obtuvieron resultados prometedores con el uso de dexametasona en dosis bajas en el ensayo RECOVERY. Cuando se administró a 6 mg una vez al día, ya sea por vía oral o intravenosa durante 10 días, se encontró una disminución significativa de la mortalidad. La población de

pacientes recomendada es para pacientes con enfermedad grave que necesitan oxígeno (p. ej., saturación de oxígeno inferior al 94%) o bajo VM[6]. En la paciente del caso clínico en mención se usó corticoides (prednisona). Las microangiopatías trombóticas (MAT) son un grupo de trastornos caracterizados por la presencia de trombocitopenia, anemia hemolítica microangiopática (AMA) y trombosis capilares de órganos terminales. Si bien la literatura describe ampliamente el síndrome hemolítico urémico (SUH) como una complicación de algunas infecciones bacterianas, también hay informes de MAT asociadas a virus. Los mecanismos en las MAT asociadas con infecciones virales siguen sin estar claros: la lesión endotelial directa, los inhibidores adquiridos de la proteína ADAMTS13 (una desintegrina y metaloproteinasa con un motivo de trombospondina tipo 1, miembro 13) y la presencia de anticoagulantes lúpicos parecen ser algunos mecanismos probables. Se han descrito trombosis capilares en órganos como los pulmones, el corazón y los riñones en series y estudios de autopsias de pacientes con COVID-19. La presencia de trombos de plaquetas y fibrina en estos órganos y los signos de daño en los órganos diana respaldan la hipótesis de que la COVID-19 puede estar asociada con la MAT y justifican una evaluación exhaustiva de los posibles patomecanismos y las nuevas opciones terapéuticas en las enfermedades relacionadas con la COVID-19. Se sabe que las infecciones graves causan alteraciones hematológicas como coagulación intravascular diseminada (CID) o coagulopatía inducida por sepsis (SIC) debido a inflamación sistémica. Los datos iniciales de China describieron parámetros de coagulación alterados en pacientes con COVID-19, siendo el dímero D y el fibrinógeno elevados los más comunes. Un dímero D significativamente elevado (¿seis veces el límite superior de lo normal) se asoció con la gravedad de la enfermedad (requerimiento de ventilador mecánico, mortalidad). Hay informes de tromboembolia venosa (TEV) en pacientes con COVID-19 en muchos estudios prospectivos y retrospectivos. En particular, muchos pacientes desarrollaron TEV a pesar de recibir anticoagulación a dosis profilácticas, lo que implica un estado de hipercoagulabilidad grave. La detección de trombosis venosa profunda (TVP) en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos mostró una alta prevalencia del 79% [13]. Hasta que haya más datos disponibles sobre la MAT en la COVID-19, los mecanismos potenciales se extrapolan de otras MAT descritas en el contexto de infecciones anteriores: síndrome antifosfolípido catastrófico (CAPS), MAT secundaria a infecciones y MAT mediada por el complemento. Se han demostrado mecanismos patogénicos similares a todos estos en pacientes con COVID-19 gravemente enfermos. Se han notificado esporádicamente casos de síndrome similar a la púrpura trombocitopénica trombótica (PTT) debido a autoanticuerpos contra ADAMTS-13 en pacientes con COVID-19, pero parecen ser muy poco comunes en comparación con las otras formas de MAT. En consonancia con el CAPS, los estudios han demostrado que la presencia de anticuerpos antifosfolípidos (especialmente anticoagulantes lúpicos) se asocia con un tiempo de tromboplastina parcial activado (aPTT) prolongado en la COVID-19, especialmente en pacientes gravemente enfermos. Los anticuerpos se

asocian con eventos trombóticos graves. En otras infecciones, la aparición de anticuerpos antifosfolípidos aumenta el riesgo de CAPS. Será interesante estudiar las implicaciones clínicas de una aparición de novo de anticuerpos antifosfolípidos durante el curso de la enfermedad por COVID-19. La activación no controlada del complemento es la piedra angular de la patogenia de la TMA asociada a infecciones y la TMA mediada por el complemento. Se sabe que las mutaciones de los reguladores de la vía del complemento causan formas familiares y esporádicas de TMA mediada por el complemento. Estas mutaciones incluyen, entre otras, las del factor H del complemento (CFH), la proteína del cofactor de membrana (MCP) y el factor I del complemento (CFI). También se han descrito mutaciones de ganancia de función en los genes que codifican dos componentes de la convertasa C3 de la vía alternativa, C3 y el factor B del complemento. En el contexto de desencadenantes y afecciones asociadas con una mayor activación del complemento (infección, embarazo), es probable que estas deficiencias se desenmascaren y se manifiesten como TMA mediada por el complemento. Se ha demostrado que la vía alternativa del complemento es un factor que contribuye a la patogenia de las enfermedades relacionadas con la COVID-19 y puede predisponer a las TMA asociadas a la COVID-19. La trombosis microvascular en la piel y los pulmones asociada con la deposición del complejo de ataque a la membrana (MAC, C5b-9), C4d y la serina peptidasa de lectina de unión a manano 2 (MASP-2) en la microvasculatura en la autopsia (n = 5), respalda el daño endotelial mediado por el complemento como uno de los mecanismos potenciales en la patogenia de las enfermedades relacionadas con la COVID-19. La revisión de la literatura clásica y reciente sobre los virus de la influenza y los virus de la familia coronaviridae también sugiere una fuerte asociación entre la activación del complemento y la gravedad de la enfermedad, lo que aboga por la inhibición de la inhibición terminal del complemento como una posible opción terapéutica. La endotelitis altera la integridad del endotelio vascular, lo que conduce a la liberación de sustancias como VEGF, PDGF, entre otras. La liberación de estas sustancias a su vez provoca la activación de la cascada de coagulación en el sitio, lo que se suma a los posibles mecanismos de trombosis anteriores [13]. La marcada elevación de LDH y dímero D y la presencia de trombos en la microcirculación a pesar de estar bajo anticoagulación sugieren una necesidad insatisfecha de una mayor exploración de las causas de la enfermedad sistémica en pacientes infectados por SARS-CoV-2, y de pensar en la MAT como una causa posible y potencialmente tratable. Un estudio observacional prospectivo demostró un lactato deshidrogenasa (LDH) significativamente elevada en pacientes con COVID-19 con lesión renal aguda (LRA) en comparación con aquellos con función renal normal ($p < 0.0001$). Si bien la mayoría de los pacientes en este estudio tenían características sugestivas de necrosis tubular aguda (NTA) secundaria a isquemia o rhabdomiólisis, la etiología de la LRA fue incierta en aproximadamente el 13% de los pacientes. Curiosamente, tuvieron un aumento rápido de la creatinina sérica sin ningún signo de inestabilidad hemodinámica; también tuvieron análisis de orina sugestivos de

lesión tubular aguda (LTA) en 11 pacientes y proteinuria manifiesta indicativa de lesión glomerular en 3 pacientes. No quedó claro si esto se debió a la infección de las células epiteliales glomerulares/tubulares renales por SARS-CoV-2 o por algún otro mecanismo. Uno de los posibles mecanismos es la trombosis microvascular debido a la TMA, evidente por el dímero D y la LDH elevados; sin embargo, el estudio no analizó las biopsias de estos pacientes, lo que hace que esta conclusión sea especulativa. Un estudio de autopsia de China analizó la histopatología renal en 26 pacientes con enfermedades relacionadas con COVID-19 que sucumbieron a la enfermedad. Los hallazgos más comunes en esta serie en la microscopía óptica fueron necrosis tubular proximal y agregados de eritrocitos que obstruían el lumen de los capilares. Aunque este estudio no registró TMA en ninguno de sus sujetos, hubo informes de trombos de fibrina en los glomérulos de al menos tres pacientes. Los tres pacientes tenían anemia, un dímero D elevado (al menos ¿cuatro veces el límite superior estándar) y trombocitopenia. Cabe destacar que en 20/26 pacientes en los que se informaron los recuentos de dímero D y plaquetas, 14/20 (70%) pacientes tenían trombocitopenia y 20/20 (100%) de los pacientes tenían dímeros D elevados. Como se puede observar en los resultados de la paciente, el dímero D fue 10 a 12 veces mayor que el valor normal; las plaquetas descendieron hasta 15 veces su valor mínimo normal (15000 plaquetas/mm³); y la LDH se elevó hasta 5 veces su valor normal superior. La trombosis microvascular en los pulmones es un síndrome predominante de MAT en pacientes con COVID-19. Una serie de autopsias en pacientes que murieron por enfermedad relacionada con COVID-19 demostró la presencia de microtrombos en la circulación pulmonar. Estos hallazgos de MAT, evidentes por la trombosis capilar generalizada, se corroboraron en otra serie de autopsias en un grupo étnico diferente (pacientes afroamericanos). Las microtrombosis pulmonares parecen ser relativamente específicas de COVID-19 y generalizadas: fue nueve veces más frecuente en pacientes con COVID-19 en comparación con los pacientes con H1N1 ($P < 0.001$). Un estudio de autopsia de Italia mostró que los trombos de plaquetas y fibrina estaban presentes en los capilares pulmonares en casi todos los pacientes (87% de los 38 casos). Dicho esto, no está claro a partir de los informes publicados si todos los pacientes con microtrombosis de órganos tenían MAT clínicamente manifiesta. Solo una de las siete autopsias que demostraron trombos ricos en plaquetas y fibrina en la microvasculatura de los órganos mencionó características típicas sugestivas de MAT (RBC fragmentados, mesangiólisis). Sin embargo, este análisis estuvo limitado por la falta de parámetros de laboratorio clave como el recuento de plaquetas, pruebas de función renal y niveles de ADAMTS13. De manera similar, en otro estudio solo ocho de 21 demostraron hallazgos sugestivos de MAT (tres pacientes: MAT sistémica, cinco pacientes: MAT pulmonar). Una comparación cotejada de pacientes que tenían características similares a la MAT con aquellos que solo tenían microtrombosis puede arrojar más luz sobre cómo distinguirlos clínicamente [13]. El patrón que parece estar emergiendo de los informes hasta ahora parece apuntar a un trastorno mediado por el complemen-

to como la forma predominante de MAT asociada con la infección por COVID-19. En una serie de casos de diez pacientes con COVID-19 que se sometieron a una biopsia renal, dos pacientes tenían características microscópicas ópticas y electrónicas sugestivas de una MAT. Uno de ellos ya había sido descrito en la literatura, el otro paciente fue tratado con gemcitabina y radiación para el cáncer de células escamosas cervicales. Existe una asociación establecida entre la gemcitabina y la MAT; sin embargo, dada la aparición de MAT después de la infección por SARS-CoV-2, la COVID-19 podría haber actuado como un segundo golpe que desenmascarara el defecto subyacente del complemento. Un solo informe de caso de MAT renal comprobada por biopsia describió a un paciente con una función renal que se deterioraba rápidamente y tenía trombocitopenia y MAHA. Este paciente también tenía un antígeno del complemento del factor H plasmático bajo, un C5b9 elevado y componentes C5b-9 del complemento, lo que sugiere la activación de la vía alternativa del sistema del complemento [13]. La TMA en COVID-19 también podría ocurrir por toxicidad viral directa al endotelio vascular. Una serie de casos de tres pacientes con infección por SARS-CoV-2 demostró infección del endotelio capilar por el virus y cambios histopatológicos sugestivos de endotelitis en órganos como los intestinos, los pulmones y los riñones. Sorprendentemente, sus hallazgos también sugirieron un papel directo del virus SARS-CoV-2 en causar vasculopatía en la microcirculación. Una serie de casos que estudió los hallazgos de neuroimagen de los pacientes con enfermedades graves relacionadas con COVID-19 encontró cambios consistentes con una TMA en la corteza cerebral en TC/MRI. Por supuesto, el mecanismo de la TMA en esta serie no pudo determinarse en base a los datos informados [13]. Por lo general, la constelación de anemia, trombocitopenia y esquistocitos en el frotis de sangre periférica es suficiente para establecer el diagnóstico de MAT. En general, las MAT son un síndrome de trombosis capilar y arteriolar que puede atribuirse a una variedad de causas. Existen al menos nueve categorías de MAT descritas en la literatura; sin embargo, las más comunes, fuera de la CID, son típicamente una de estas tres: PTT, MAT mediada por toxina Shiga o MAT mediada por complemento. El diagnóstico definitivo de cualquiera de las anteriores requiere pruebas que pueden no estar siempre disponibles. Estas incluyen, ensayo de actividad e inhibidor de ADAMTS13 para PTT, secuenciación de ADN de próxima generación y deposición ex vivo de C5b-9 por el suero del paciente en células endoteliales cultivadas para MAT mediada por complemento [13]. La paciente presentó anemia, trombocitopenia. Además, presentó insuficiencia renal aguda, que requirió terapia de reemplazo renal intermitente – hemodiálisis. El primer reporte en la literatura en el cual se manifiesta algún hallazgo cutáneo en pacientes con COVID-19 fue la cohorte analizada por Guan et al., publicado en febrero del 2020. En esta cohorte de 1,099 pacientes con infección por SARS-CoV-2, 2 pacientes presentaron lesiones en la piel; los autores no especificaron qué tipo de exantema ni las características clínicas ni temporales de estas lesiones, por lo que este hallazgo pasó parcialmente desapercibido. Luego, desde Tailandia, se reportó un paciente con curso clínico

inicial de «rash morbiliforme y múltiples petequias», sumado a trombocitopenia, con diagnóstico inicial de infección por virus del dengue y manejo ambulatorio; no obstante, el paciente consultó nuevamente por síntomas respiratorios, con el diagnóstico confirmado de SARS-CoV-2 por RT-PCR (reacción en cadena de la polimerasa transcriptasa reversa). La primera gran descripción de pacientes con manifestaciones cutáneas se reportó en Italia¹⁹; 88 casos de pacientes con COVID-19, de los cuales 18 tuvieron cualquier tipo de clínica en la piel (20.4%), 8 de ellos durante su hospitalización y 10 luego del egreso; 14 pacientes manifestaron un «exantema eritematoso»; 3 pacientes, lesiones clínicas de urticaria generalizada; y un paciente, hallazgos de erupción variceliforme. La gran mayoría de pacientes presentaron las lesiones en el tronco, una importante proporción de ellas asintomáticas, y curso benigno autorresolutivo, sin relación con la severidad del cuadro. Con el pasar de los días, se describieron nuevos casos de pacientes con infección confirmada y con una amplia gama de manifestaciones: placas eritemo-amarillentas pruriginosas en talones; eritema morbiliforme que respeta zonas acrales; exantema morbiliforme maculopapular generalizado de progresión céfalo-caudal; lesiones urticariformes; exantemas que por su distribución recuerdan reacciones medicamentosas flexurales e intertriginosas; e incluso pacientes con lesiones de livedo reticularis en extremidades inferiores. El grupo de Magro et al. evaluó a pacientes con COVID-19 y manifestaciones cutáneas relacionadas con un estado procoagulante o microangiopático. A 3 pacientes que desarrollaron púrpura retiforme o livedo racemoso en el transcurso de su enfermedad respiratoria se les relacionó con niveles elevados de dímero D, por lo tanto, se les realizó biopsias de piel encontrando vasculopatía trombogénica paucinflamatoria con depósitos de complemento C5b-9 y C4d. Así parte la hipótesis de una relación alterna y dependiente de lectina y fenómenos trombóticos en pacientes con infección por SARS-CoV-2, con la subsecuente explicación del porqué existen fenómenos procoagulantes en otros órganos. La British Journal of Dermatology entregó a la comunidad científica los resultados del estudio de 375 pacientes españoles con infección confirmada por SARS-CoV-2, o con sospecha de contagio con síntomas compatibles, y con manifestaciones cutáneas adicionales sin explicación clara sobre su causalidad. Los pacientes fueron evaluados en un lapso de 2 semanas y se consideraron las características clínicas encontradas, la temporalidad con respecto a los síntomas, las particularidades demográficas de los pacientes y su relación con el curso y pronóstico de la infección. A partir de estas evaluaciones, el grupo liderado por Galván Casas propone una clasificación de las manifestaciones cutáneas de COVID-19 organizada en 5 patrones clínicos: 1) «pseudochilblain» en un 19% de los pacientes; 2) «vesicular» en un 9%; 3) «urticariforme» en un 19%; 4) «maculopapular» en un 47%, y 5) «vasculonecrótico» en un 6% del total de los pacientes. Se encontró que este último patrón, que engloba las lesiones livedoides y necróticas, aparece en pacientes ancianos (edad media de 63 años) con un curso severo de la infección (mortalidad del 10%), mientras que las lesiones eritematoedematosas con vesículas o

pústulas en zonas acrales, «pseudochilblain», aparecen en su gran mayoría luego del inicio de los síntomas respiratorios, en un 59% de los casos, en pacientes jóvenes (edad media de 21,8 años), con un curso benigno de la infección por SARS-CoV-2, con una tasa de mortalidad del 0%, tasa igual a las reportadas en las variantes «vesicular» y «urticariforme», mientras que la tasa de sobrevida de los pacientes con lesiones «maculopapulares» fue del 98%. Los datos del estudio son concordantes con los publicados por otros autores, en especial con respecto al curso benigno de las lesiones «pseudochilblain» [14]. La paciente en muslos, se muestran lesiones retículo rojo-violáceo, zonas de livedo reticularis. Además, se observan ampollas, zonas de necrosis en muslos y región perineal (Figura 01). El término livedo reticularis es utilizado para nombrar un síndrome que se caracteriza por la presencia de un retículo de coloración rojo-violácea en la piel, que afecta preferentemente a las extremidades, pero que puede ser generalizado. Esta coloración reticulada es secundaria a una alteración orgánica o funcional de las arterias y/o arteriolas. Las causas que pueden ocasionar livedo reticularis son múltiples, ya que múltiples son las causas que pueden afectar a las arteriolas. El origen es la disminución o el cese del flujo sanguíneo en determinados puntos del trayecto vascular, ya sea por espasmo, por inflamación de la pared de la arteriola o por obstrucción intravascular. La obstrucción intravascular, a su vez, puede estar causada por trombosis, por fenómenos embólicos (por ejemplo, en COVID 19) o por alteraciones de la pared vascular. Para comprender estos fenómenos es preciso conocer la anatomía y la fisiología de la vascularización cutánea. Como ocurre en cualquier otro órgano, la irrigación sanguínea llega a la piel a través de arterias, que se transforman en arteriolas a nivel del tejido celular subcutáneo, en su punto de unión con la dermis, formando el plexo vascular profundo de la piel, que transcurre paralelo a la epidermis. Este plexo está constituido por la arteria nutricia y arteriolas de 100 micras de diámetro con una pared formada, de fuera a dentro, por dos capas musculares, una capa elástica y el endotelio vascular. A partir de este plexo parten arteriolas comunicantes, más pequeñas, en dirección perpendicular a la epidermis, hasta llegar a la dermis superficial, donde forman el plexo vascular superficial, también paralelo a la epidermis, con arteriolas de muy pequeño tamaño (10 micras), cuya pared está formada por una sola capa muscular con ausencia de la capa elástica interna. De aquí parten los capilares que irrigan las papilas, iniciando el camino de retorno a través de vénulas poscapilares y posteriormente vénulas de mayor tamaño, que siguen paralelamente un trayecto inverso a los vasos aferentes. Todo este conjunto forma un entramado tridimensional que se comporta como una unidad. Sin embargo, las repercusiones clínicas de la lesión vascular son distintas según las características de los vasos afectados y de su localización en el espesor de la piel. La disminución del flujo arteriolar causa livedo reticularis, pero el cese completo de este flujo por obstrucción de la luz arteriolar puede ocasionar infartos hemorrágicos. Los territorios infartados se manifiestan inicialmente como lesiones purpúricas en retículo (púrpura retiforme), que pueden tornarse claramente equimóticas y evolucionar a la formación de necrosis más

o menos extensas y ulceraciones secundarias. Por estos motivos, las necrosis o ulceraciones cutáneas de origen arterial o arteriolar suelen tener contornos reticulares y de aspecto estrellado. La presencia de una reacción inflamatoria intensa en la pared vascular y en la dermis perivascular se traduce clínicamente en forma de nódulos subcutáneos, dolorosos, muchas veces entremezclados en la trama reticular o siguiendo un trayecto vascular [15].

Conclusión

Para el diagnóstico clínico de microangiopatía trombótica por COVID 19, es suficiente considerar: anemia, trombocitopenia y esquistocitos en el frotis de sangre periférica.

La marcada elevación de LDH y dímero D y la presencia de trombos en la microcirculación a pesar de estar bajo anticoagulación, en pacientes con COVID 19, sugieren microangiopatía trombótica.

Lívido reticularis en miembros inferiores puede ser una manifestación clínica de COVID 19.

El diagnóstico molecular de COVID 19 se basa principalmente en técnicas de RT-PCR en tiempo real, ya que presentan una alta sensibilidad y especificidad y son compatibles con la automatización.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

- [1] Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020 May;8(5):475-81. Publisher: Elsevier. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600\(20\)30079-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanres/article/PIIS2213-2600(20)30079-5/fulltext).
- [2] 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. *The Lancet*. 2020 Feb;395(10223):497-506. Publisher: Elsevier. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30183-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30183-5/fulltext).
- [3] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID 19) outbreak in china: Summary of a report of 72314 cases from the chinese center for disease control and prevention. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2020 Apr;323(13):1239-42. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.2648>.
- [4] Verity R, Okell LC, Dorigatti I, Winskill P, Whittaker C, Imai N, et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Jun;20(6):669-77. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7158570/>.
- [5] Rawson TM, Moore LSP, Zhu N, Ranganathan N, Skolimowska K, Gilchrist M, et al. Bacterial and fungal co-infection in individuals with coronavirus: A rapid review to support COVID-19 antimicrobial prescribing. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020 May:ciaa530. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7197596/>.
- [6] Rello J, Belliato M, Dimopoulos MA, Giamarellos-Bourboulis EJ, Jaksic V, Martin-Loeches I, et al. Update in COVID-19 in the intensive care unit from the 2020 HELLENIC Athens International symposium. *Anaesthesia, Critical Care & Pain Medicine*. 2020 Dec;39(6):723-30. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7580531/>.
- [7] Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, Corneau A, Boussier J, Smith N, et al. Impaired type I interferon activity and inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science (New York, Ny)*. 2020 Aug;369(6504):718-24. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7402632/>.
- [8] Hanley B, Naresh KN, Roufousse C, Nicholson AG, Weir J, Cooke GS, et al. Histopathological findings and viral tropism in UK patients with severe fatal COVID-19: a post-mortem study. *The Lancet Microbe*. 2020 Oct;1(6):e245-53.
- [9] Buetti N, Patrier J, Le Hingrat Q, Loiodice A, Bouadma L, Visseaux B, et al. Risk factors for SARS-CoV-2 detection in blood of critically ill patients. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2020 Sep:ciaa1315. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7499490/>.
- [10] Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(6):355-62. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7201395/>.
- [11] Chen Z, John Wherry E. T cell responses in patients with COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2020;20(9):529-36. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7389156/>.
- [12] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet (London, England)*. 2020;395(10234):1417-8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7172722/>.

- [13] Tiwari NR, Phatak S, Sharma VR, Agarwal SK. COVID-19 and thrombotic microangiopathies. *Thrombosis Research*. 2021 Jun;202:191-8.
- [14] González González F, Cortés Correa C, Peñaranda Contreras E. Cutaneous Manifestations in Patients With COVID-19: Clinical Characteristics and Possible Pathophysiologic Mechanisms. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2021 Apr;112(4):314-23. Publisher: Elsevier. Available from: <http://www.actasdermo.org/es-cutaneous-manifestations-in-patients-with-articulo-S1578219021000287>.
- [15] Herrero C, Guilabert A, Mascaró-Galy JM. Diagnosis and Treatment of Livedo Reticularis on the Legs. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2008 Oct;99(8):598-607. Publisher: Elsevier. Available from: <http://www.actasdermo.org/en-diagnosis-treatment-livedo-reticularis-on-articulo-S1578219008703275>.