

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL Y COVID-19

Rocío Nayeli Sánchez Santillán, Brian Giovanni Carrera de la Cruz, Alejandra Vanessa Ríos Pereda, Arturo Orea Tejeda, Juan Carlos Márquez Cordero

*Es como una maldición
este tiempo sin tu amor, cómo te extraño
y cómo sangra la herida
y se me acaba la vida, ya no lo aguanto.*

Francisco Céspedes

RESUMEN

En diciembre de 2019, en Wuhan, provincia de Hubei, en China, fue identificado otro virus de la familia Coronaviridae, denominado SARS-CoV-2 por la Organización Mundial de la Salud y causante de la enfermedad llamada COVID-19. Este virus actúa de forma similar al SARS-CoV (*Severe acute respiratory syndrome coronavirus*) y al MERS-CoV (*Middle East respiratory syndrome coronavirus*), afectando sobre todo al sistema respiratorio con fiebre, tos, fatiga y mialgias como síntomas principales.

Entre las manifestaciones encontradas en pacientes infectados con SARS-CoV-2 destacan la hipercoagulabilidad, la coagulopatía asociada a COVID-19 y la coagulación intravascular diseminada. La sobreproducción de moléculas protectoras y de defensa como las citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF α pueden perturbar la homeostasis del endotelio en diferentes órganos, desencadenando procesos patológicos y, en este caso, contribuyendo a la tormenta de citocinas observada con el SARS-CoV-2. También se han asociado valores elevados en marcadores de disfunción endotelial que, a su vez, se han relacionado con desenlaces como complicaciones y muerte en pacientes infectados por el SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, en Wuhan, provincia de Hubei, en China, fue identificado un virus de la familia Coronaviridae, al presentarse una serie de casos de una nueva neumonía producida

por coronavirus. El 9 de enero de 2020, tras haber descartado la neumonía por influenza estacional, aviar, adenovirus, SARS-CoV y MERS, se confirmó la causa de esas neumonías: la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), y la Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó al virus SARS-CoV-2. Existen siete miembros de la familia del coronavirus, de los cuales tres son responsables de enfermedades graves y muertes: MERS-CoV, SARS-CoV y SARS-CoV-2.¹⁻⁴

En 2002 y 2012, respectivamente, los virus MERS-CoV y SARS-CoV fueron responsables de pandemias de gran magnitud; la ocasionada en diciembre de 2019 por SARS-CoV-2 tuvo su origen en un mercado de mariscos de Wuhan, infectando a 2,761 personas y causando la muerte de 89. Después se detectaron 33 personas en 10 países diferentes y para junio de 2022, se habían contabilizado 527'211,631 casos a nivel mundial, con un saldo de 6'289,371 fallecimientos.^{5,6}

FISIOPATOLOGÍA

El virus actúa de forma similar al SARS-CoV y al MERS-CoV, afectando sobre todo al aparato respiratorio con síntomas como fiebre, tos, fatiga y mialgias.^{4,6} La enfermedad puede ser desde asintomática, hasta una neumonía severa con falla multiorgánica, ocasionando la muerte. Se ha asociado un peor pronóstico en aquellos pacientes con comorbilidad (diabetes, hipertensión y enfermedad cardíaca con razón de momios [RR] de 2.85, 3.05 y 21.40, respectivamente), en comparación con aquellos sin comorbilidad⁷ y la mortalidad oscila de 2 a 14% de acuerdo con la región; en México se encuentra actualmente en 12.5% y la falla orgánica y coagulopatía se han asociado a mayor mortalidad.^{5,8}

ESTRUCTURA DEL VIRUS

Los coronavirus están compuestos por cuatro proteínas estructurales (**Figura 1**):

- Nucleocápside (N). Forma una cápside estructural para acomodar al genoma, alrededor de ella se encuentra una envoltura formada por lípidos que contiene:
 - ◊ Spike (S)
 - ◊ Envoltura (E)
 - ◊ Membrana (M)

Las proteínas M y E se requieren para la unión del virus con la célula, mientras que la función de S es permitir su entrada a la célula y el reconocimiento del huésped.

El primer paso es la unión del virus con los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) mediante la proteína S y su invasión se da por proteasas del hospedador (tripsina, catépsina, furina, TMPRSS2), con la posterior liberación del RNA viral para continuar con la replicación viral de la poliproteína pp1a y pp1ab y posterior a proteínas no estructurales. En el siguiente paso se realiza la transcripción del virus, produciendo una serie de mRNA subgenó-

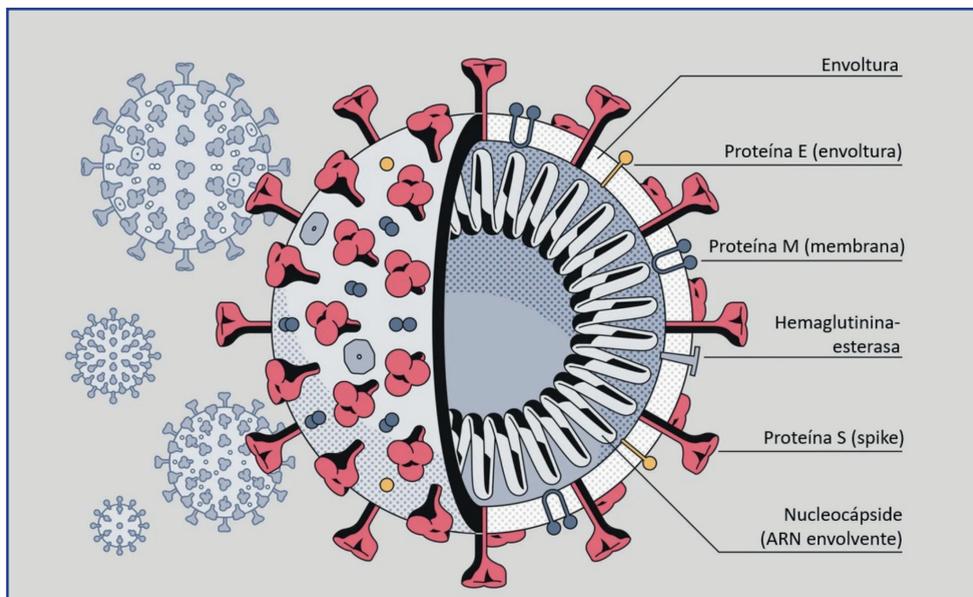


Figura 1. Estructura del virus SARS-CoV-2, causante de la COVID-19.

Fuente: elaborada con información de Li, 2016.⁹ Imagen tomada y modificada de <<https://www.manuel-bortoletti.com/copia-di-les-echos-the-bees-buzz-1>>.

micos y conversión a las proteínas S, E, N y M. Tanto las proteínas virales como el genoma RNA se unen en viriones en el retículo endoplásmico y en el aparato de Golgi, con la creación de un compartimiento intermedio para ser liberado mediante vesículas.

Tras la replicación viral, se produce la piroptosis, comenzando el daño celular. Así, las células endoteliales, las epiteliales y los macrófagos alveolares comienzan a generar citocinas y quimiocinas proinflamatorias (IL-6)⁹ y proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP 1 α , MIP1 β y MCP1), lo que atrae a monocitos, macrófagos y células T al sitio de infección; a su vez, estas producen más inflamación al agregar interferón gama por las células T y establecer un ciclo de retroalimentación. Cuando no existe una vía de producción de anticuerpos, ocurre una tormenta de citocinas y daño pulmonar que genera daño multiorgánico.

La afectación de diferentes órganos se debe a la distribución de receptores ACE2 encontrados en diversos órganos, como estómago, intestino delgado, pulmón, túbulos renales, hígado, parótidas, glándulas adrenales, glándulas salivales, entre otros.¹⁰

Una de las hipótesis con respecto al espectro de la enfermedad incluye el hecho de la expresión de los receptores en el individuo, mientras que en varios estudios se encontró disminución de los receptores ACE2 ligados al cromosoma X y, por ende, mayor expresión de la enfermedad en hombres que en mujeres.¹¹

COAGULOPATÍAS Y COVID-19

Entre las manifestaciones encontradas en pacientes infectados con SARS-CoV-2, destacan la hipercoagulabilidad, la coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC) y la coagulación intravascular diseminada, condiciones asociadas con la severidad de la enfermedad y riesgo de muerte.^{12,13} Estudios retrospectivos demuestran que los pacientes con SARS-CoV-2 desarrollan una importante hipercoagulabilidad. Uno de los primeros estudios en los que se observó asociación entre la gravedad del SARS-CoV-2 y coagulopatía fue el de Wu y colaboradores,¹² quienes al evaluar 201 pacientes encontraron una asociación para el desarrollo y la evolución del Síndrome respiratorio agudo (SIRA) a muerte en aquellos pacientes con alteraciones en la coagulación (lactato deshidrogenasa HR 1.61, IC 95%: 1.44-1.79, y HR 1.30, IC 95%: 1.11-1.52, respectivamente, y dímero D HR 1.03 IC 95%: 1.02-1.04 y 1.02, IC 95%: 1.01-1.04, respectivamente).¹⁴⁻¹⁷

En la cohorte de 183 pacientes infectados por SARS-CoV-2, estudiada por Tang y colaboradores, se observó una mortalidad de 11.5%. En 71% de los pacientes se encontró que el dímero D estaba elevado, mostrando datos de coagulación vascular diseminada.¹⁸

Orea y colaboradores, a su vez, estudiaron a los primeros pacientes ingresados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío (INER). Se evaluó un total de 72 pacientes con una edad media de 51.3 ± 1.7 años; 43% tenía diabetes y 23.6% hipertensión arterial. Se encontró una elevación en los marcadores inflamatorios (dímero D, 1.13 $\mu\text{g/ml}$, PCR 10.5 mg/dl). Se observó diferencia en los parámetros proinflamatorios en aquellos pacientes que ameritaron ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en comparación con los hospitalizados (dímero D 1.7 $\mu\text{g/ml}$ vs. 0.6 $\mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$, CPK elevado 40.7% vs. 13.5%, $p = 0.013$, respectivamente).¹⁹

FISIOPATOLOGÍA DEL ENDOTELIO EN COVID-19

La sobreproducción de moléculas protectoras y de defensa como las citocinas IL-1 α , IL-1 β , IL-6 y TNF α pueden perturbar la homeostasis del endotelio en diferentes órganos, desencadenando procesos patológicos y, en este caso, contribuyendo a la tormenta de citocinas observada con el virus SARS-CoV-2. La disfunción endotelial puede causar una menor expresión de moléculas vasodilatadoras y antitrombóticas; esta lesión endotelial severa es una de las condiciones asociadas con el virus SARS-CoV-2 intracelular y las membranas de las células endoteliales alteradas, como en los pulmones de pacientes con COVID-19 con vasculopatía generalizada, trombosis con microangiopatía y oclusión de capilares alveolares.^{19,20}

En la **Figura 2** se muestra la entrada del virus al alveolo pulmonar con la activación del proceso de inflamación, la entrada de neutrófilos al alveolo, las trampas extracelulares de neutrófilos y la formación de trombo; por su parte, el endotelio activado por la IL-1 β y el factor de necrosis tumoral- α inician la coagulación, expresando P-selectina, factor de von Willebrand y fibrinógeno, a los que se unen las plaquetas. A su vez, las células endoteliales liberan citocinas tróficas, aumentando la producción de plaquetas que liberan el factor de crecimiento endotelial vascu-

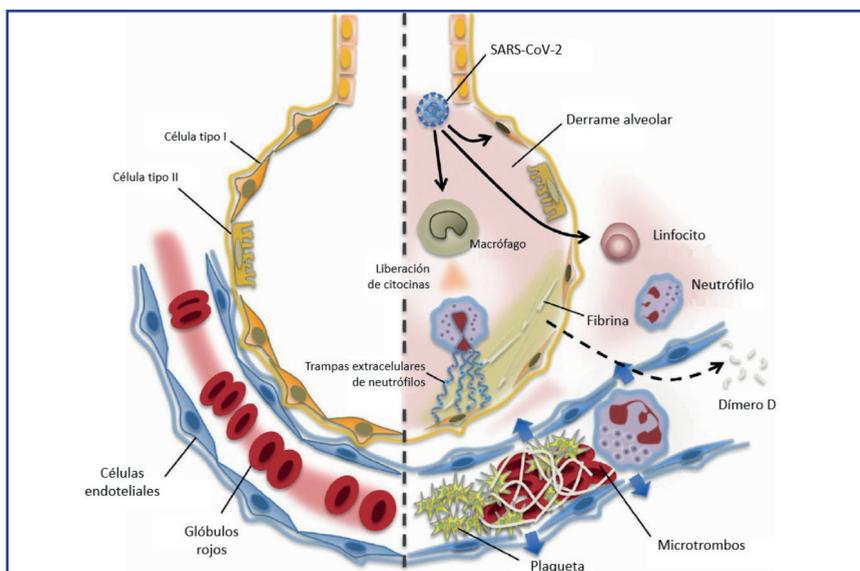


Figura 2. Izquierda: en el pulmón sin daño, el flujo de sangre es regular y la oxigenación adecuada. Derecha: la infección por COVID-19 causa una intensa reacción inflamatoria. El daño a los tejidos pulmonares es inducido por una activación descontrolada de linfocitos y, probablemente, también de neutrófilos. El aumento de la producción pulmonar de plaquetas también se involucra en el proceso de defensa. En el pulmón dañado, la virulencia de la COVID-19, junto con la reacción inflamatoria, causa microtrombos pulmonares, daño endotelial y fuga vascular. El huésped intenta controlar la formación de trombos mediante una vigorosa fibrinólisis porque el pulmón tiene una gran capacidad fibrinolítica. Los fragmentos degradados de fibrina (dímero D) llegan al torrente sanguíneo y son detectados en las muestras de sangre.

Fuente: imagen tomada y modificada de Iba et al., 2020.²²

lar (VEGF), que actúa en las células endoteliales para aumentar la expresión del factor tisular, el activador principal de la cascada de coagulación, que también se expresa por pericitos activados. En respuesta, el organismo desarrolla mecanismos de compensación para disolver los coágulos ricos en fibrina, lo que explica los elevados fragmentos de degradación de fibrina (dímero D) encontrados en la circulación, dato de mal pronóstico en pacientes con COVID-19.^{13,21,22}

El daño a la barrera endotelial contribuye a la acumulación de proteínas y líquido en el espacio alveolar y a una pobre oxigenación. La IL-1 estimula la reducción de VE-Caderina, principal regulador de la función como barrera del endotelio. Aunado a esto, el desbalance en las funciones protrombóticas/antitrombóticas del endotelio contribuyen a la trombosis in situ en la vasculatura pulmonar.^{23,24}

Las alteraciones en el balance endotelial trombótico/fibrinolítico produce trombos no sólo en la circulación pulmonar, también en los vasos periféricos y arterias cerebrales, esto se ha visto

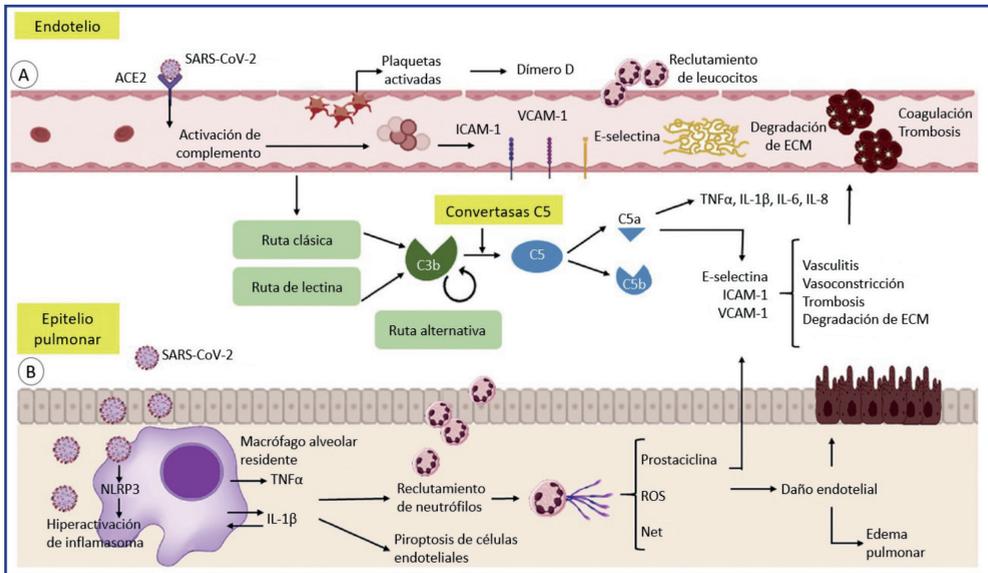


Figura 3. Activación del endotelio y su efecto sobre la vía de la coagulación. Al ingresar el virus a las células endoteliales (CE) se genera la activación del complemento que, a su vez, libera citocinas proinflamatorias y recluta células fagocíticas. La liberación de las citocinas promueve la activación y liberación de selectinas (E-selectina, P-selectina) e integrinas (ICAM, VCAM); el reclutamiento de neutrófilos y monocitos causa daño al endotelio mediante la liberación de especies reactivas de oxígeno (ROS), producción de NET (tissue factor and neutrophil extracellular traps), degradación de la matriz celular y liberación de más citocinas proinflamatorias. Estos factores provocan daño celular, degradación de la matriz extracelular, activación de la coagulación, vasoconstricción, trombosis y vasculitis.

Fuente: imagen tomada y modificada de Barbosa et al., 2021.²⁷

en pacientes jóvenes y en “dedos COVID” con manifestaciones cutáneas inflamatorias en parches, lo cual probablemente representa disfunción a nivel microvascular e isquemia.^{19,25}

La IL-6 desempeña un papel importante al inhibir la función del óxido nítrico sintetasa endotelial (eONS) y al inducir la expresión del factor tisular en las células mononucleares, lo que posteriormente inicia la activación de la coagulación y la generación de trombina. Probablemente, estos mecanismos de activación del endotelio contribuyan a la trombosis microvascular pulmonar y al depósito de fibrina bronco-alveolar (sello distintivo del SIRA), así como a las complicaciones tromboembólicas con la consiguiente liberación masiva del factor de von Willebrand (vWF) y activadores plasminógenos en pacientes con COVID-19 (Figura 3).²⁵⁻²⁷

Diversos trabajos han estudiado las vías de activación del endotelio celular. Por ejemplo, Philippe y colaboradores realizaron una curva ROC en 208 pacientes hospitalizados por COVID-19 para investigar los puntos de corte que permitieran predecir la mortalidad hospitalaria con el objeto de conocer la asociación entre esta y la función endotelial medida por

biomarcadores, entre ellos el vWF. El multímero del vWF de alto peso molecular (HMWM) fue significativamente más alto en los pacientes en estado crítico (1.18 IQR 0.86-1.09) en comparación con aquellos no críticos (0.96, IQR 1.04-1.39, $p < 0.001$), respectivamente.²⁸

Sabioni y colaboradores evaluaron la función dependiente del endotelio mediante láser Doppler en pacientes con COVID-19, clasificando a 25% como severo. También cuantificaron quimiocinas y citocinas proinflamatorias. Los autores encontraron una reducción de la respuesta vasodilatadora en pacientes con COVID-19 moderado y severo y, en estos últimos, los niveles de quimiocinas y citocinas (IL-1 α , IL-2R α , IL-5, IL-6, IL15 e IL17) se encontraron elevados.²⁹

En Italia, Falcinelli y colaboradores estudiaron el papel que desempeña el endotelio en las complicaciones trombóticas. Compararon 56 pacientes con COVID-19 vs. 36 controles, detectando 31 pacientes que requirieron hospitalización. De ellos, seis presentaron embolias pulmonares, cuatro trombosis venosas y uno en la vena cava). Encontraron valores más altos de células endoteliales y extracelulares CEC y EEV (21.5 \pm 2.2 vs. 8.1 \pm 1.4/ μ l, $p < 0.01$ y 286.5 \pm 38 vs. 127.6 \pm 21/ μ l, $p < 0.05$, respectivamente) en pacientes con trombosis y las moléculas de adhesión intercelular (sICAM) se encontraron mucho más elevados en aquellos pacientes en ICU. El dímero D, vWF e sICAM fueron mayores en pacientes que desarrollaron tromboembolismo venoso.³⁰

Cheryl y colaboradores asociaron la COVID-19 con hiperviscosidad. En una serie de 15 pacientes con diagnóstico de neumonía por COVID-19 provenientes de la UCI se observó que en todos se excedía la viscosidad del plasma en 95% y esta se correlacionó con la escala SOFA (sequential organic failure assesment). Así mismo, la hiperviscosidad no sólo se relacionó con trombosis, también con daño y disfunción endotelial.^{22,25}

Por otro lado, el daño celular se da tanto a nivel macrovascular como microvascular. En este último hay participación de los NET como una reserva de fibrina adicional a la acumulación de plaquetas. Por su parte, el vWF, en estudios ex vivo, se ha visto una interacción con el DNA extracelular, lo que conlleva un posible nexo entre los NET y la interacción plaquetaria.

Durante 2020, en el Departamento de Cardiología del INER, Orea y colaboradores evaluaron la función endotelial medida por los biomarcadores vFW, metilglixal (MGO), endotelina-1, E-selectina y mieloperoxidasa (MPO) de 165 pacientes, con una media de edad de 57 \pm 12.6 años; 71.5% eran hombres. La media de estancia hospitalaria fue de 33 días con un mínimo de dos días y un máximo de 90; 81.2% de los pacientes requirió intubación orotraqueal al ingresar a urgencias. Al finalizar el estudio, se contabilizó una mortalidad de 18.5%.

Los pacientes fueron divididos en cuanto a los fallecimientos, con un total de 12% (20) de fallecimientos en la muestra evaluada. Al evaluar la función endotelial por medio del vFW se encontró que aquellos que fallecieron tuvieron valores de vWF de 5414.6 \pm 1806 vs. 4795 \pm 1755, $p = 0.143$, comparado con los sobrevivientes. Al evaluarla por medio de la endotelina-1 ajustada por proteína, se observaron valores más altos comparados con los sobrevivientes: 0.11 vs. 0.07 pg/mg de proteína (0.09-0.21 vs. 0.04-0.14, respectivamente, $p = 0.018$). Con respecto a la E-selectina, los valores fueron de 1.3 vs. 0.99 ng/ml de proteína (0.98-1.80 vs. 0.77-1.2, $p = 0.008$) en falle-

cidos vs. sobrevivientes, respectivamente. Por último, los valores de malondialdehído fueron de 0.53 vs. 0.34 (0.26-0.53 vs. 0.09-0.51, $p=0.029$) en fallecidos vs. sobrevivientes, respectivamente. Estos valores muestran un incremento de los valores en los biomarcadores de disfunción endotelial en aquellos pacientes que fallecieron comparado con los sobrevivientes.

El endotelio vascular se activa en diferentes enfermedades, entre ellas sepsis, diabetes mellitus, insuficiencia renal, aterosclerosis, hipertensión arterial sistémica e insuficiencia cardiaca. Cada una de estas enfermedades activa el endotelio mediante diferentes vías; en la aterosclerosis se activa el sistema de Especies Reactivas de Oxígeno (ROS), seguido de la endotelina 1. En la insuficiencia cardiaca disminuye el óxido nítrico (ON) en la vasculatura coronaria y genera una vasodilatación vascular disminuida. En la hipertensión, igualmente, la disfunción endotelial se expresa con incremento en la producción de ROS y disminución en la expresión de ON.³⁰⁻³²

CONCLUSIONES

En pacientes con COVID-19 se ha observado una disfunción endotelial activada en diferentes vías y cada uno de los marcadores se ha asociado con mal pronóstico para mortalidad, ingreso a UCI y gravedad de la enfermedad.

La COVID-19 provoca daño endotelial y causa una liberación masiva de vWF, que puede favorecer la trombosis. Esto es facilitado por el proceso inflamatorio y la liberación de interleucina 6 en respuesta al virus, lo que a su vez provoca, por parte del paciente, una respuesta inmune exagerada y una tormenta de citocinas. La disfunción endotelial, sea cual fuere el camino fisiopatogénico, desempeña un papel fundamental en el daño multiorgánico, lo que implica que las estrategias terapéuticas encaminadas a resolverlo y limitarla, tan pronto como sea posible, mejoran el pronóstico.

La función endotelial desempeña un papel fundamental en la gravedad de la enfermedad, y es un nicho en donde se ha vuelto indispensable explorar diversos tratamientos para prevenir complicaciones.

FUENTES CONSULTADAS

1. Hui DS. Epidemic and Emerging Coronaviruses (severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome). *Clin Chest Med*. 2017;38(1):71-86.
2. De Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2018;419:1-42.
3. Chakraborty C, Sharma AR, Sharma G et al. SARS-CoV-2 causing pneumonia-associated respiratory disorder (COVID-19): diagnostic and proposed therapeutic options. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(7):4016-4026.
4. Peeri NC, Shrestha N, Rahman MS et al. The SARS, MERS and novel coronavirus (COVID-19) epidemics, the newest and biggest global health threats: what-lessons have we learned? *Int J Epidemiol*. 2020;49(3): 717-726.
5. World Health Organization (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Tomado de < <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>

who.int/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>, consultado el 2 de marzo de 2023.

6. Zhou P, Yang XL, Wang XG et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270-273.
7. Chen Y, Gong X, Wang L, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. *MedRxiv*. 2020.
8. Secretaría de Salud (SS). Comunicado Técnico Diario Nuevo Coronavirus en el Mundo (COVID-19). 5 de abril de 2020. Tomado de <<https://www.gob.mx/salud/documentos/coronavirus-covid-19-comunicados-tecnicos-diarios-abril-2020>>, consultado el 2 de marzo de 2023.
9. Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins. *Annu Rev Virol*. 2016;3(1):237-261.
10. Pashaki PA, Roudkenar MH, Rahim F, Ebrahimi A. From SARS-CoV to SARS-CoV-2: A potential guide to better understanding of pathophysiology of the disease and potential therapeutic modality. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(14):7816-7825.
11. Tukiainen T, Villani AC, Yen A et al. Landscape of X chromosome inactivation across human tissues. *Nature*. 2017;550(7675):244-248.
12. Wu C, Chen X, Cai Y et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020;189(7):934-943.
13. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-147.
14. Chen T, Wu D, Chen H et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ*. 2020;368:m1091.
15. Han H, Yang L, Liu R et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020;58(7):116-1120.
16. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: summary of a report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020;7:323(13):1239-1242.
17. Wu C, Hu X, Song J et al. *Heart injury signs are associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19)*. *Medrxiv*. 2020.
18. Tang N, Bai H, Chen X et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1094-1099.
19. Orea-Tejeda A, Martínez-Reyna OU, González-Islas D et al. Clinical and cardiovascular characteristics from subjects with in COVID-19 and viral outbreaks. *Can J Respir Ther*. 2022;58:39-43.
20. Vidali S, Morosetti D, Cossu E et al. D-dimer as an indicator of prognosis in SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *ERJ Open Res*. 2020;6(2):00260.
21. Maier CL, Truong AD, Auld SC et al. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet* 2020;395(10239):1758-1759.
22. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2103-2109.
23. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-277.
24. Levi M. COVID-19 coagulopathy vs. disseminated intravascular coagulation. *Blood Adv*. 2020;4(12):2850.
25. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;7(6):e438-e440.
26. Ahmed S, Zimba O, Gasparyan AY. Thrombosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020;39(9):2529-2543.
27. Cunha Barbosa L, Lopes Gonçalves T, Prudencio de Araujo L et al. Endothelial cells and SARS-CoV-2: An intimate relationship. *Vascul Pharmacol*. 2021;137:106829.
28. Philippe A, Chocron R, Gendron N et al. Circulating Von Willebrand factor and high molecular weight multimers as markers of endothelial injury predict COVID-19 in-hospital mortality. *Angiogenesis*. 2021;24(3):505-517.
29. Sabioni L, De Lorenzo A, Lamas C et al. Systemic microvascular endothelial dysfunction and disease severity in COVID-19 patients: Evaluation by laser Doppler perfusion monitoring and cytokine/chemokine analysis. *Microvasc Res*. 2021;134:104119.
30. Bauersachs J, Bouloumié A, Fraccarollo D et al. Endothelial dysfunction in chronic myocardial infarction despite increased vascular endothelial nitric oxide synthase and soluble guanylate cyclase expression: role of enhanced vascular superoxide production. *Circulation*. 1999;100(3):292-298.
31. Alexander RW. Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and the pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. *Hypertension*. 1995;25(2):155-161.
32. Li JM, Shah AM. Endothelial cell superoxide generation: regulation and relevance for cardiovascular pathophysiology. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287(5):R1014-30.