

# Secuelas y consecuencias de la COVID-19.

MARÍA MOLINA-MOLINA

## RESUMEN

La pandemia SARS-CoV2 (COVID-19) ha representado la peor pesadilla para muchas familias que han perdido a un ser querido y para los pacientes que han sobrevivido pero presentan déficits importantes debido a la enfermedad. Pero además ha sido un tsunami sobre el sistema sanitario, especialmente en el ámbito de la medicina respiratoria e intensiva, volcando todos los recursos necesarios para reducir la mortalidad asociada. Con todo ello, las secuelas y consecuencias de la COVID-19 son múltiples y engloban diferentes aspectos físicos, emocionales, organizativos y económicos, que van a requerir un abordaje multidisciplinar, transversal y colaborativo, con mucha carga de motivación, voluntarismo y optimización de recursos ante la inminente crisis financiera. Tras la fase aguda las consecuencias de un tsunami tardan meses o años en poderse superar, y esto es algo que se debe afrontar a pesar de las dificultades. En el presente capítulo abordamos las secuelas respiratorias por COVID-19, especialmente tras el síndrome del distrés respiratorio del adulto (SDRA) y los eventos trombóticos pulmonares inducidos, y las consecuencias inmediatas en Neumología.

**Palabras Clave:** SARS-CoV2, COVID-19, secuelas respiratorias, eventos trombóticos.

### María Molina-Molina

Coordinadora de la Unidad Funcional de Intersticio Pulmonar del Hospital Universitario de Bellvitge, IDIBELL. Profesora Asociada de la Universidad de Barcelona.

[mariamolinamolina@hotmail.com](mailto:mariamolinamolina@hotmail.com)

## Introducción

La infección viral SARS-CoV2 (COVID-19) es una amenaza global que afecta ya a más de 10 millones de habitantes en todo el mundo y asocia una mortalidad variable dependiendo del país<sup>1</sup>. En España, alrededor del 20% de los 248.000 sujetos ya infectados han requerido asistencia hospitalaria, lo que supone unas 50.000 personas, y, de éstas, el 35% han necesitado soporte respiratorio, no invasivo o invasivo, al presentar insuficiencia respiratoria severa<sup>2</sup>. Las series iniciales de casos reportados, especialmente en China, identificaron las características del síndrome de tormenta de citoquinas (CSS), incluyendo hiperferritinemia, linfopenia, alteración del tiempo de protrombina, aumento del lactato deshidrogenasa (LDH), interleucina (IL)-6, factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y proteína C reactiva (CRP), y la inducción, en la mayoría de ocasiones del síndrome de distrés respiratorio en adulto (SDRA), eventos protrombóticos y fallo orgánico<sup>3-10</sup>. La mayoría de los pacientes hospitalizados en unidades de críticos o semi-críticos presentan SDRA o eventos tromboticos pulmonares, siendo el principal factor de riesgo asociado a la mortalidad por SARS-CoV2<sup>2,3</sup>. Un dato relevante es que, a pesar de la mayor prevalencia en la afectación por COVID-19 al compararlo con anteriores epidemias por coronavirus (Síndrome Respiratorio Agudo Severo-SARS, y síndrome respiratorio del Medio Oriente-MERS), la mortalidad en países desarrollados ha sido menor y, por lo tanto, aunque el porcentaje de secuelas pulmonares post-COVID-19 sea bajo, el número total de sujetos que requerirán seguimiento y potencialmente tratamiento de estas secuelas puede ser mayor. La Tabla I incluye las potenciales secuelas de la COVID-19, pero a continuación sólo abordaremos las dos consecuencias respiratorias más prevalentes; alteraciones parenquimatosas y vasculares pulmonares.

## Secuelas pulmonares parenquimatosas tras el daño inducido por SARS-CoV2

El síndrome respiratorio agudo severo (SARS) fue una epidemia viral respiratoria causada por el coronavirus SARS-CoV-1, la primera cepa identificada de la especie de coronavirus<sup>11-16</sup>. El SARS tuvo una duración de la enfermedad de 1-2 semanas, y la mayoría de pacientes se recuperaron, pero hasta un tercio de los pacientes SARS desarrollaron severas complicaciones pulmonares, con lesión pulmonar aguda y síndrome de distrés

respiratorio aguda (SDRA)<sup>15,16</sup>. La fase aguda del SARS está dominada histológicamente por daño pulmonar agudo (DAD) con edema, pérdida bronquiolar de células epiteliales ciliadas y depósito de membranas alveolares ricas en hialina, lo que dificulta el intercambio de oxígeno<sup>15,16</sup>. Esta fase es seguida por una fase progresiva (semanas 2-5) con deposición de fibrina e infiltración de células inflamatorias y fibroblastos. En la última fase (semanas 6-8) la fibrosis pulmonar se consolida con el depósito de colágeno y la proliferación celular de los espacios intersticiales<sup>17-19</sup>. La fibrosis se correlacionó con la gravedad y la duración de la enfermedad<sup>17-19</sup>. En particular, los pacientes con SARS de mayor edad tenían más riesgo de fibrosis pulmonar<sup>17</sup>. Solo un estudio identificó signos radiológicos para predecir el desarrollo de fibrosis<sup>20</sup>. Además, las características radiológicas de la fibrosis a los 3 y 6 meses se identificaron en un tercio de los casos<sup>12,15</sup>. El síndrome de coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) tuvo presentaciones clínicas similares, aunque las anomalías radiológicas fueron más comunes (90-100%) que en el SARS<sup>14,21</sup>. Para ambas enfermedades, factores de riesgo como la edad y el género masculino se asociaron con más complicaciones y peor pronóstico de la enfermedad<sup>11-14</sup>. La enfermedad COVID-19 tiene también una presentación clínica similar; síntomas agudos (fiebre, tos y disnea), seguido de neumonía y afectación inflamatoria intersticial bilateral<sup>5-9</sup>. En aproximadamente un tercio se desarrolla SDRA, que puede conducir a la muerte del paciente o provocar complicaciones y lesiones pulmonares de lenta recuperación<sup>5-10</sup>. En esta recuperación, los pacientes más jóvenes suelen reparar las anomalías inducidas, pero en los adultos mayores existe un porcentaje de casos no despreciable que cicatrizan anormalmente en forma de bandas cicatriciales o fibrosis a las 2-3 semanas<sup>14,21</sup>.

Cuando se induce SDRA por la infección viral SARS-CoV2 (COVID-19) la mayoría de los pacientes mejoran clínica y radiológicamente después de 10-21 días de tratamiento. Sin embargo, con frecuencia la recuperación es lenta, a veces con requerimiento de oxígeno suplementario al volver a domicilio, y en los primeros estudios con tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) realizados tras la fase aguda se observan ya signos de afectación intersticial<sup>10</sup>, que engloban principalmente tres tipos de patrón radiológico y clínico; a) predominio en vidrio deslustrado y focos sugestivos de áreas organizativas, con mejoría progresiva bajo tratamiento corticoideo alargando a dosis bajas, b) cambios radiológicos fibrosantes como engrosamiento septal,

**Tabla I.**  
**Afectación clínica secular y consecuencias del coronavirus más frecuentes.**

Tejido o sistema	Síntomas seculares asociados a la COVID-19
Vía aérea respiratoria superior	Grado residual de anosmia y/o ageusia Tos
Vía aérea respiratoria inferior	Disnea de esfuerzo Tos Secreción mucosa Dificultad para inspiración profunda Dolor torácico
Muscular	Debilidad generalizada Dolores erráticos
Neurocognitivo	Falta de atención Pérdida de memoria Mala calidad del sueño Insomnio
Psicológico	Ansiedad Depresión
Digestivo	Atragantamiento Cambio en el ritmo deposicional Sensación de plenitud
Otros	Pérdida de peso

bronquiolectasias traccionales o pérdida de volumen segmentario o lobar, con escasa o nula mejoría bajo tratamiento corticoideo (muy infrecuente pero con marcada afectación clínica), c) combinación de las alteraciones descritas en a) y b). En el primer caso, similar a otros cuadros de lenta resolución de SDRA inducida, las secuelas pulmonares de tipo inflamatorio requieren un abordaje terapéutico anti-inflamatorio (corticoides orales) y de fisioterapia respiratoria que puede alargarse semanas o meses hasta su resolución y, en caso de dejar alguna secuela visible por TCAR éstas no suelen tener repercusión funcional ni representar limitación de la calidad de vida del paciente. En casos con predominio de signos fibrosantes, las opciones terapéuticas están menos abordadas y, de hecho, el efecto

de estas secuelas a medio-largo plazo aún requieren ser evaluadas. Esta fibrosis pulmonar inducida podría mantenerse estable por años, o por el contrario, progresar y asociar empeoramiento en la calidad de vida y un mayor riesgo de mortalidad a medio y largo plazo<sup>9</sup>.

La patogenia de la fibrosis pulmonar, especialmente la forma idiopática (FPI), ha sido estudiada durante años y el resultado de una mejor comprensión de las principales vías implicadas mejoró los enfoques terapéuticos antifibróticos y aumentó la esperanza de vida de estos pacientes<sup>22-32</sup>. Algunos mecanismos biológicos implicados en la cascada de liberación de citoquinas inducida por el SARS-CoV2 se encuentra también en la respuesta pro-fibrótica<sup>25,29-36</sup>; incremento del factor de necrosis tumoral (TFN-alfa), péptidos de angioten-

sina como angiotensina II (ANGII) por disminución de la acción de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), factor de crecimiento de transformación beta (TGF)-beta1 y el factor de crecimiento plaquetario (PDGF). Estas vías comunes podrían ser la razón de la alta prevalencia en los cambios fibróticos pulmonares observados en la tomografía computarizada de alta resolución (TCAR) al alta hospitalaria, tras recuperarse del SDRA asociado al SARS-CoV2<sup>10</sup>. Si bien la afectación celular de las células epiteliales y los fibroblastos está bien establecida, muchos aspectos de la lesión pulmonar aguda y la fibrosis pulmonar siguen siendo oscuros. La lesión de células epiteliales alveolares por infección viral ocurre en cualquier pulmón, pero la fibrosis se desarrolla solo en algunos pacientes y no en todos los tipos de infección vírica<sup>34-36</sup>. Curiosamente, la edad y la existencia de enfermedad pulmonar previa se consideran factores de mal pronóstico en la infección COVID-19. Cabe destacar que la senescencia es una característica del envejecimiento biológico y que la replicación viral es mayor en las células senescentes, así como la inadecuada reparación de las secuelas asociadas, lo que podría contribuir en estas diferencias<sup>37</sup>. Los mecanismos patogénicos de la fibrosis pulmonar asociada a la COVID-19 son aún desconocidos y hasta el momento no se ha probado ningún tratamiento específico para evitar el posible avance de esta fibrosis, sin embargo existen ensayos clínicos en marcha que pretenden abordar este problema, como el denominado Fibro-COVID-19 (EudraCT2020-002518-42).

### Secuelas pulmonares vasculares tras el daño inducido por SARS-CoV2

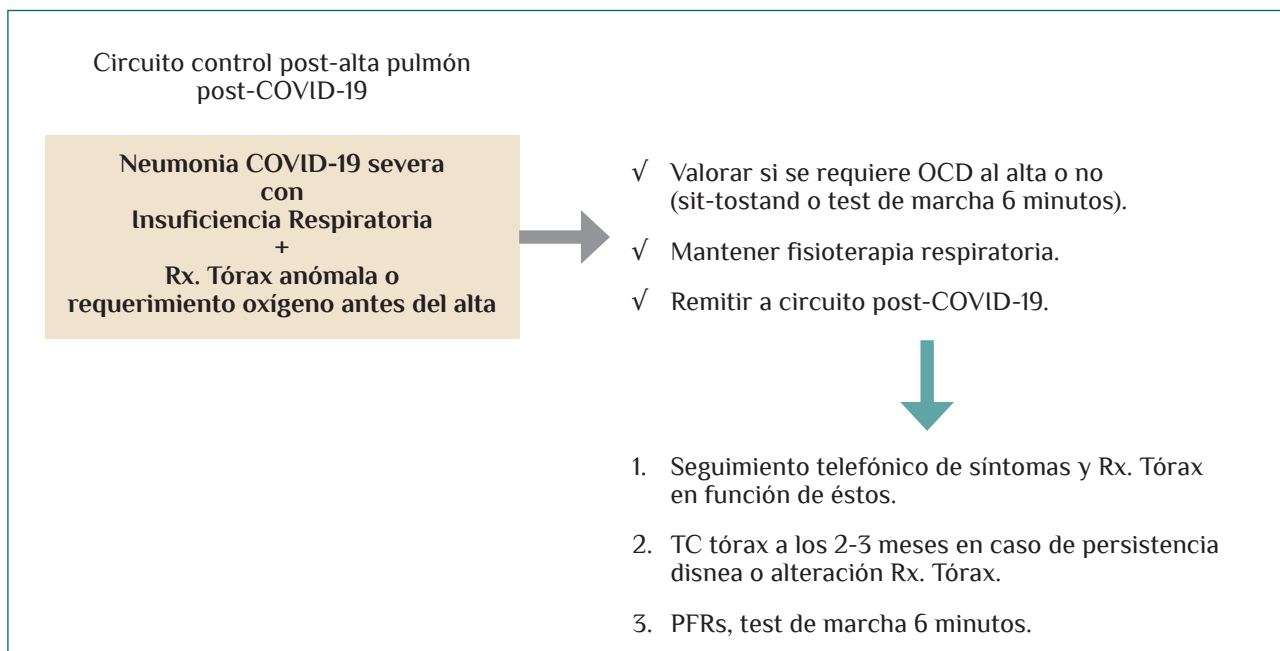
Los eventos tromboticos vasculares periféricos y pulmonares asociados a la infección SARS-CoV2 han sido mucho más prevalentes de lo esperado, especialmente comparado con la incidencia de estos eventos en pacientes ingresados en UCI o con daño pulmonar inducido por otros virus<sup>38</sup>. El incremento de pro-coagulabilidad vascular asociada a la COVID-19 puede deberse a varios factores, incluyendo las diferentes cascadas celulares inducidas tras la inoculación vírica celular y la afectación proliferativa del endotelio vascular, aunque el mecanismo exacto sigue por dilucidar<sup>38</sup>. La profilaxis anti-coagulante estándar utilizada desde el inicio de la pandemia no fue suficiente para evitar la alta tasa de estos eventos<sup>38</sup>. El porcentaje reportado de trombosis vascular es variable y depende de diferentes factores, incluyendo los días de ingreso en unidad de críticos, habiéndose descrito un 11% a los

7 días, y un 23% a los 14 días<sup>38</sup>. Por este motivo, tras varias semanas del inicio de la pandemia, la dosis de anticoagulación profiláctica se incrementó a dosis de intensidad intermedia (ej.: 0.5 mg/kg dos veces al día de enoxaparina), adaptando la dosis en función del riesgo trombotico teniendo en cuenta los niveles de Dímero-D, fibrinógeno, ingreso en UCI, entre otros factores<sup>39</sup>. Aunque las pautas profilácticas pueden variar entre regiones del mismo país e incluso entre hospitales de la misma ciudad en función de la experiencia vivida, el incremento de la dosis en la anticoagulación profiláctica posiblemente haya contribuido en la reducción de la mortalidad intrahospitalaria<sup>39</sup>.

El tratamiento precoz de la trombosis venosa profunda y los eventos pulmonares son elementos claves para la supervivencia de estos pacientes<sup>39</sup>. Es probable que algunos casos de muerte súbita intrahospitalaria puedan deberse a eventos tromboticos o tromboembólicos pulmonares masivos, por lo que específicamente la afectación pulmonar vascular asociada a la COVID-19 pueda estar infradiagnosticada<sup>40</sup>. En los casos que superan un evento trombotico pulmonar, existen secuelas posteriores que pueden quedar crónicas, principalmente hipertensión pulmonar y limitación al esfuerzo, o resolverse tras meses de mantener el tratamiento anticoagulante<sup>40</sup>. Aunque estas secuelas pulmonares sean infrecuentes son muy limitantes y requieren un seguimiento y manejo terapéutico especializado. Para ello es de especial interés contar con datos de calidad para entender mejor la relación entre la enfermedad tromboembólica y la COVID-19, lo que se puede conseguir mediante estudios prospectivos, multicéntricos, internacionales<sup>40</sup>. El estudio de las similitudes y peculiaridades en la presentación y evolutivo de los eventos tromboembólicos que se presentan en la infección por coronavirus identificará estrategias terapéuticas optimizadas para estos pacientes<sup>40</sup>. Actualmente existe un Registro Internacional de pacientes con tromboembolismo pulmonar (Registro Informatizado de Enfermedad TromboEmbólica-RIETE) que ha empezado a incorporar datos de pacientes COVID-19<sup>40</sup>.

### Seguimiento de las secuelas y consecuencias de la COVID-19

Establecer una estrategia optimizada en el seguimiento de este tipo de pacientes resulta especialmente relevante, ya que en algunos casos se podría desarrollar una curación anormal a corto y largo plazo de la lesión pulmonar y un alto riesgo de mortalidad y morbilidad.



**Figura 1.** Propuesta de monitorización-seguimiento para pacientes post-COVID-19 que presentaron neumonía grave con insuficiencia respiratoria por SDRA o evento trombótico.

Asistencialmente, el abordaje de seguimiento post-COVID-19 en casos severos que requirieron soporte respiratorio (Figura 1) permite asegurar qué tipo de evolutivo presentan los pacientes que sufrieron daño pulmonar, objetivando en un 20% de los casos la resolución completa a las pocas semanas del alta y dando continuidad asistencial al resto de casos con secuelas. En este sentido, existen diferentes iniciativas enfocadas a entender mejor las secuelas parenquimatosas post-COVID-19 vehiculizadas a través de sociedades médicas neumológicas y equipos de investigación interhospitalarios multidisciplinares como la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR) y el Barcelona Respiratory Network (BRN), que lideran estudios prospectivos de seguimiento no sólo para identificar las secuelas sino también para entender mejor cómo abordarlas de forma óptima, intentar reducir alteraciones pulmonares irreversibles y progresivas y determinar los factores biológicos predisponentes o asociados a las diferentes consecuencias clínicas por la COVID-19. Finalmente, mientras se encuentra una vacuna o un tratamiento eficaz para la infección SARS-CoV2 la existencia de pacientes con secuelas pulmonares que podrían ser invalidantes crece exponencialmente en todo el mundo. Dirigir recursos sanitarios a la monitorización de estos pacientes y asegurar un continuum asistencial multidisciplinar es fundamental

para optimizar el resultado en salud sobre las consecuencias respiratorias de la COVID-19.

Como consecuencia de la COVID-19, pacientes con enfermedades respiratorias crónicas, especialmente vulnerables a presentar peores consecuencias respiratorias con la infección, han sido infra-monitorizados en los últimos meses, en parte por la reorganización de la asistencia ambulatoria al priorizar la hospitalaria en contexto de la pandemia, y en parte por el miedo de estos pacientes a entrar en hospitales por el mayor riesgo de contagio en algunas épocas de la pandemia. Esto ha provocado que, tras el desconfinamiento, muchos pacientes que previamente podían ser monitorizados y tratados ambulatoriamente, hayan requerido ingreso por empeoramiento progresivo de la enfermedad de base por demora en su manejo clínico. Por otro lado, el riesgo de infección por la COVID-19 en pacientes respiratorios no ha sido mayor que en la población general y la mortalidad intrahospitalaria tampoco, pero, sin embargo, las secuelas posteriores tanto de vía aérea como parenquimatosas sí que han sido más frecuentes y graves, especialmente en sujetos con enfermedad pulmonar intersticial difusa, quienes tras la infección COVID-19, igual que tras cualquier infección viral, presentan en más de un 50% progresión de la enfermedad. Es por ello que, en los pacientes respiratorios cróni-

cos, las consecuencias de la pandemia por la COVID-19 han sido especialmente negativas y, probablemente, las dificultades añadidas no podrán ser correctamente corregidas hasta que no se consiga una solución para la crisis mundial de la COVID-19.

## BIBLIOGRAFÍA

- WHO. [https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200630-covid-19-sitrep-162.pdf?sfvrsn=e00a5466\\_2](https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/20200630-covid-19-sitrep-162.pdf?sfvrsn=e00a5466_2) (accessed June 30th).
- Cinesi Gómez C, Peñuelas Rodríguez O, Luján Torné M, et al. Recomendaciones de consenso respecto al soporte respiratorio no invasivo en el paciente adulto con insuficiencia respiratoria aguda secundaria a infección por SARS-CoV-1. *Arch Bronconeumol*. 2020. S0300-2896(20)30083-1.
- Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020 Feb 13:200370.
- Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al; HLH Across Specialty Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020;395(10229):1033-1034.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):P507-P513.
- Lei C, Huigo L, Wei L, et al. Analysis of clinical features of 29 patients with 2019 novel coronavirus pneumonia. *Chin J Tuberc Respir Dis*. 2020;43:E005.
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020 Feb 7.
- Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):P497-P506.
- Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(4):425-434.
- Rubin GD, Ryerson CJ, Haramati LB, et al. The Role of Chest Imaging in Patient Management during the COVID-19 Pandemic: A Multinational Consensus Statement from the Fleischner Society. *Chest*. 2020;S0012-3692(20)30673-5.
- Hui DS, Joynt GM, Wong KT, et al. Impact of severe acute respiratory syndrome (SARS) on pulmonary function, functional capacity and quality of life in a cohort of survivors. *Thorax*. 2005. 60(5):401-9.
- Wu X, Dong D, Ma D. Thin-section computed tomography manifestations during convalescence and long-term follow-up of patients with severe acute respiratory syndrome (SARS). *Med Sci Monit*. 2016. 22:2793-9.
- Hui DS, Wong KT, Ko FW, et al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005. 128(4):2247-61.
- De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016. 14(8):523-34.
- Kuba K, Imai Y, Rao S, Jiang C, Penninger JM. Lessons from SARS: Control of acute lung failure by the SARS receptor ACE2. *J Mol Med*. 2006. 84(10):814-20.
- Zhong NS, Zheng BJ, Li YM, et al. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China. *Lancet*. 2003. 362(9393):1353-8.
- Tsui PT, Kwok ML, Yuen H, Lai ST. Severe acute respiratory syndrome: Clinical outcome and prognostic correlates. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(9):1064-9.
- Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020. April 14th. *Emerg Infect Dis*. 2003;9(9):1064-9.
- Gu J, Korteweg C. Pathology and pathogenesis of severe acute respiratory syndrome. *Am J Pathol*. 2007. 170(4):1136-47.
- Xie L, Liu Y, Xiao Y, et al. Follow-up study on pulmonary function and lung radiographic changes in rehabilitating severe acute respiratory syndrome patients after discharge. *Chest*. 2005. 127(6):2119-24.
- Das KM, Lee EY, Singh R, et al. aFollow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging*. 2017.
- Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.
- Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011. doi:10.1164/rccm.2009-040GL.
- Wilson KC, Schoenberg NC, Raghu G. Idiopathic pulmonary fibrosis guideline recommendations need for adherence to institute of medicine methodology? *Ann Am Thorac Soc*. 2019.
- Chambers RC, Mercer PF. Mechanisms of alveolar epithelial injury, repair, and fibrosis. In: *Annals of the American Thoracic Society*. 2015. Suppl 1:S9-15.
- Allen RJ, Guillen-Guio B, Oldham JM, et al. Genome-Wide Association Study of Susceptibility to Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(5):564-574.
- Planas-Cerezales L, Arias-Salgado EG, Buendia-Roldán I, et al. Predictive factors and prognostic effect of telomere shortening in pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2019;24(2):146-153.

28. Kreuter M, Lederer DJ, Molina-Molina M, et al. Association of angiotensin modulators with the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2019;156(4):706-714.
29. Uhal BD, Dang M, Dang V, et al. Cell cycle dependence of ACE-2 explains downregulation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2013;42(1):198-210.
30. Uhal BD, Li X, Piasecki CC, Molina-Molina M. Angiotensin signaling in pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol*. 2012;44(3):465-8.
31. Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014.
32. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014.
33. Wevers BA, Van Der Hoek L. Renin-angiotensin system in human coronavirus pathogenesis. *Future Virol*. 2010.
34. Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med*. 2005.
35. Wu Y. Compensation of ACE2 Function for Possible Clinical Management of 2019-nCoV-Induced Acute Lung Injury. *Virol Sin*. 2020.
36. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N SA. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020.
37. Kim JA, Seong RK, Shin OS. Enhanced viral replication by cellular replicative senescence. *Immune Netw*. 2016.
38. Connors JM, Levy JH. Covid-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-2040.
39. Recomendaciones de tromboprolifaxis y tratamiento anti-trombótico en pacientes con COVID19. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. <https://www.covid-19.seth.es/wp-content/uploads/2020/04/Recomendaciones-anticoagulacion-Covid-19.pdf>
40. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, 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(23):2950-2973.