



Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar, Ciudad de México, México.
ISSN 2707-2207 / ISSN 2707-2215 (en línea), marzo-abril 2025,
Volumen 9, Número 2.

https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2

ANEMIA HEMOLITICA AUTOINMUNE INDUCIDA POR COVID 19, REVISION DE LOS MECANISMOS DE UN COMPLEJO FENOMENO INMUNO MEDIADO

**TRANSFORMATION IN GENDER RELATIONS AND
INTERSECTIONAL VIOLENCE IN CHERÁN, MICHOACÁN:
A SITUATED REFLECTION**

Daniela Vasquez

Fundación Universitaria San Martín

Wendy Katherine Rey Vega

Universidad de Santander UDES

José Andrés González Martínez

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Jesús David González Martínez

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Carlos José Saltaren Cerchiaro

Universidad Metropolitana Barranquilla

María Gabriela Rodríguez Jacome

Universidad metropolitana Barranquilla

Laura Daniela Suaza Mendoza

Universidad Metropolitana de Barranquilla

Manuel Fernando Cruz Acosta

Universidad Nacional de Colombia

Lynda Peña Gualteros

Universidad Nacional de Colombia

DOI: https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i2.17179

Anemia Hemolítica Autoinmune Inducida por Covid 19, Revisión de los Mecanismos de un Complejo Fenómeno Inmuno Mediado

Daniela Vasquez¹

Vasquezqdaniela@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-6375-307X>

Fundación Universitaria San Martín

Wendy Katherine Rey Vega

Wendy_17_03@hotmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8852-8920>

Universidad de Santander UDES

José Andrés González Martínez

jgonzalez56@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0005-2720-1958>

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Jesús David González Martínez

jgonzalez781@unab.edu.co

<https://orcid.org/0009-0009-8365-3480>

Universidad Autónoma de Bucaramanga

Carlos José Saltaren Cerchiaro

carlosjose1251@hotmail.com

<https://orcid.org/0009-0002-1794-3446>

Universidad Metropolitana Barranquilla

María Gabriela Rodríguez Jacome

mariag.rodriguezj08@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0001-4269-7737>

Universidad metropolitana Barranquilla

Laura Daniela Suaza Mendoza

Laura.suaza19@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0000-4492-801X>

Universidad Metropolitana de Barranquilla

Manuel Fernando Cruz Acosta

mafacruzac@unal.edu.co

<https://orcid.org/0009-0000-2749-4117>

Universidad Nacional de Colombia

Lynda Peña Gualteros

lympenagu@unal.edu.co

<https://orcid.org/0009-0005-4154-5669>

Universidad Nacional de Colombia

¹ Autor principal

Correspondencia: Vasquezqdaniela@gmail.com

RESUMEN

COVID-19 es una pandemia global provocada por el síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus 2 (SARS-CoV-2). El punto de entrada del SARS-CoV-2 implica la interacción con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), CD147 y la proteína Band3 de los eritrocitos. La anemia hemolítica se ha relacionado con COVID-19 a través de la inducción de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) causada por la formación de autoanticuerpos (auto-Abs) o directamente a través de CD147 o lesión de eritrocitos mediada por proteína Band3 de eritrocitos. Aquí, nuestro objetivo es proporcionar una visión integral de los posibles mecanismos que contribuyen a la anemia hemolítica durante la infección por SARS-CoV-2. En conjunto, los datos discutidos aquí destacan que la infección por SARS-CoV-2 puede provocar anemia hemolítica directamente a través de una lesión citopática o indirectamente a través de la inducción de auto-Abs. De este modo, Dado que la anemia hemolítica inducida por el SARS-CoV-2 se asocia cada vez más con la COVID-19, la detección y el tratamiento tempranos de esta afección pueden prevenir los malos resultados de pronóstico en los pacientes con COVID-19. Además, dado que pueden ocurrir exacerbaciones hemolíticas con los medicamentos para el tratamiento de COVID-19 y la vacunación contra el SARS-CoV-2, también se requiere un seguimiento continuo de las complicaciones. Dado eso, los nanosistemas inteligentes ofrecen herramientas para pruebas de amplio espectro y diagnóstico temprano de la infección.

Palabras clave: COVID-19, sars-cov-2, anemia hemolítica autoinmune



Covid-19-Induced Autoimmune Hemolytic Anemia: A Review of the Mechanisms of a Complex Immune-Mediated Phenomenon

ABSTRACT

COVID-19 is a global pandemic triggered by the severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The SARS-CoV-2 entry point involves the interaction with angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) receptor, CD147, and erythrocyte Band3 protein. Hemolytic anemia has been linked to COVID-19 through induction of autoimmune hemolytic anemia (AIHA) caused by the formation of autoantibodies (auto-Abs) or directly through CD147 or erythrocyte Band3 protein-mediated erythrocyte injury. Here, we aim to provide a comprehensive view of the potential mechanisms contributing to hemolytic anemia during the SARS-CoV-2 infection. Taken together, data discussed here highlight that SARS-CoV-2 infection may lead to hemolytic anemia directly through cytopathic injury or indirectly through induction of auto-Abs. Thus, as SARS-CoV-2-induced hemolytic anemia is increasingly associated with COVID-19, early detection and management of this condition may prevent the poor prognostic outcomes in COVID-19 patients. Moreover, since hemolytic exacerbations may occur upon medicines for COVID-19 treatment and anti-SARS-CoV-2 vaccination, continued monitoring for complications is also required. Given that, intelligent nanosystems offer tools for broad-spectrum testing and early diagnosis of the infection.

Keywords: covid-19, sars-cov-2, autoimmune hemolytic anemia

Artículo recibido 03 marzo 2025

Aceptado para publicación: 25 marzo 2025



INTRODUCCIÓN

La vida útil normal de los glóbulos rojos (GR) es de 120 días. En la anemia hemolítica, el período se acorta a unos pocos días debido a su destrucción. La hemólisis puede ocurrir cuando los glóbulos rojos son atacados por autoanticuerpos de membrana anti-glóbulos rojos (auto-Abs) que conducen a la inducción de anemia hemolítica autoinmune (AHAI) [1]. Según la temperatura a la que los auto-Abs se unen de forma óptima a los glóbulos rojos, en la AHAH se clasifican como de tipo cálido mediado por IgG y C3d o de tipo frío mediado por IgM, con su reactividad máxima a 37 °C y 4 °C, relativamente. Sin embargo, dado que incluso los auto-Abs de GR IgM tibios existen, y el síndrome de aglutinina fría (SAF) secundario en algunos casos puede estar mediado por IgG reactiva al frío [1 , 2]. Los tipos cálido y frío en AHAH conducen a la hemólisis a través de la activación de las células fagocíticas y la vía clásica del complemento. Sin embargo, la hemólisis extravascular e intravascular puede contribuir simultáneamente a la AHAH caliente o fría en algunos casos. La hemólisis mediada por el complemento en las enfermedades por crioaglutininas (ECA) es principalmente extravascular (fagocitosis de glóbulos rojos opsonizados con C3b), aunque también se produce hemólisis intravascular [1 , 2].

Además, la falta de criterios de diagnóstico estándar dificulta la clasificación de AHAH y sus subclases [1 , 3]. Dependiendo de la presencia o ausencia de enfermedad subyacente, la AHAH se clasifica como primaria o secundaria. El tipo primario o idiopático se presenta en alrededor del 50% de los casos, mientras que el tipo secundario está causado por infecciones (micoplasma e infecciones virales), trastornos linfoproliferativos (linfoma y leucemia linfocítica crónica) y enfermedades autoinmunes (lupus eritematoso sistémico). Además, la AHAH también puede desencadenarse por fármacos (metildopa, antibióticos) y toxinas [2 , 4 , 5]. Un factor de riesgo significativo de morbilidad y mortalidad en pacientes con AHAH es la infección. Debido a enfermedades concurrentes que conllevan un riesgo infeccioso inherente, como inmunodeficiencias, trastornos autoinmunes y linfoproliferativos, así como tratamientos inmunosupresores, estos pacientes son vulnerables a los agentes infecciosos (virus, bacterias, hongos) que desencadenan la aparición o la recaída de AHAH.

Este riesgo es significativo durante la pandemia del Coronavirus 2019 (COVID-19) [6]. COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el síndrome respiratorio agudo severo-coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y es considerada una pandemia de problema global por la Organización Mundial de la Salud.



El SARS-CoV-2 es un ARN monocatenario de sentido positivo que comparte una similitud genética con otros coronavirus beta , como el coronavirus 1 relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV-1) y el SARS-CoV-1 [7]. El mecanismo principal de entrada del SARS-CoV-2 en las células huésped es la unión de la proteína de punta viral a su receptor enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que se expresa en gran medida en las células epiteliales del pulmón, los túbulos renales proximales, el corazón y el cerebro. La infección por SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inmunitaria aguda del huésped, reacciones inflamatorias y una tormenta de citocinas que conduce a una lesión pulmonar aguda y al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) [8]. El virus puede causar manifestaciones extrapulmonares, como lesión cardíaca aguda, arritmias, lesión renal aguda, lesión cerebral aguda, insuficiencia endocrina y falla multiorgánica con consecuencias fatales [9]. Aunque AHAI es una condición relativamente rara con una incidencia estimada de 13/100,000 personas por año [10], hay un número creciente de casos de anemia hemolítica informados, principalmente atribuidos al desarrollo de auto-Abs, en el contexto de COVID-19 [11]. Dado el riesgo conocido de trombosis en pacientes con anemia hemolítica por crioaglutininas, Maslov et al. (2020) especularon que esto podría contribuir a la trombosis y los resultados desfavorables en pacientes con COVID-19 [12]. La hemólisis de los glóbulos rojos también puede ser causada por el deterioro de su morfología y funcionalidad debido a la infección por el virus [13], lo cual es crítico en casos de hemoglobinopatías o anemias hereditarias [14]. Severance et al. reveló que la inducción de anemia hemolítica en niños con esferocitosis hereditaria se debe al estrés oxidativo provocado por la infección por SARS-CoV-2.15]. Por otro lado, se ha sugerido que la enfermedad de células falciformes protege contra resultados fatales en COVID-19 debido a la reducción de la inmunidad mediada por células T y la respuesta inmune debilitada relacionada sin tormenta de citoquinas [16]. Finalmente, la anemia en pacientes con AIHA representa un factor de riesgo significativo para un peor pronóstico en pacientes con COVID-19 [17]. En consecuencia, el Panel Nacional de Hemoglobinopatía (NHP, por sus siglas en inglés) ha emitido una guía sobre el cuidado de pacientes con anemia con respecto a transfusiones de sangre programadas y visitas ambulatorias para reducir el riesgo de exposición al SARS-CoV-2 y la gravedad relacionada con COVID-19 en el grupo vulnerable de pacientes [14] .



Dada la naturaleza multifacética de las exacerbaciones hemolíticas asociadas con la infección por COVID-19, la revisión tiene como objetivo resaltar los desafíos que enfrentan la complejidad de estas condiciones, diagnóstico y manejo.

La interacción entre la infección por SARS-CoV-2 y AHAI

AHAI es una complicación autoinmune hematológica común en los pacientes con COVID-19, según un análisis de Taherifard et al. (2021) realizado en un total de 94 casos notificados [18]. Un estudio transversal de Algassim et al. (2021) han revelado que los pacientes de COVID-19 con AHAI se relacionan con mal pronóstico y estancia hospitalaria prolongada, principalmente cuando el nivel de hemoglobina (Hb) está por debajo de 12 g/L. Los autores informaron que el 14,7 % de los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y el 9 % de los pacientes que no estaban en la UCI tenían AHAI, con una tasa de mortalidad del 32 % entre los pacientes con prueba directa de antiglobulina positiva [17]. Lazarian et al. (2020) informaron siete casos de AHAI que comprenden tipos cálidos y fríos durante el curso temprano de COVID-19. Cuatro pacientes tenían trastornos linfoides, y esto per se podría explicar el efecto desencadenante de la infección por SARS-CoV-2 en la inducción de autoinmunidad [19]. Significativamente, la infección por SARS-CoV-2 puede causar trastornos autoinmunes hematológicos en sujetos predispuestos tanto en ancianos como en niños, y se han descrito varios casos de AHAI en un entorno pediátrico de COVID-19 [20 , 21].

AHAI y la anemia relacionada conducen a reducir la saturación de oxígeno, la isquemia de órganos críticos y los trastornos hemodinámicos [17]. Cuando coincide con la tormenta de citoquinas asociada con COVID-19, la hemólisis inmune mediada por SARS-CoV-2 se volvió alta. AbouYabis y Bell (2021) resumieron un número creciente de casos de AHAI fríos y cálidos notificados en el contexto de la infección por COVID-19 presentada durante la tormenta de citocinas inducida por el SARS-CoV-2. Aunque el mecanismo exacto de AHAI que contribuye a COVID-19 sigue siendo desconocido, se sugiere la alteración en la presentación del antígeno que crea antígenos crípticos causados por la respuesta inflamatoria rica en citoquinas del SARS-CoV-2 [22]. Además, como causa la intensa respuesta de fase aguda en COVID-19, la desregulación del sistema del complemento [23], se ha sugerido que los complejos inmunes y los productos del complemento que se encuentran en la superficie de las células de los glóbulos rojos afectan su reología y promueven la trombosis intravascular [24].



Esto es consistente con la coagulopatía intravascular diseminada observada con falla multiorgánica posterior de AHAI caliente en un paciente con COVID-19 [25]. La hipercoagulabilidad y la respuesta inflamatoria exacerbada pueden afectar los glóbulos rojos, lo que hace que las membranas sean frágiles con menor elasticidad, lo que lleva a embolias y coágulos en pacientes con COVID-19 [26]. Finalmente, el hierro y la ferritina sérica resultantes de la hemólisis pueden generar estrés oxidativo. Se ha demostrado que la hiperferritinemia y la alteración de la homeostasis del hierro contribuyen al daño endotelial y provocan cambios ultraestructurales en los glóbulos rojos de los pacientes con COVID-19. Además, AHAI puede conducir a una trombosis pulmonar [27]. Curiosamente, la trombosis asociada con AIHA con aglutinina fría podría ser el síntoma de presentación en pacientes con COVID-19 [28]. Además, la AHAI de tipo caliente puede causar una embolia pulmonar. La exposición anormal a la fosfatidilserina (FS), las micropartículas derivadas de los glóbulos rojos y la captación de óxido nítrico podrían ser el mecanismo potencial de la trombosis en la AHAI de tipo cálido. La destrucción de los glóbulos rojos conduce a una mayor exposición de FS en la superficie exterior de los glóbulos rojos. FS actúa como un sitio de acoplamiento para los complejos enzimáticos involucrados en las vías de coagulación; hace que los glóbulos rojos sean más adhesivos y conduce a la formación de anticuerpos antifosfolípidos. Las metaloproteinasas derivadas de los glóbulos rojos se liberan durante la hemólisis y actúan como factores tisulares que desencadenan la trombosis. Los metaloproteinasas también se correlacionan con el dímero D y la formación del complejo trombina-antitrombina. El óxido nítrico es secuestrado por la hemoglobina liberada de los glóbulos rojos hemolizados, lo que conduce a la agregación plaquetaria desinhibida y la vasoconstricción que conduce a la trombosis [29]. Estos hallazgos sugieren la causalidad entre la patología eritrocítica y la trombosis en estos pacientes [30].

SARS-CoV-2 y lesión directa de eritrocitos

La metahemoglobinemia es un trastorno de la hemoglobina causado por la oxidación del hierro Hb de ferroso a férrico con falla en la capacidad de transporte de oxígeno, lo que lleva a hipoxia, cianosis e insuficiencia respiratoria [28]. La metahemoglobinemia puede ser inducida por fármacos como la dapsona, la sulfonamida, los anestésicos locales y el ácido ascórbico [31] o infecciones virales, como la influenza, debido a la inducción del estrés oxidativo y la oxidación del hierro Hb como resultado [32].



Lopes et al. (2021) informaron un estudio de caso de metahemoglobinemia inducida por SARS-CoV-2 y anemia no hemolítica debido al estrés oxidativo agravado por la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD) [33]. En un estudio de acoplamiento, Liu y Li (2021) identificaron dos proteínas SARS-CoV-2, S y ORF3a, capaces de unirse a las cadenas 1-beta de la hemoglobina, lo que provoca la desnaturalización de la Hb y la aglutinación inmunológica [34]. Curiosamente, en un estudio de cohortes, DeMartino et al. (2020) no han demostrado daños directos en los glóbulos rojos y la Hb durante la infección por SARS-CoV-2 [35]. Independientemente de los hallazgos establecidos, se han destacado varios posibles mecanismos fisiopatológicos. Cavezzi et al. (2020), en su revisión narrativa, señalaron que la infección por SARS-CoV-2 se asocia con daño citopático directo de los glóbulos rojos circulantes y sus precursores en la médula ósea o glóbulos rojos indirectos por coagulopatía intravascular y tormenta de citoquinas. Estos cambios patológicos están respaldados por la presencia de anisocitosis generada por cambios conformacionales tanto en las proteínas de la membrana de los glóbulos rojos como en los lípidos [36]. Estos cambios conformacionales en la proteína anquirina-1 de la superficie de los glóbulos rojos parecen deberse a la similitud molecular con la proteína espiga del SARS-CoV-2 [37].

Además de ACE2, el tropismo del virus por los eritrocitos está asociado con el cluster de diferenciación 147 (CD147), también conocido como basigina o inductor de metaloproteinasas de la matriz extracelular (EMMPRIN), una glicoproteína transmembrana altamente expresada en los glóbulos rojos [38]. CD147 media al SARS-CoV-2 que ingresa a los glóbulos rojos por endocitosis [39], lo que lleva a la desregulación de la vía de señalización de los glóbulos rojos CD147-ciclofilina A con hemólisis posterior [40]. Por lo tanto, los anticuerpos contra CD147 como mepolizumab pueden atenuar la invasión y la hemólisis del SARS-CoV-2 [41]. De manera similar, la azitromicina y otros macrólidos también pueden inhibir la interacción entre el SARS-CoV-2 y el CD147 en las membranas de los glóbulos rojos y otras células huésped. Por lo tanto, estos antibióticos también pueden considerarse un fármaco con efecto terapéutico potencial en el tratamiento de la COVID-19 y la anemia hemolítica asociada [42]. Sin embargo, Shilts et al. (2021) no han demostrado interacciones entre SARS-CoV-2 y CD147.



En su experimento, no se observaron cambios en la susceptibilidad a este virus en células epiteliales de pulmón humano después de eliminarlas mediante CRISPR/Cas9 basigin de su superficie [43]. De hecho, la expresión de CD147 es estimulada por el estado de hiperinflamación [44]. Raony y Figueiredo (2020) confirmaron que en una tormenta de citoquinas inducida por COVID-19, hay una sobreexpresión de CD147 que facilita la unión de la proteína de punta del SARS-CoV-2 a las células de la retina [45]. Por lo tanto, la expresión más alta de los glóbulos rojos CD147 puede mediar en la interacción entre los glóbulos rojos y el SARS-CoV-2 incluso en ausencia de ACE2. De hecho, se ha informado que las células T deficientes en ACE2 pueden infectarse con SARS-CoV-2 a través de CD147 [46].

Además, se ha demostrado que la inducción del estrés oxidativo intraeritrocitario por la carga viral es perjudicial para las proteínas de los eritrocitos, incluidas las que intervienen en la función de la membrana, la defensa antioxidante y el transporte y suministro de oxígeno [47]. La susceptibilidad de los glóbulos rojos aumenta a ser dañados por las inflamaciones microangiopáticas asociadas [48]. En un estudio de caso, Lancman et al. (2021) informaron hemólisis intravascular con anemia hemolítica negativa de Coombs en pacientes con COVID-19, lo que sugiere una lesión directa de los glóbulos rojos debido a la interacción SARS-CoV-2/CD147 [49]. Se sugiere que este último, junto con las reacciones inflamatorias asociadas, induce cambios en la membrana estructural de los eritrocitos y activaciones del complemento que, en conjunto, provocan hemólisis intravascular y extravascular [47 , 50].

En cuanto al tropismo del virus al eritrocito, Cosic et al. (2020), utilizando el modelo de reconocimiento resonante, propusieron que el SARS-CoV-2 también podría infectar los glóbulos rojos al unirse a la proteína RBC Band3 [51]. Band3, la proteína intercambiadora de aniones 1, es más abundante en los glóbulos rojos maduros y controla, entre otros, la homeostasis de bicarbonato/cloruro. Esta proteína se considera un sitio de acoplamiento para las proteínas estructurales necesarias para la integridad de la membrana [52] y es obligatoria para la liberación de oxígeno y los procesos metabólicos [51]. Por lo tanto, la unión de la proteína pico del SARS-CoV-2 a la proteína RBC Band3 altera la función de transporte de oxígeno, lo que provoca una hipoxia grave y alteraciones metabólicas que aumentan el riesgo de lesión de los glóbulos rojos y el efecto hemolítico [13 , 51].]. La proteína Band3 inhibe la función de la enzima glucolítica durante la saturación normal de oxígeno. Sin embargo, durante la hipoxia, la oxi-Hb compete con la proteína Band3 para favorecer la vía glucolítica que aumenta el ATP



de los glóbulos rojos para promover la liberación de oxígeno y prevenir la hipoxia tisular [53]. Además, Tomás et al. (2020), en un estudio observacional que involucró a 29 pacientes con COVID-19 y 23 controles sanos, reveló que los glóbulos rojos de pacientes con COVID-19 tenían una vía glucolítica alta con oxidación y fragmentación de la proteína de membrana, incluida la proteína Band3, la espectrina beta y la anquirina. [47]. Esta alteración en la proteína de membrana se asocia con cambios en el metabolismo de los lípidos de los glóbulos rojos, en particular los esfingolípidos, la acil-carnitina y los ácidos grasos. El metabolito glucolítico de RBC alto se considera una vía compensatoria contra la hipoxia inducida por SARS-CoV-2 para mejorar la carga de oxígeno de Hb [54]. Debido a que la proteína Band3 estabiliza la desoxi-Hb y controla la carga de oxígeno, está cambiando el metabolismo de los glóbulos rojos hacia la derivación de hexosa-monofosfato y previene la susceptibilidad de los glóbulos rojos a los efectos del estrés oxidativo durante la hipoxia inducida por COVID-19 [55]. Estos hallazgos sugieren un impacto potencial de la infección por SARS-CoV-2 en las proteínas estructurales y el metabolismo de los lípidos de los glóbulos rojos. Por lo tanto, la hipoxia inducida por COVID-19 o el SARS-CoV-2 pueden inhibir la proteína Band3, interrumpiendo el metabolismo de los glóbulos rojos, la integridad estructural, el transporte de oxígeno y la circulación en el torrente sanguíneo [56]. Además, el SARS-CoV-2 reduce la capacidad antioxidante de los glóbulos rojos, incluida la actividad de G6PD, y provoca la deformabilidad de los glóbulos rojos asociada con un alto riesgo de hemólisis [47]. La actividad reducida de G6PD contribuye a la oxidación de proteínas estructurales que dan como resultado la deformabilidad de los glóbulos rojos y su susceptibilidad a la coagulación y trastornos tromboembólicos en pacientes con COVID-19 grave [57].

Asimismo, la esfingosina-1-fosfato (S1P), también conocida como lisesfingolípido, es un mediador lipídico bioactivo liberado principalmente por los glóbulos rojos y en menor medida por las plaquetas y las células endoteliales. S1P tiene efectos inmunomoduladores en la mitigación del SARS-CoV-2 y los trastornos inflamatorios inducidos por infecciones virales. La reducción del nivel sérico de S1P se correlaciona con la gravedad de COVID-19 y reduce la producción de glóbulos rojos o la lesión inducida por SARS-CoV-2 [58 , 59]. En general, el efecto neto de la anemia hemolítica inducida por la infección por SARS-CoV-2 es una lesión directa de los glóbulos rojos o indirectamente a través de la inducción de auto-Abs contra la membrana de los glóbulos rojos.



Manejo de COVID-19 en el escenario de AHAI

La rápida propagación y la alta mortalidad del SARS-CoV-2 requieren un rápido descubrimiento de agentes antivirales efectivos para controlar esta pandemia. La falta de opciones de tratamiento hizo que los ensayos clínicos probaran medicamentos farmacológicos existentes como remdesivir, cloroquina, hidroxicloroquina, ivermectina, lopinavir-ritonavir, azitromicina, doxiciclina, rivaroxabán e inhibidores de la proteasa para reutilizarlos para el tratamiento de COVID-19. Dado que algunos de estos agentes pueden estar implicados en la patogenia de la AIHA, se debe considerar el riesgo al evaluar la eficacia y la seguridad de posibles fármacos de reutilización en el tratamiento de las infecciones por COVID-19 [60 , 61].

Se ha demostrado que tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina inhiben el SARS-CoV-2 en un rango de concentración micromolar mediante el bloqueo de la interferencia dependiente de catepsina L y PH con la endocitosis viral. Tanto la cloroquina como la hidroxicloroquina se usaron para controlar el COVID-19 según los datos preliminares que sugieren su capacidad para limitar las replicaciones virales [62 , 63]. Doyno et al. (2020), sin embargo, han revelado que la hidroxicloroquina podría aumentar el riesgo de hemólisis en pacientes con COVID-19 con deficiencia de G6PD. Por lo tanto, se debe realizar una medición de la actividad de esta enzima antes de iniciar la terapia [62]. Sorprendentemente, un estudio a gran escala no apoyó estos hallazgos [63].

A pesar de la controversia sobre el beneficio potencial de la ribavirina en el tratamiento de la COVID-19 [64], Eslami et al. (2020) han revelado la eficacia de la ribavirina en la inhibición de la replicación del SARS-CoV-2 [65]. Sin embargo, su ingesta prolongada puede aumentar el riesgo de anemia hemolítica debido a la acumulación dentro de los glóbulos rojos y la inducción del daño oxidativo de la membrana [66]. Además, el estudio de Nabil et al. (2020) reveló que la reutilización de medicamentos antivirales como arbidol, remdesivir, ritonavir y lopinavir puede causar anemia hemolítica por mecanismos desconocidos en pacientes con COVID-19 [67]. Finalmente, la Organización Mundial de la Salud recomendó no usar cloroquina, hidroxicloroquina, remdesivir y lopinavir/ritonavir en el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 [60]. Por lo tanto, es necesaria y justificada una revisión exhaustiva de los medicamentos utilizados en el tratamiento de la COVID-19 para determinar el posible efecto hemolítico, ya que la anemia se correlaciona con la gravedad de la COVID-19 [68].



Recientemente se ha iniciado la discusión de las complicaciones hematológicas tras la vacunación contra el SARS-CoV-2. Además de desarrollar trombosis inmune asociada a la vacuna con trombocitopenia, como Fattizzo et al. (2021), se produjeron brotes hemolíticos en pacientes con AHAI fría y caliente que recibieron vacunas Moderna o Pfizer-BioNTech [69]. Fátima et al. (2022) también informaron un caso de un paciente que desarrolló AHAI mediada por IgG después de la vacunación con la vacuna Moderna COVID-19 [70]. En general, las exacerbaciones hemolíticas que ocurren durante la COVID-19 son más graves que las que aparecen después de la vacuna contra el SARS-CoV-2 [69 , 70].

Diagnóstico AHAI en el contexto de la infección por COVID-19

El diagnóstico de AHAI se basa en la detección de anemia hemolítica por el nivel de Hb y marcadores bioquímicos de hemólisis (a menudo respaldados por frotis de sangre y recuento absoluto de reticulocitos), seguido de una demostración de patogenia autoinmune. La clasificación adicional depende principalmente del patrón monoespecífico (clase de Ig y/o proteína del complemento en la superficie de RBC) y solo ocasionalmente en autoanticuerpos contra GR y suero, mientras que la anemia y la hemólisis se identifican con base en el hemograma completo (CBC), recuento de reticulocitos, frotis de sangre periférica, biomarcadores séricos que incluyen bilirrubina, lactato deshidrogenasa (LDH), haptoglobina y nivel de hemoglobina en orina [10].

Según Lazarian et al. (2020), el tiempo entre los síntomas de COVID-19 y el inicio de AHAI con signos marcados de hemólisis osciló entre 4 y 13 días [19]. Se informaron pruebas Coombs directas positivas para IgG y C3 en varios casos de COVID-19 [71 - 74] y anticuerpos calientes en cuatro de los siete casos informados por Lazarian et al. [19]. Marcadores de hemólisis, incluida la anemia, defectos en la membrana de los glóbulos rojos, esferocitosis [74], reticulocitosis [75], también se observaron bilirrubinemia no conjugada, aumento de la actividad de LDH sérica, ferritina y niveles bajos de haptoglobina [10 , 73 , 74 , 76]. Además, se informó un aumento de los niveles de dímero D y C-reactivo debido a la hipercoagulabilidad y la respuesta hiperinflamatoria en la mayoría de los casos de AHAI asociados con el SARS-CoV-2 [19 , 72 - 74 , 76]. Los exámenes extensos, incluidas las radiografías de tórax, mostraron opacidades bilaterales [73 , 76], mientras que la tomografía computarizada de tórax mostró cambios típicos de infección por COVID-19 en el pulmón [74 , 75].



Retos y perspectivas de futuro

Aún quedan desafíos, incluido el diagnóstico de hemólisis en pacientes con COVID-19, que puede estar enmascarado por la haptoglobina de fase aguda elevada relacionada con la infección [74-76]. Dado que la complejidad de la interacción fisiopatológica entre la infección por SARS-CoV-2 y los eventos hemolíticos aún requiere más estudios, se necesita más investigación para desarrollar enfoques de diagnóstico integrales adaptados a las características fisiopatológicas individuales de cada enfermedad. La mejor comprensión de las patogenias interconectadas permitirá el desarrollo de biomarcadores específicos junto con una terapia exacta. Dado que las anemias hemolíticas se asocian cada vez más con la COVID-19, la detección y el tratamiento tempranos de estas afecciones pueden prevenir resultados de mal pronóstico en estos pacientes. En este contexto, los emergentes sistemas de diagnóstico sensibles, rápidos, selectivos y en el punto de atención para la detección del virus son una respuesta [77 , 78]. Además, el biomonitoreo relacionado con la coagulopatía y otras patologías puede ser objeto de análisis que ayuden a los médicos a planificar intervenciones clínicas relacionadas con el manejo individualizado [30]. Esto es aún más importante, considerando que el Instituto de salud de Estados Unidos recomendó la minimización de las visitas ambulatorias para limitar la exposición de los pacientes con anemia a las infecciones por SARS-CoV-2. De hecho, estos pacientes corren el riesgo de diagnósticos no eficientes y la retirada de la terapia de prueba eficaz [14]. Este problema es tanto más grave cuanto que la pandemia de COVID-19 sorprende constantemente a los sistemas de salud, y las continuas variaciones en las estructuras del SARS-CoV-2 contribuyen a que surjan nuevas variantes que hacen que la infección viral sea más transmisible, contagiosa y grave [79]. En este contexto, una aplicación más amplia del conocimiento actual sobre tecnologías que utilizan nanosistemas antibacterianos y antivirales de alto rendimiento también puede llegar a mitigar la transmisión del SARS-CoV-2 [80].

CONCLUSIONES

En conjunto, los datos discutidos aquí destacan que la infección por SARS-CoV-2 puede provocar anemia hemolítica directamente a través de una lesión citopática o indirectamente a través de la inducción de auto-Abs.



Por lo tanto, se requiere una investigación exhaustiva sobre los mecanismos potenciales de la anemia hemolítica inducida por SARS-CoV-2 y diagnósticos específicos relacionados que cubran la etiología compleja. Los diagnósticos adaptados a las características fisiopatológicas individuales de cada enfermedad exigen un examen completo y continuo. Sin embargo, persisten los desafíos, incluida la recomendación de visitas ambulatorias limitadas. Una aplicación más completa de los nanosistemas inteligentes puede contribuir a las pruebas de amplio espectro y al diagnóstico temprano de la infección por SARS-CoV-2 y puede mitigar la transmisión del SARS-CoV-2, por lo que puede ser parte de la estrategia de protección de este grupo vulnerable de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI. Comparison of deferasirox and deferoxamine effects on iron overload and immunological changes in patients with blood transfusion-dependent β -thalassemia. *Asian J Transfus Sci.* 2017;11:13–17. doi: 10.4103/0973-6247.200768.
2. Berentsen S, Barcellini W. Autoimmune hemolytic anemias. *N Engl J Med.* 2021;385:1407–1419. doi: 10.1056/NEJMra2033982.
3. Hill QA, Hill A, Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv.* 2019;3:1897–1906. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000036.
4. Chaudhary RK, Das SS. Autoimmune hemolytic anemia: from lab to bedside. *Asian J Transfus Sci.* 2014;8:5–12. doi: 10.4103/0973-6247.126681.
5. Liebman HA, Weitz IC. Autoimmune hemolytic anemia. *Med Clin North Am.* 2017;101:351–359. doi: 10.1016/j.mcna.2016.09.007.
6. Giannotta JA, Fattizzo B, Cavallaro F, Barcellini W. Infectious complications in autoimmune hemolytic anemia. *J Clin Med.* 2021;10(1):164. doi: 10.3390/jcm10010164.
7. Pathak S. Convalescent plasma: Would it prove to be magic potion/boon in the current scenario of COVID pandemic? *Asian J Transfus Sci.* 2020;14:1–3. doi: 10.4103/0973-6247.290652.
8. Al-kuraishy HM, A-M T, Al-Gareeb AI, Musa RA, Ali ZH. COVID-19 pneumonia in an Iraqi pregnant woman with preterm delivery. 0:1-1



9. Lugnier C, Al-Kuraishy HM, Rousseau E. PDE4 inhibition as a therapeutic strategy for improvement of pulmonary dysfunctions in Covid-19 and cigarette smoking. *Biochem Pharmacol.* 2021;185:114431 . doi: 10.1016/j.bcp.2021.114431.
10. Gehrs BC, Friedberg RC. Autoimmune hemolytic anemia. *Am J Hematol.* 2002;69:258–271. doi: 10.1002/ajh.10062.
11. Abouyabis AN, Bell GT. Hemolytic anemia complicating COVID-19 infection. *J Hematol.* 2021;10:221–227. doi: 10.14740/jh906.
12. Maslov DV, Simenson V, Jain S, Badari A. COVID-19 and cold agglutinin hemolytic anemia. *TH Open.* 2020;4:e175–e177. doi: 10.1055/s-0040-1715791.
13. Russo A, Tellone E, Barreca D, Ficarra S, Laganà G. Implication of COVID-19 on erythrocytes functionality: red blood cell biochemical implications and morpho-functional aspects. *Int J Mol Sci.* 2022;23:2171. doi: 10.3390/ijms23042171.
14. Roy NBA, Telfer P, Eleftheriou P, de la Fuente J, Drasar E, Shah F, Roberts D, Atoyebi W, Trompeter S, Layton DM, et al. Protecting vulnerable patients with inherited anaemias from unnecessary death during the COVID-19 pandemic. *Br J Haematol.* 2020;189:635–639. doi: 10.1111/bjh.16687.
15. Severance TS, Rahim MQ, French J, Baker RM, Shriner A, Khaitan A, Overholt KM. COVID-19 and hereditary spherocytosis: a recipe for hemolysis. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68:e28548. doi: 10.1002/pbc.28548.
16. Fronza Michele, F B, Stirpe Emanuele. Acute lung failure due to COVID-19 in a patient with sickle cell anemia. *Minerva Pneumologica* 2020. 2021;59(2):44–6.
17. Algassim AA, Elghazaly AA, Alnahdi AS, Mohammed-Rahim OM, Alanazi AG, Aldhuwayhi NA, Alanazi MM, Almutairi MF, Aldeaillej IM, Kamli NA, et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol.* 2021;100:37–43. doi: 10.1007/s00277-020-04256-3.
18. Taherifard E, Taherifard E, Movahed H, Mousavi MR. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases. *Hematology.* 2021;26:225–239. doi: 10.1080/16078454.2021.1881225.



19. Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, Siavellis J, Jacquy C, Re D, Merabet F, Mekinian A, Braun T, Damaj G, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection. *Br J Haematol.* 2020;190:29–31. doi: 10.1111/bjh.16794.
20. Vega Hernández P, Borges Rivas Y, Ortega Sánchez E, Marqués Cabrero A, Remedios Mateo L, Silvera Roig P, Infante Quintanar A, Díaz-Delgado Peñas R, Sánchez Escudero V, García-García ML. Autoimmune hemolytic anemia in a pediatric patient with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39:e288. doi: 10.1097/INF.0000000000002809.
21. Zama D, Pancaldi L, Baccelli F, Guida F, Gottardi F, Dentale N, Esposito F, Masetti R, Viale P, Pession A. Autoimmune hemolytic anemia in children with COVID-19. *Pediatric Blood & Cancer.* 2022;69(2):e29330. doi: 10.1002/psc.29330.
22. AbouYabis AN, Bell GT. Hemolytic anemia complicating COVID-19 infection. *J Hematol.* 2021;10:221–227. doi: 10.14740/jh906.
23. D'Alessandro A, Thomas T, Dzieciatkowska M, Hill RC, Francis RO, Hudson KE, Zimring JC, Hod EA, Spitalnik SL, Hansen KC. Serum proteomics in COVID-19 patients: altered coagulation and complement status as a function of IL-6 level. *J Proteome Res.* 2020;19:4417–4427. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00365.
24. Lam LKM, Reilly JP, Rux AH, Murphy SJ, Kuri-Cervantes L, Weisman AR, Ittner CAG, Pampena MB, Betts MR, Wherry EJ, et al. Erythrocytes identify complement activation in patients with COVID-19. *American J Physiol-Lung Cell Molecular Physiol.* 2021;321:L485–L489. doi: 10.1152/ajplung.00231.2021.
25. Damani J. Disseminated intravascular coagulopathy from warm autoimmune hemolytic anemia in a patient with COVID-19. *Chest.* 2020;158:A397. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.388.
26. Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, Bredenkamp JC, Laubscher GJ, Lourens PJ, Steenkamp J, Kell DB, Pretorius E. Covid-19: the rollercoaster of fibrin(Ogen), D-dimer, Von Willebrand factor, P-selectin and their interactions with endothelial cells, platelets and erythrocytes. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14):5168. doi: 10.3390/ijms21145168.
27. Solari D, Alberio L, Ribi C, Grandoni F, Stalder G. Autoimmune hemolytic anemia and pulmonary embolism: an association to consider. *TH Open.* 2021;05:e8–e13. doi: 10.1055/s-0040-1721733.



28. Patil NR, Herc ES, Girgis M (2020) Cold agglutinin disease and autoimmune hemolytic anemia with pulmonary embolism as a presentation of COVID-19 infection. *Hematol Oncol Stem Cell Ther.* 10.1016/j.hemonc.2020.06.005
29. Elmassry M, Vutthikraivit W, Abdelmalek J, Rahman MR, Makram J, Mortagy M, Test V. Warm autoimmune hemolytic anemia as a rare cause of pulmonary embolism. *Chest.* 2020;158:A2095–A2096. doi: 10.1016/j.chest.2020.08.1810.
30. Venter C, Bezuidenhout JA, Laubscher GJ, Lourens PJ, Steenkamp J, Kell DB, Pretorius E. Erythrocyte, platelet, serum ferritin, and P-selectin pathophysiology implicated in severe hypercoagulation and vascular complications in COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8234. doi: 10.3390/ijms21218234.
31. Kang C, Kim DH, Kim T, Lee SH, Jeong JH, Lee SB, Kim JH, Jung MH, Lee KW, Park IS. Therapeutic effect of ascorbic acid on dapsone-induced methemoglobinemia in rats. *Clin Exp Emerg Med.* 2018;5:192–198. doi: 10.15441/ceem.17.253.
32. Palmer K, Dick J, French W, Floro L, Ford M. Methemoglobinemia in patient with G6PD deficiency and SARS-CoV-2 infection. *Emerg Infect Dis.* 2020;26(9):2279–2281. doi: 10.3201/eid2609.202353.
33. Lopes DV, Lazar Neto F, Marques LC, Lima RBO, Brandão AAGS. Methemoglobinemia and hemolytic anemia after COVID-19 infection without identifiable eliciting drug: a case-report. *IDCases.* 2021;23:e01013. doi: 10.1016/j.idcr.2020.e01013.
34. Liu Wenzhong Lh (2021) COVID-19: attacks the 1-beta chain of hemoglobin and captures the porphyrin to inhibit human heme metabolism. *ChemRxiv.* Cambridge: Cambridge Open Engage
35. DeMartino AW, Rose JJ, Amdahl MB, Dent MR, Shah FA, Bain W, McVerry BJ, Kitsios GD, Tejero J, Gladwin MT. No evidence of hemoglobin damage by SARS-CoV-2 infection. *Haematologica.* 2020;105:2769–2773. doi: 10.3324/haematol.2020.264267.
36. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review *Clin Pract.* 2020;10:1271. doi: 10.4081/cp.2020.1271.



37. Angileri F, Légaré S, Marino Gammazza A, Conway de Macario E, Macario AJL, Cappello F. Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19? *Br J Haematol.* 2020;190:e92–e93. doi: 10.1111/bjh.16883.
38. Varadarajan S, Balaji TM, Sarode SC, Sarode GS, Sharma NK, Gondivkar S, Gadmail A, Patil S. EMMPRIN/BASIGIN as a biological modulator of oral cancer and COVID-19 interaction: Novel propositions. *Med Hypotheses.* 2020;143:110089 . doi: 10.1016/j.mehy.2020.110089.
39. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P, Wei D, Zhang Y, Sun XX, Gong L, et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:283. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x.
40. Behl T, Kaur I, Aleya L, Sehgal A, Singh S, Sharma N, Bhatia S, Al-Harrasi A, Bungau S. CD147-spike protein interaction in COVID-19: get the ball rolling with a novel receptor and therapeutic target. *Sci Total Environ.* 2022;808:152072 . doi: 10.1016/j.scitotenv.2021.152072.
41. Bian H, Zheng ZH, Wei D, Zhang Z, Kang WZ, Hao CQ, Dong K, Kang W, Xia JL, Miao JL et al (2020) Meplazumab treats COVID-19 pneumonia: An open-labelled, concurrent controlled add-on clinical trial. *medRxiv* 2020.2003.2021.20040691. 10.1101/2020.03.21.20040691.
42. Ulrich H, Pillat MM. CD147 as a target for COVID-19 treatment: suggested effects of azithromycin and stem cell engagement. *Stem Cell Rev Rep.* 2020;16:434–440. doi: 10.1007/s12015-020-09976-7.
43. Shilts J, Crozier TWM, Greenwood EJD, Lehner PJ, Wright GJ. No evidence for basigin/CD147 as a direct SARS-CoV-2 spike binding receptor. *Sci Rep.* 2021;11:413. doi: 10.1038/s41598-020-80464-1.
44. Miao J, Zhang K, Zheng Z, Zhang R, Lv M, Guo N, Xu Y, Han Q, Chen Z, Zhu P. CD147 expressed on memory CD4. *Front Immunol.* 2020;11:545980. doi: 10.3389/fimmu.2020.545980.
45. Raony Í, Saggiaro de Figueiredo C (2020) Retinal outcomes of COVID-19: possible role of CD147 and cytokine storm in infected patients with diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 165:108280. 10.1016/j.diabres.2020.108280.London



46. Tan L, Wang Q, Zhang D, Ding J, Huang Q, Tang YQ, Miao H. Lymphopenia predicts disease severity of COVID-19: a descriptive and predictive study. *Signal Transduct Target Ther.* 2020;5:33. doi: 10.1038/s41392-020-0148-4.
47. Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, Issaian A, Nemkov T, Hill RC, Francis RO, Hudson KE, Buehler PW, Zimring JC, et al. Evidence of structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients. *J Proteome Res.* 2020;19:4455–4469. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00606.
48. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021;9(3):e14726. doi: 10.14814/phy2.14726.
49. Lancman G, Marcellino BK, Thibaud S, Troy K. Coombs-negative hemolytic anemia and elevated plasma hemoglobin levels in COVID-19. *Ann Hematol.* 2021;100:833–835. doi: 10.1007/s00277-020-04202-3.
50. Bhardwaj N, Singh A. Splenectomy modulates the erythrocyte turnover and Basigin (CD147) expression in mice. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2020;36:711–718. doi: 10.1007/s12288-020-01272-1.
51. Cosic I, Cosic D, Loncarevic I. RRM prediction of erythrocyte band3 protein as alternative receptor for SARS-CoV-2 virus. *Appl Sci.* 2020;10:4053. doi: 10.3390/app10114053.
52. Nemkov T, Reisz JA, Xia Y, Zimring JC, D'Alessandro A. Red blood cells as an organ? How deep omics characterization of the most abundant cell in the human body highlights other systemic metabolic functions beyond oxygen transport. *Expert Rev Proteomics.* 2018;15:855–864. doi: 10.1080/14789450.2018.1531710.
53. Reisz JA, Wither MJ, Dzieciatkowska M, Nemkov T, Issaian A, Yoshida T, Dunham AJ, Hill RC, Hansen KC, D'Alessandro A. Oxidative modifications of glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase regulate metabolic reprogramming of stored red blood cells. *Blood.* 2016;128:e32–42. doi: 10.1182/blood-2016-05-714816.



54. Zhou Y, Ding N, Yang G, Peng W, Tang F, Guo C, Chai X. Serum lactate dehydrogenase level may predict acute respiratory distress syndrome of patients with fever infected by SARS-CoV-2. *Ann Transl Med.* 2020;8:1118. doi: 10.21037/atm-20-2411.
55. Del Vecchio L, Locatelli F. Hypoxia response and acute lung and kidney injury: possible implications for therapy of COVID-19. *Clin Kidney J.* 2020;13:494–499. doi: 10.1093/ckj/sfaa149.
56. Aguiar JA, Tremblay BJ, Mansfield MJ, Woody O, Lobb B, Banerjee A, Chandiramohan A, Tiessen N, Cao Q, Dvorkin-Gheva A et al (2020) Gene expression and. *Eur Respir J* 56. 10.1183/13993003.01123-2020.
57. D'Alessandro A, Fu X, Kaniyas T, Reisz JA, Culp-Hill R, Guo Y, Gladwin MT, Page G, Kleinman S, Lanteri M, et al. Donor sex, age and ethnicity impact stored red blood cell antioxidant metabolism through mechanisms in part explained by glucose 6-phosphate dehydrogenase levels and activity. *Haematologica.* 2021;106:1290–1302. doi: 10.3324/haematol.2020.246603.
58. Marfia G, Navone S, Guarnaccia L, Campanella R, Mondoni M, Locatelli M, Barassi A, Fontana L, Palumbo F, Garzia E, et al. Decreased serum level of sphingosine-1-phosphate: a novel predictor of clinical severity in COVID-19. *EMBO Mol Med.* 2021;13:e13424. doi: 10.15252/emmm.202013424.
59. Selim S, Sunkara M, Salous AK, Leung SW, Berdyshev EV, Bailey A, Campbell CL, Charnigo R, Morris AJ, Smyth SS. Plasma levels of sphingosine 1-phosphate are strongly correlated with haematocrit, but variably restored by red blood cell transfusions. *Clin Sci (Lond)* 2011;121:565–572. doi: 10.1042/CS20110236.
60. Alam S, Kamal TB, Sarker MMR, Zhou JR, Rahman SMA, Mohamed IN. Therapeutic effectiveness and safety of repurposing drugs for the treatment of COVID-19: position standing in 2021. *Front Pharmacol.* 2021;12:659577. doi: 10.3389/fphar.2021.659577.
61. Ha F, John A, Zumwalt M. The Southwest Respiratory and Critical Care Chronicles. 10.12746/swrccc.v9i37.795
62. Doyno C, Sobieraj DM, Baker WL. Toxicity of chloroquine and hydroxychloroquine following therapeutic use or overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2021;59:12–23. doi: 10.1080/15563650.2020.1817479.



63. Mohammad S, Clowse MEB, Eudy AM, Criscione-Schreiber LG. Examination of hydroxychloroquine use and hemolytic anemia in G6PDH-deficient patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2018;70:481–485. doi: 10.1002/acr.23296.
64. Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol.* 2020;92:740–746. doi: 10.1002/jmv.25798.
65. Eslami G, Mousaviasl S, Radmanesh E, Jelvay S, Bitaraf S, Simmons B, Wentzel H, Hill A, Sadeghi A, Freeman J, et al. The impact of sofosbuvir/daclatasvir or ribavirin in patients with severe COVID-19. *J Antimicrob Chemother.* 2020;75:3366–3372. doi: 10.1093/jac/dkaa331.
66. Sato S, Moriya K, Furukawa M, Saikawa S, Namisaki T, Kitade M, Kawaratani H, Kaji K, Takaya H, Shimozato N, et al. Efficacy of L-carnitine on ribavirin-induced hemolytic anemia in patients with hepatitis C virus infection. *Clin Mol Hepatol.* 2019;25:65–73. doi: 10.3350/cmh.2018.0070.
67. Nabil A, Uto K, Elshemy MM, Soliman R, Hassan AA, Ebara M, Shiha G. Current coronavirus (SARS-CoV-2) epidemiological, diagnostic and therapeutic approaches: an updated review until June 2020. *EXCLI J.* 2020;19:992–1016. doi: 10.17179/excli2020-2554.
68. Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L, Chen R, Xie J, Liu M, Wu J, et al. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: a retrospective cohort study. *J Med Virol.* 2021;93:1478–1488. doi: 10.1002/jmv.26444.
69. Fattizzo B, Pasquale R, Bellani V, Barcellini W, Kulasekararaj AG. Complement mediated hemolytic anemias in the COVID-19 era: case series and review of the literature. *Front Immunol.* 2021;12:791429. doi: 10.3389/fimmu.2021.791429.
70. Fatima Z, Reece BRA, Moore JS, Means RT. Autoimmune hemolytic anemia after mRNA COVID vaccine. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2022;10:232470962110732. doi: 10.1177/23247096211073258.
71. Lopez C, Kim J, Pandey A, Huang T, Deloughery TG. Simultaneous onset of COVID-19 and autoimmune haemolytic anaemia. *Br J Haematol.* 2020;190:31–32. doi: 10.1111/bjh.16786.



72. Nair LJ, Regukumar A, Baalamurugan KT. COVID-19-associated severe autoimmune hemolytic anemia: a rare case report. *Saudi J Med Med Sci.* 2021;9:276–279. doi: 10.4103/sjmms.sjmms_203_21.
73. Brazel D, Eid T, Harding C. Warm and cold autoimmune hemolytic anemia in the setting of COVID-19 disease. *Cureus.* 2021;13:e18127. doi: 10.7759/cureus.18127.
74. Hindilerden F, Yonal-Hindilerden I, Akar E, Yesilbag Z, Kart-Yasar K. Severe autoimmune hemolytic anemia in COVID-19 infection, safely treated with steroids. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2020;12:e2020053. doi: 10.4084/MJHID.2020.053.
75. Campos-Cabrera G, Mendez-Garcia E, Mora-Torres M, Campos-Cabrera S, Campos-Cabrera V, Garcia-Rubio G, Jose-Luis CV (2020) Autoimmune hemolytic anemia as initial presentation of COVID-19 infection. *Blood* 136:8. 10.1182/blood-2020-139001.
76. Huda Z, Jahangir A, Sahra S, Rafay Khan Niazi M, Anwar S, Glaser A (2021) A Case of COVID-19-associated autoimmune hemolytic anemia with hyperferritinemia in an immunocompetent host. *Cureus* 13(6):e16078. 10.7759/cureus.16078.
77. Ahmadvand A, Gerislioglu B, Ramezani Z, Kaushik A, Manickam P, Ghoreishi SA. Functionalized terahertz plasmonic metasensors: femtomolar-level detection of SARS-CoV-2 spike proteins. *Biosens Bioelectron.* 2021;177:112971. doi: 10.1016/j.bios.2021.112971.
78. Kaushik AK, Dhau JS, Gohel H, Mishra YK, Kateb B, Kim NY, Goswami DY. Electrochemical SARS-CoV-2 sensing at point-of-care and artificial intelligence for intelligent COVID-19 management. *ACS Appl Bio Mater.* 2020;3:7306–7325. doi: 10.1021/acsbm.0c01004.
79. Mostafavi E, Dubey AK, Teodori L, Ramakrishna S, Kaushik A (2020) SARS-CoV-2 Omicron variant: A next phase of the COVID-19 pandemic and a call to arms for system sciences and precision medicine. *MedComm* 3. 10.1002/mco2.119.
80. Tiwari S, Juneja S, Ghosal A, Bandara N, Khan R, Wallen SL, Ramakrishna S, Kaushik A. Antibacterial and antiviral high-performance nanosystems to mitigate new SARS-CoV-2 variants of concern. *Curr Opin Biomed Eng.* 2022;21:100363. doi: 10.1016/j.cobme.2021.100363.

