



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA**

“Incidencia de alteraciones hemostáticas, daño endotelial y pronóstico de pacientes con infección de SARS-Cov-2 en las primeras 72 horas de hospitalización.”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

P R E S E N T A :

AMBRIZ MATA MICHEL JERZY

DIRECTOR DE TESIS

Q.C. BRENDA SARAÍ ZÚÑIGA ASCENCIO

ASESORES

Q.F.B. PATRICIA VIDAL MILLÁN

Q.F.B. MARÍA DEL PILAR CEDILLO MARTINEZ



Ciudad de México

Junio 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADEZCO

A la Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, perteneciente a la máxima casa de estudios la UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO, quien me brindo todo lo necesario para mi formación academia, profesional y laboral, así como los conocimientos transmitidos en cada etapa de estudio por los excelentes profesores que conforman tan amada universidad.

A la gran institución que me abrió los brazos y me dio la oportunidad de desarrollarme, profesional y académicamente, realizando en ella mi servicio social y este gran proyecto escrito, el cual es vital para mi desarrollo profesional.

!!!GRACIAS INER "ISMAEL COSIO VILLEGAS"!!!

Al laboratorio clínico del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas" y en particular a la jefa del Laboratorio Ma. Esther Jaime Capetillo, quien me dio la oportunidad y confianza para poder desarrollar mis proyectos y llevarlos a cabo en tan prestigiada institución, formándome y demostrándome el valor de la profesión que desarrollare.

Al Químico José Luis Bañuelos Flores, quien fue mi mentor y quien en cada momento de mi estancia en el laboratorio clínico me brindó todo su apoyo, confianza, conocimientos y sus consejos, y agradeciéndole de la misma forma lo mejor que me pudo brindar que fue y sigue siendo su amistad.

Al Químico y a las Técnicas, José Eduardo Figueroa Aguirre; Alma Lucia Tinajero Rodríguez y María Elena Díaz Martínez, respectivamente, quienes me brindaron su conocimiento, su experiencia, su apoyo y amistad incondicional en todo momento.

Al Químico Jesús Martínez Rafael y a la Técnica Liliana Figueroa por su apoyo en la contribución de este trabajo escrito.

A la Química Margarita Sánchez Hernández y a la Ing. Alma Rosa Martínez, por permitirme ser parte del turno donde desarrolle mi proyecto junto a su desempeño laboral, por brindarme de igual manera su amistad, confianza y apoyo en los requerimientos para este proyecto.

Al personal del laboratorio clínico, María de los Ángeles Rodríguez Ventura, Andrés Gamboa Espinosa, Arturo Bernal García, Genaro Reyes Ríos, Griselda Chacan Pale, Juan Carlos Corona Alcántara, Rene Guevara Gutiérrez, Sergio López Torres, quienes con su amistad me permitieron formar parte de su área de trabajo que es el laboratorio, brindando parte de sus conocimientos, experiencias y habilidades en sus diferentes áreas.

A mis amigas y amigo que forman parte de esta gran institución y que me apoyaron permitiéndome expandir mis conocimientos, capacidades y habilidades a su área, gracias, Carmen Orozco Medrano, Adriana Arteaga Díaz, Joan Sebastián Mendoza Flores, Miriam Aguilar Velázquez del área Banco de Sangre del INER.

Un agradecimiento especial a mi jefa laboral la Q.F.B. Araceli Hernández Cruz, quien me permitió proseguir con mi proyecto hasta poder culminarlo, permitiéndome de la misma forma poder ser parte de su gran equipo de trabajo en la prestigiosa Institución de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán, a la Dra Anabel Ordaz Vázquez perteneciente a esta prestigiosa institución, quien me brindo su apoyo incondicional, su tiempo y sobre todo sus conocimientos e inspiración en el término y desarrollo de mi proyecto.

DEDICATORIA

A mis Padres Santiago Ambriz Montoya y María Guadalupe Mata López, quienes, con trabajo y desvelo, con alegrías y enojos, con sus defectos y virtudes, pudieron entregarme lo mejor de ellos, apoyándome en las decisiones de mi vida, por brindarme su amor, su amistad y por saber guiarme en cada momento de mi vida. Gracias les doy, por permitirme ser el profesionista que a partir de este momento seré, por enseñarme valores, responsabilidades y respeto, a la vida, a las personas y en especial a Dios, por enseñarme a seguir adelante en las vicisitudes de la vida. Por eso este trabajo junto al esfuerzo que realice se los dedico a uds, los amo demasiado.

Al amor de mi vida, mi compañera, mi amiga y mi confidente, a ti mi amor, te dedico este esfuerzo, porque gracias a ti, a tus consejos y en especial tu apoyo incondicional pude lograr terminar mi carrera y sobre todo este proyecto, gracias por formar parte de mi vida y llenar cada momento de alegrías.

GRACIAS, AMOR L.M.C

A mis profesores Patricia Vidal Millán, Pilar Cedillo Martínez, Pablo Juárez de los Santos y Gildardo Herrera Quiroz, quienes en cada momento de mi vida y de mi formación siempre supieron entregar lo más valioso de ellos, que es su vocación, esa vocación que como propósito y objetivo está en formar excelentes profesionales, responsables, dedicados y lo más humanos posibles. Ya que educar no es hacer aprender algo que no se sabía, si no hacer que alguien sea algo que no existía, les agradezco por todas sus palabras, su aliento, apoyo, disciplina y su constancia, ya que han formado en mí a una persona que ama su trabajo y lo que hasta hoy realiza, gracias por todo el esfuerzo y conocimiento brindado, a cada uno de Uds. los llevo en mi corazón y memoria, ya que fueron parte de este gran esfuerzo y sueño cumplido, ¡¡Gracias a todos Uds.!!

Al Dr. Manuel Castillejos y a la Q.C. Brenda Saraí Zúñiga Ascencio, que con el esfuerzo que junto con ellos realice fue posible desarrollar este proyecto, el cual tiene un significado único que conlleva, esfuerzo, dedicación, desvelos, amistad, colaboración, nerviosismos y alegrías, todo este proyecto no solo es mío, es especialmente de Uds.

A mi amado Padre y amigo Margarito Ambriz Ortega, que en donde se encuentre sé que nunca se apartara de mí, quien tuvo que partir al llamado de Dios para vivir con él en el cielo, le agradezco por ser parte de mi vida y estar cuando más lo necesitaba, por alegrarme mis días con sus locuras, enojos y travesuras, por desvelarse a mi lado y preocuparse por mi cuando no dormía, por eso y más te agradezco papá, te amo y espero que donde te encuentres estés orgulloso de mí, que a pesar de tu partida me sigues enseñando, ya que aprendí a vivir con tigo y ahora debo aprender a vivir sin tu presencia, más sin embargo en alma y espíritu sigues con migo y especialmente sigues estando en mi corazón .

¡¡GRACIAS!!!

CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN.....	3
MARCO TEORICO.....	6
Epidemiología	6
Descripción de origen del SARS-CoV-2.....	8
Estructura del virus y su patología	10
Sintomatología y correlación clínica.....	16
Inflamación y endotelio.....	27
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	32
HIPOTESIS	34
OBJETIVOS.....	35
Objetivos generales:	35
Objetivos específicos:	35
MATERIAL Y METODOS	36
Diseño de estudio	36
Universo de estudio	36
Variables.....	39
Variable dependiente	39
Variable independiente.....	39
Variables intervinientes:.....	39
Técnicas o instrumentos	39
Pruebas, equipo y método.....	40
Procedimiento	42
Análisis estadísticos.....	42
RESULTADOS	43
DISCUSIÓN	49
CONCLUSIÓN.....	62
REFERENCIAS	63

RESUMEN

Introducción: En las primeras etapas del SARS-Cov-2, se presentan síntomas de infección respiratoria aguda grave, y algunos pacientes desarrollan rápidamente el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SIRA) y otras complicaciones graves, una de las muchas causas puede ser la activación endotelial sistémica ocasionadas por el virus y las lesiones, son causas importantes de falla del sistema multiorgánico en pacientes con sepsis que finalmente son seguidas por insuficiencia orgánica múltiple. Por lo tanto, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de los casos críticos es de vital importancia. Los niveles plasmáticos elevados de FvW se asociaron de forma independiente con más insuficiencia orgánica y mortalidad sistémica, lo que sugiere que el grado de activación endotelial pulmonar y sistémica y la lesión puede ser un determinante importante de los resultados clínicos en pacientes que cursen con la infección por COVID-19, por lo que no solamente hablaremos de parámetros hemostáticos para la determinación de coagulopatías, sino también de otros factores de los cuales serán relacionados conforme los parámetros analíticos evaluados durante la estancia del paciente.

Material y Método: Se llevo a cabo un estudio de cohorte con un seguimiento de medición basal, a las 24, 48 y 72 horas de hospitalización. Se calculo la probabilidad de supervivencia individual mediante el método de Kaplan Meier en grupos de pacientes con sintomatología y comorbilidades características (Conjuntivitis, cianosis, vomito, HAS y Diabetes mellitus), calculando de la misma forma la incidencia de la alteración hemostática y de daño endotelial en parámetros anormales durante el periodo de seguimiento.

Resultados. Se reclutaron 249 pacientes con diagnóstico de SARS-Cov-2, de los cuales 168/249 fueron hombres (67.5%) y 81/249 mujeres (32.5%). El rango de edad fue de 44 a 62 años, con una media de 54 años. La diabetes mellitus (DM) se presentó en 69/249 (27.7%) pacientes, EPOC 6/249 (2.4%), Asma 3/149 (1.2%), Inmunosupresión 4/249 (1.6%), Hipertensión arterial sistémica HAS 79/249 (31.7%), como comorbilidades. Fueron intubados 187/249 (75.1%) pacientes de los cuales el 56.6 % de ellos fallecieron a causa del SARS-Cov-2.

El vómito, la conjuntivitis y la cianosis se presentaron en 141/237 (59.5%) pacientes vivos con significancia estadística con respecto a los pacientes que tuvieron como desenlace la muerte, así mismos pacientes vivos que presentaron DM e HAS 141/238 (59.2%) con significancia estadística respecto a los pacientes que presentaron como desenlace la muerte.

Se analizaron las variables hemostáticas y de daño endotelial de 249 pacientes, se observó un incremento en las primeras 72 horas de evolución en TT (40% - 75.1%), Fibrinógeno (95.6%), DD (83.1% -93.6%), FVIII (11.2% - 93.2%) y FvW (1.2% – 100%), con significancia estadística. (Tabla III) Mientras que hubo valores que se mantuvieron dentro de los parámetros normales.

INTRODUCCIÓN

El Instituto Nacional de Enfermedad Respiratorias es un hospital de tercer nivel de atención, que se ha convertido en el primer lugar de referencia nacional de pacientes infectados por coronavirus SARS-Cov-2, siendo las alteraciones tromboembólicas pulmonares, unas de las patologías agregadas más frecuentes debido al proceso inflamatorio que presentan los pacientes.

En las primeras etapas del SARS-Cov-2, se presentan síntomas de infección respiratoria aguda grave, y algunos pacientes desarrollan rápidamente el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SIRA) y otras complicaciones graves, una de las muchas causas puede ser la activación endotelial sistémica ocasionadas por el virus, y las lesiones son causas importantes de falla del sistema multiorgánico en pacientes con sepsis que finalmente son seguidas por insuficiencia orgánica múltiple. Por lo tanto, el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno de los casos críticos es de vital importancia.(1)

El seguimiento de laboratorio es clave en etapas tempranas de pacientes con neumonía por COVID-19, donde se incluyan concentraciones elevadas de dímero D en plasma junto con marcadores cardíacos aumentados y otros marcadores hemostáticos como lo han marcado varios estudios. Por ejemplo, en el estudio realizado en el artículo *“Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia”* del 2020, informa que los niveles plasmáticos elevados de productos de degradación de fibrina, incluidos los dímeros D, constituyen un biomarcador independientemente significativo de mal pronóstico.(2) Así mismo en otro estudio realizado por Zhou y colegas en el consejo

interino de cardiología informado en la evidencia sobre complicaciones cardiovasculares de SARS-CoV-2/COVID-19, informaron que 117 de 172 pacientes que se presentaron con COVID-19 habían aumentado la activación de la coagulación, según lo indicado por las concentraciones elevadas de dímero D en la presentación de los datos ($> 0.5 \text{ ug/mL}$). Por lo que con base a dicha información nos damos cuenta de la diversificación de coagulopatías que se pueden presentar en diferentes pacientes, así como en los distintos procesos.(3)

Entre otras coagulopatías se encuentran los individuos normales, de los cuales los multímeros grandes del VWF se dividen en multímeros más pequeños en el plasma mediante una proteasa específica de corte del VWF, conocida como ADAMTS-13.(4)(5) Los bajos niveles de ADAMTS-13 son un sello distintivo de la púrpura trombocitopénica trombótica, pero también se han informado en una variedad de pacientes con enfermedades críticas, incluidos pacientes con cirrosis hepática descompensada y pacientes con afecciones inflamatorias agudas, incluidas las infecciones respiratorias.(6)(7)

Los niveles plasmáticos elevados de FvW se asociaron de forma independiente con más insuficiencia orgánica y mortalidad sistémica, lo que sugiere que el grado de activación endotelial pulmonar y sistémica y la lesión puede ser un determinante importante de los resultados clínicos en pacientes que cursen con la infección por COVID-19, por lo que no solamente hablaremos de parámetros hemostáticos para la determinación de coagulopatías, sino también de otros factores de los cuales serán relacionados conforme los parámetros analíticos evaluados durante la estancia del paciente.

En este estudio, evaluaremos las alteraciones hemostáticas y coagulopatías asociadas a Covid-19 en pacientes adultos a las 0, 24, 48 y 72 horas, adicionalmente se obtendrá la información clínica y epidemiológica, se determinarán los datos clínicos de laboratorio de coagulación para la gravedad de COVID-19. Donde se pretenderá relacionar la sepsis viral, la cual es causada por el SARS-Cov2 que se asocia con una activación endotelial generalizada en tener niveles de vWF el cual puede ser un indicador temprano de este daño en los pacientes graves hospitalizado.

MARCO TEORICO

Epidemiologia

Durante las últimas dos décadas, se han identificado dos coronavirus zoonóticos como causa de brotes de enfermedades de alto impacto: el síndrome respiratorio agudo grave (SARS, por sus siglas en inglés) y el síndrome respiratorio del Oriente Medio (MERS, por sus siglas en inglés). SARS y MERS surgieron en 2003 y 2012, respectivamente; SARS en China y MERS en el Oriente Medio. SARS provocó 8,098 infectados y 774 muertes en 2002 y MERS, desde su aparición en 2012 a la fecha, ha ocasionado 2,494 casos y 858 muertes. Los agentes etiológicos de ambas enfermedades tienen características en común: son coronavirus altamente patógenos para los humanos y sus reservorios animales originales son los murciélagos (en el caso de SARS el reservorio intermedio fue el gato civet y en el caso de MERS son los camellos dromedarios). Durante 2016 y 2017, otro coronavirus derivado de murciélagos causó un brote grave en animales, conocido como el síndrome de diarrea aguda porcina (SADS, por sus siglas en inglés), ocasionando la muerte de 24,693 lechones a lo largo de 4 granjas en China. En este brote, el coronavirus fue transmitido directamente de los murciélagos a los cerdos, a través de sus heces.(8)

El 31 de diciembre de 2019, 27 casos de neumonía de etiología desconocida fueron notificados en Wuhan, provincia de Hubei, China.(9)(10)

El número de casos se incrementó con rapidez; los análisis de laboratorio excluyeron posibles agentes conocidos como adenovirus, gripe, SARS-CoV y MERS-CoV, hasta que el 9 de enero de 2020 se hizo público que se trataba de un

nuevo coronavirus. La identificación se realizó por secuenciación del RNA extraído de muestras de lavado broncoalveolar; adicionalmente, el virus fue cultivado en células de epitelio respiratorio humano y en las líneas celulares Huh-7 y Vero E6. El nuevo coronavirus fue nombrado inicialmente “WH-Human 1 coronavirus” (WHCV), y con posterioridad 2019-nCoV; finalmente, se le incluyó en la misma especie del SARS-CoV y se le denominó SARS-CoV-2; la enfermedad causada por SARS-CoV2 se designó como COVID-19 (de “Coronavirus disease 2019”).(10)

La enfermedad, conocida a partir del 12 de enero de 2020 como COVID-19, era producida por un nuevo coronavirus que, a partir del 11 de febrero recibiría el nombre de SARS-CoV-2 y se ha propagado por todo el planeta amenazando la estabilidad global no solo por el número de infecciones, enfermos y muertes, sino también por el daño psicológico y económico que produce.(9)

La emergencia sanitaria, reconocida ya como una pandemia, tuvo su punto de inflexión cuando el 23 de febrero de 2020 la ciudad de Wuhan, donde fueron notificados los primeros casos, fue declarada en cuarentena.(9) Ante la rápida expansión del virus a través de distintos países, el Director General de la OMS declaró la situación de pandemia el 11 de marzo de 2020.(11) Los datos recogidos hasta el 3 de abril indican más 970,000 casos en todo el mundo, con una mortalidad promedio del 5,2 %.(10)

El 28 de junio de 2020 a las 11:00 p.m., 216 países notificaban la presencia del virus, el número de casos en el planeta se estimaba en 9,825,539 y las muertes en 495,388.(9)

Descripción y origen del SARS-CoV-2

Se han identificado dos características genómicas notables en el SARS-CoV-2. La primera es la optimización de la unión de su proteína espiga S (S, de su término original en inglés Spike) al receptor humano, enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). La estrecha unión a ECA2 podría explicar la transmisión eficiente de SARS-CoV-2 entre humanos, como lo fue en SARS-CoV. Esta alta afinidad de unión a ECA2 es probablemente el resultado de una selección natural en el humano, o en un hospedero intermedio, permitiendo la unión óptima entre el virus y la célula. Lo anterior, orienta a que el SARS-CoV-2 es el producto de una evolución natural, no de una manipulación intencionada. La segunda característica genómica notable del SARS-CoV-2 es la presencia de un sitio de escisión polibásica en la unión de S1 y S2, las dos subunidades de la proteína espiga S, a través de la inserción de 12 nucleótidos, lo cual posteriormente condujo a la adquisición prevista de tres glicanos unidos a alrededor del sitio. Esto permite una escisión efectiva por furina y otras proteasas, pudiendo tener un papel en la determinación de la infectividad viral y en el rango de hospederos. Existen dos escenarios que pueden explicar el origen del SARS-CoV-2, en los cuales pudo haber adquirido las dos características genómicas antes descritas: (i) selección natural en un hospedero animal antes de la transmisión zoonótica y (ii) selección natural en humanos después de la transmisión zoonótica.(8)(12)

En lo referente a la selección natural en un hospedero animal antes de la transmisión zoonótica, muchos casos tempranos de COVID-19 fueron vinculados al mercado de Huanan, en Wuhan. Es posible que una fuente animal estuviera

presente en esta ubicación. La secuencia del genoma del SARS-CoV-2 es 96.2 % idéntica al genoma del coronavirus RaTG13, encontrado en la especie de murciélagos *Rhinolophus affinis*, y a la vez, comparte 79.5 % de identidad con el genoma del SARS-CoV. Los datos genéticos orientan a que el SARS-CoV-2 pudo haberse originado en murciélagos. Aunque con base en los resultados de la secuenciación genómica del virus y su análisis evolutivo, se considera al murciélago como el reservorio original más probable del SARS-CoV-2, a la fecha se desconoce la especie animal específica a través de la cual se llevó a cabo la transmisión zoonótica en China, pudiendo haber sido transmitido el virus directamente del reservorio original al hombre, o bien, a través de anfitriones intermedios desconocidos. Los candidatos más fuertes a la fecha, como anfitriones intermedios entre el reservorio original y el humano para la transmisión de SARS-CoV-2, son los pangolines (*Manis javanica*). Lo anterior, tomando en cuenta que se han aislado de ellos coronavirus cuyos genomas se identifican ampliamente con SARS-CoV-2 y, además, son vendidos ilegalmente en los mercados de vida silvestre en China.(8)(12)

En cuanto a la selección natural en humanos después de la transmisión zoonótica, es posible que un progenitor de SARS CoV-2 saltara a los humanos, adquiriendo las características genómicas antes descritas posterior al salto, a través de un fenómeno de adaptación durante la transmisión no detectada de humano a humano. La presencia en los pangolines de un dominio de unión al receptor, muy similar al encontrado en la proteína espiga S del SARS-CoV-2, significa que probablemente esta característica ya se encontraba en el virus que saltó a los

humanos. Esto abre las puertas a que la inserción del sitio de escisión polibásica, se produjera durante transmisión de persona a persona.(8)

Existe una tercera posibilidad que puede explicar el origen del SARS-CoV-2: una liberación o fuga inadvertida de laboratorio. Al respecto, se han llevado a cabo durante muchos años investigaciones que implican siembras a repetición de coronavirus asociados a murciélagos en cultivos celulares y/o modelos animales, en laboratorios de bioseguridad nivel 2 en todo el mundo, y hay eventos documentados de fugas accidentales de SARS-CoV. Por lo tanto, se debe tener en cuenta la posibilidad de una liberación inadvertida de laboratorio de SARS-CoV-2.(8)

El o los orígenes de una pandemia son importantes, ya que la comprensión de cómo un virus animal saltó fronteras e infectó a los humanos, ayudará en la prevención de futuros eventos zoonóticos. Por ejemplo, si SARSCoV-2 adquirió sus nuevas características genómicas “preadaptándose” en otra especie animal, existe el riesgo de futuros eventos de resurgimiento. A diferencia de si el proceso adaptativo ocurrió ya durante la transmisión de humano a humano; entonces, incluso si se repiten las transferencias zoonóticas, es poco probable que el virus “despegue” si no cuenta con la misma serie de mutaciones.(8)

Estructura del virus y su patología

El SARS-CoV-2 es un beta coronavirus envuelto, conteniendo un ARN de cadena sencilla (ssRNA, por sus siglas en inglés), no segmentado, en sentido positivo; pertenece al subgénero sarbecovirus, subfamilia *Orthocoronavirinae*(8) (Figura 1)(10). Se les llama coronavirus por la corona de puntas que se observa

alrededor del virus en imágenes de microscopía electrónica. Estas puntas corresponden a las glicoproteínas espiga S, distribuidas en toda la superficie viral, 2/3 del ARN viral codifican 16 proteínas no estructuradas, que interfieren con la respuesta inmune innata del hospedero. La parte restante (1/3) del genoma del virus codifica 4 proteínas estructurales esenciales, incluida la glicoproteína espiga S que presenta una subunidad S1 la cual interviene en la afinidad del virus por la ECA2, subunidad S2 que facilita la fusión de la membrana celular; la proteína de membrana (M), responsable del transporte transmembrana de nutrientes, liberación del RNA a la célula huésped y eventual formación de su envoltura; las proteínas N y E, las cuales son proteínas estructurales encargadas de interactuar con la inmunidad innata del huésped. (Figura 2).(8)(10)(13)

SUPERREINO <i>Riboviria</i>			
ORDEN <i>Nidovirales</i>			
SUBORDEN <i>Cornidovirineae</i>			
FAMILIA <i>Coronaviridae</i>			
SUBFAMILIA <i>Orthocoronavirinae</i>	GÉNERO <i>Betacoronavirus</i>	SUBGÉNERO <i>Embecovirus</i>	ESPECIE <i>Human coronavirus 229E</i> <i>Human coronavirus HKU1</i>
		<i>Hibecovirus</i>	
		<i>Merbecovirus</i>	<i>Middle East respiratory syndrome-related coronavirus (MERS-CoV)</i>
		<i>Nobecovirus</i>	
		<i>Sarbecovirus</i>	<i>Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus (SARS-CoV, SARS-CoV-2)</i>

Figura 1. Ubicación taxonómica de las especies de *Betacoronavirus* que infectan al ser humano. SARS-CoV-2 pertenece a la especie *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*.(10)

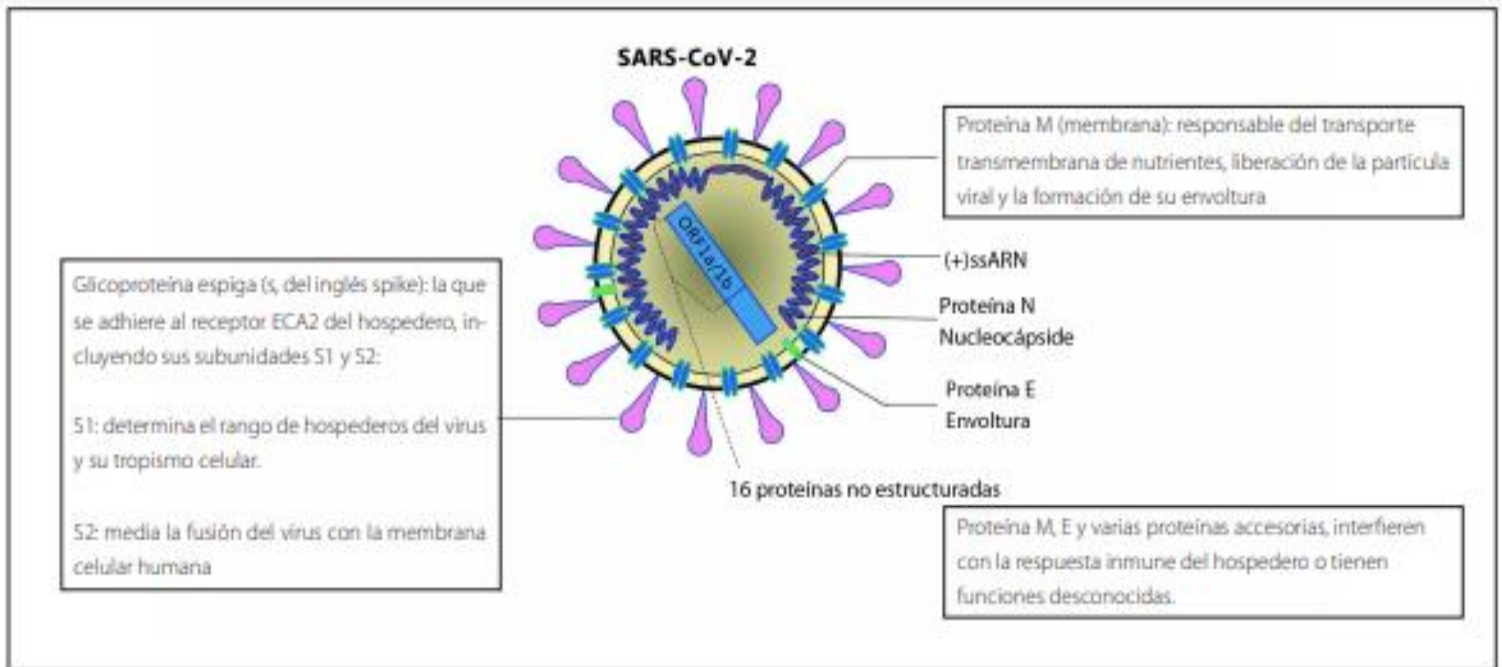


Figura 2. Estructura del SARS-CoV-2. (14)

La unión a un receptor expresado por las células hospedero es el primer paso de una infección viral. El receptor celular que se ha identificado para la glicoproteína espiga S de SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). La afinidad de la glicoproteína espiga S del SARS-CoV-2 por ECA2 es igual o superior a la encontrada en los SARS-CoV aislados durante la epidemia de SARS, de 2002 a 2003.(8)(10)

La enzima convertidora de angiotensina (ECA) es una ectoenzima que favorece la conversión de angiotensina I a angiotensina II, y se encuentra predominantemente a nivel pulmonar y en el endotelio vascular, aunque está presente en casi todos los tejidos del cuerpo.(13)

Este es un paso crítico para la entrada del virus, en el cual la glicoproteína espiga S utiliza sus dos subunidades funcionales para lograrlo: la subunidad S1, responsable de la unión con el receptor de la célula hospedero y la subunidad S2, responsable de la fusión del virus con las membranas celulares. Cuando la

glicoproteína espiga (S) de SARSCoV-2 se une al receptor ECA2, el complejo resultante es procesado proteolíticamente por la proteasa de serina transmembrana tipo 2 (TMPRSS2, por sus siglas en inglés), lo que conduce a la escisión de ECA2 y a la activación de la glicoproteína espiga S, iniciando así el proceso de unión y fusión del virus con la membrana celular, finalizando con la entrada del virus a la célula hospedero. (Figura 3 y 4)(8)

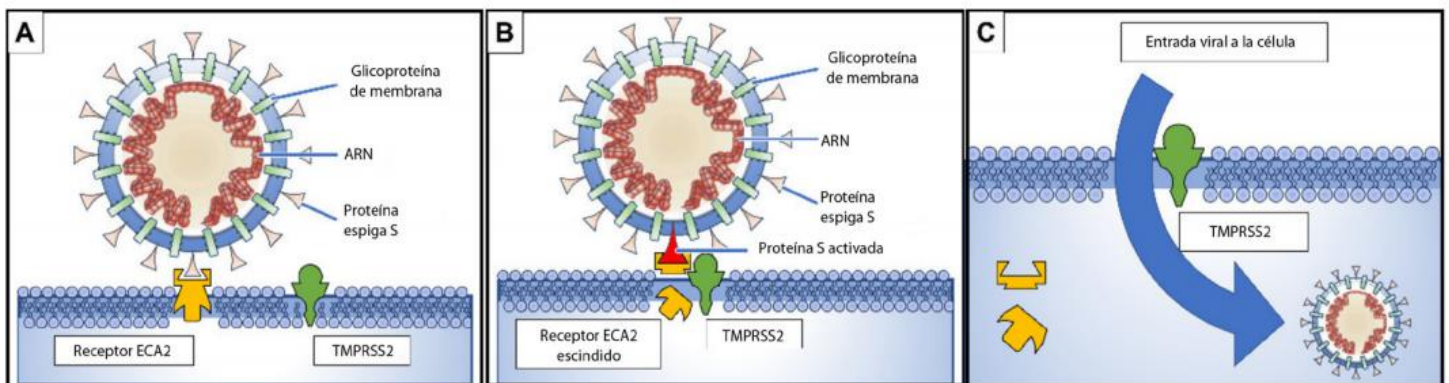


Figura 3. Entrada del SARS-CoV-2 a la célula hospedero. (A) Las proteínas espiga S en la superficie del coronavirus se unen a los receptores enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2) en la superficie de la célula diana; (B) La proteasa de serina transmembrana de tipo II (TMPRSS2) se une y escinde el receptor ECA-2. En el proceso, la proteína espiga S se activa; (C) El receptor ECA 2 escindido y la proteína espiga S activada facilitan la entrada viral. La expresión de TMPRSS2 aumenta la captación celular del coronavirus. (15)

Una vez que se completa la unión virus/membrana celular, inicia la fusión del virus con esta. Al finalizar la fusión virus/membrana celular, el ARN genómico viral se libera en el citoplasma y se desnuda para permitir la formación de las poliproteínas (pp) 1a y 1ab, la transcripción de los ARNs subgenómicos y replicación del genoma viral. Posteriormente, las glicoproteínas de envoltura recién formadas se insertan en el retículo endoplásmico rugoso o en las membranas de Golgi.

Seguidamente, el ARN mensajero y las proteínas de nucleocápside se combinan para formar los viriones. Las partículas virales recién formadas entonces

brotan dentro del compartimento intermedio Retículo Endoplásmico-Golgi (ERGC, por sus siglas en inglés). De este compartimento, las vesículas que contienen los viriones emergen y migran hacia la membrana plasmática celular. Las partículas virales son liberadas por la célula y proceden a infectar nuevas células, en un ciclo repetitivo que culmina con la recuperación o con la muerte del paciente. En la figura 4 y 5 se muestra el ciclo viral de replicación del virus esquemáticamente.(8)

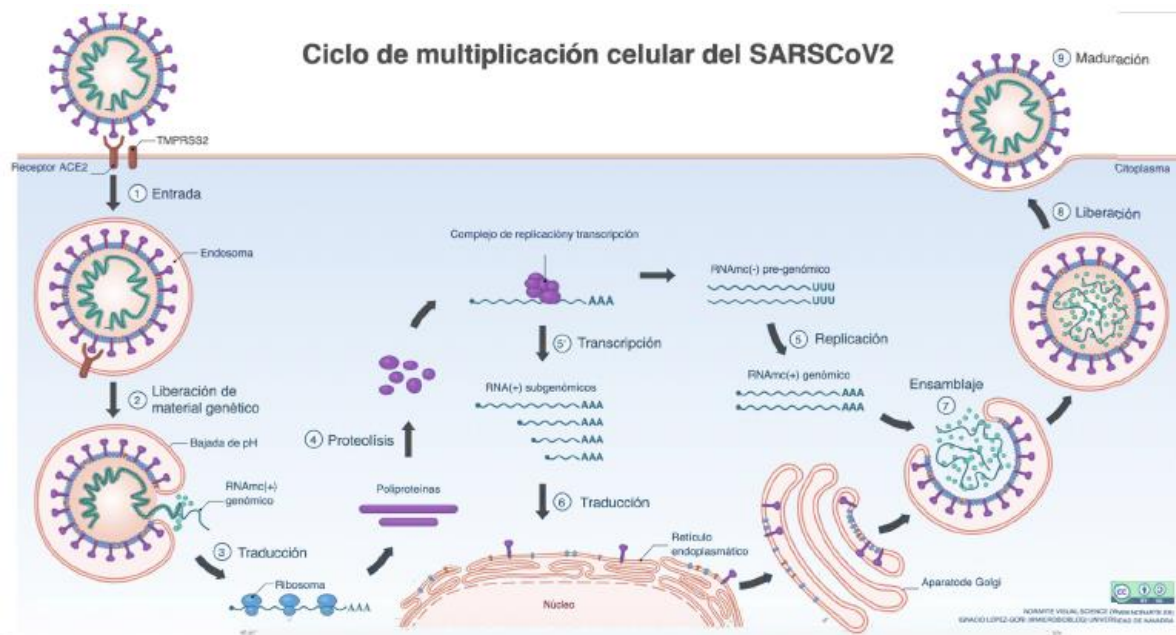


Figura 4 Se ilustra el ciclo de infección del virus en las células huésped humanas. Se puede dividir en 6 etapas principalmente.

1. Entrada del virus a la célula huésped. La proteína S del virus se une al receptor ACE2 de los neumocitos de clase 2 del pulmón y se produce la fusión del virus con la membrana celular huésped.
2. Liberación del material genético viral. Una vez que el virus entra en el interior de la célula, una bajada del pH, provoca que se libere el ARN viral al citosol.
3. Traducción del ARN genómico viral. El ARN genómico del virus se traduce en las proteínas necesarias para continuar la infección.
4. Proteólisis. Mediante la proteasa del virus, las proteínas anteriores se escinden, dando lugar a las 16 proteínas no estructurales.
5. Transcripción/replicación. Algunas de las proteínas no estructurales, forman un complejo de replicación/transcripción, dependiente de la enzima polimerasa viral. Por un lado, se utiliza el ARN genómico como molde para replicarse y formar los genomas de las nuevas partículas virales. Por otro

lado, se producen los llamados ARN subgenómicos a través del proceso de transcripción.

6. Transducción. Los ARN subgenómicos producidos en el proceso de transcripción, se traducen en las proteínas que conforman la estructura del virus (proteínas S, E, M y N). Estas proteínas estructurales ingresan en un compartimento de la célula huésped, llamado retículo endoplásmico, donde la proteína N se combina con el ARN genómico.
7. Ensamblaje. El ensamblaje o formación de las nuevas partículas virales, se produce en los compartimentos celulares, retículo endoplásmico y aparato de Golgi.
8. Liberación. Las nuevas partículas virales, viajan al exterior de la célula para su liberación.
9. Maduración. Las nuevas partículas virales ya están preparadas para infectar nuevas células huéspedes y continuar con la infección.(16)

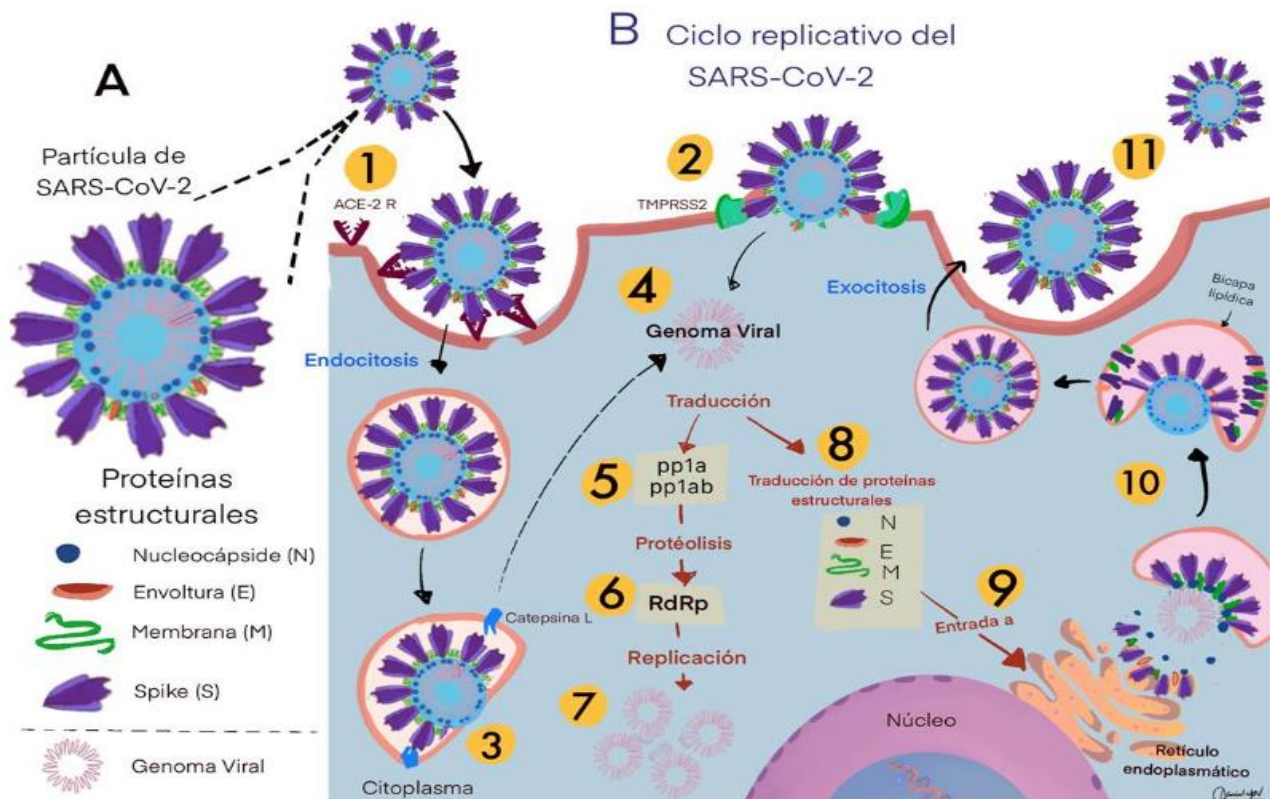


Figura 5. Figura modificada de: De VriesAAF, NethHeartJ. 2020 Jul;28(7-8):366-383. Por EHDL. Lucero Guadalupe Flores Diaz.(17)

Sintomatología y correlación clínica

El periodo de incubación medio es de 4 a 5 días, con un máximo de 14 días. El espectro clínico de la enfermedad es amplio desde enfermedad con síntomas muy ligeros hasta formas de extrema gravedad. La mayoría de los pacientes expresan formas clínicas ligeras o moderadas. Algunas series estudiadas describen formas clínicas ligeras o moderadas (neumonía ligera o sin neumonía) en el 81% de los pacientes, 14% enfermedad severa (disnea, hipoxia, o más del 50% del pulmón afectado en imagen en rango de tiempo de 24 a 48 horas), enfermedad crítica (fallo respiratorio, shock, disfunción múltiple de órganos) en el 5%, casos fatales 2,5%.

La letalidad de COVID-19 varía en diferentes áreas geográficas y países por diferentes razones, algunas aún no bien definidas.(9)

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 presentan un espectro que va desde la ausencia de síntomas hasta las formas más graves, que requieren cuidados intensivos y tienen una alta mortalidad. Según el informe del Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias de 4 de abril de 2020, los síntomas más frecuentes son fiebre o reciente historia de fiebre (68,7% de los casos), tos (68,1%), dolor de garganta (24,1%), disnea (31%), escalofríos (27%), diarrea (14%) y vómitos (6%); cuando la infección se extiende a los pulmones, la neumonía (evidenciada por las imágenes radiográficas) puede ser moderada o grave; y en los casos con mala evolución clínica se presenta insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica, shock séptico, coagulación intravascular y fallo multiorgánico (incluyendo fallo renal).(10)

La infección se inicia en la mucosa del tracto respiratorio superior, desde donde se extiende al inferior. Del pulmón, el virus pasa a la sangre y puede infectar órganos cuyas células expresen el receptor: corazón, riñón, tracto gastrointestinal pueden derivar de la infección: daño cardíaco, fallo renal, diarrea.(10)

Algunos autores diferencian tres fases en la enfermedad. En la fase I, el virus se replica en la mucosa respiratoria y ocurre la viremia; los síntomas son los propios de la infección respiratoria (tos seca), la viremia (fiebre) y, en su caso, la gastroenteritis (vómitos, diarrea); suele aparecer linfopenia. En la fase II, la infección llega al pulmón; continúan la tos y la fiebre; la neumonía puede ser leve o cursar con signos de gravedad (taquipnea, hipoxia); se acentúa la linfopenia y hay una elevación en los niveles de dímero D (un indicador de trastornos de la coagulación, que se eleva, entre otras situaciones clínicas, en las neumonías y estados de inflamación). A partir de aquí, la evolución puede ser buena, con eliminación del virus (detectable por la disminución de la carga viral) y paulatina desaparición de los síntomas, o el enfermo puede entrar en el estado crítico que caracteriza a la fase III: extrema dificultad respiratoria (el enfermo requiere respiración asistida) y un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, de "Systemic Inflammatory Response Syndrome"), con su cohorte de signos (paso de fiebre a hipotermia, taquipnea, taquicardia, hipotensión) que puede llegar a un choque séptico (hipotensión refractaria, coagulación intravascular, isquemia en extremidades, fallo multiorgánico); se elevan los marcadores de inflamación (proteínas de fase aguda, ferritina).(10)

La respuesta inflamatoria tiene valor defensivo, ya que promueve la salida de leucocitos de los vasos sanguíneos y su acumulación en los tejidos infectados; pero

también conlleva una agresión al propio tejido, consecuencia de la liberación de radicales citotóxicos por las células inflamatorias. Por ello, es crucial la regulación de la respuesta, ya que una inflamación excesiva incrementará la gravedad del proceso; la situación extrema es la inflamación generalizada (SIRS), que aparece como consecuencia de una liberación masiva de citocinas proinflamatorias (Interleucina 1, factor necrosante de tumores alfa, interleucina 6, interleucina 12, quimiocinas...), lo que se conoce como “tormenta de citocinas”.(10)

Las respuestas de inmunidad específica corren a cargo de los linfocitos B (respuesta de anticuerpos) y T (inmunidad celular). Mientras que la inmunidad innata actúa de inmediato, la específica, más eficiente en la eliminación de patógenos, tarda algún tiempo en desarrollarse, ya que implica complejas interacciones celulares y mecanismos de activación, proliferación y diferenciación de linfocitos específicos. No todos los anticuerpos que se producen protegen frente a la infección; algunos son capaces de neutralizar la infectividad de los viriones y de acelerar su eliminación, pero otros carecen de eficacia e incluso algunos pueden facilitar la entrada del virus en células que carezcan de receptores para él, pero que posean receptores para la parte inespecífica de las inmunoglobulinas, como ocurre con los macrófagos, neutrófilos y algunas poblaciones linfocitarias. De hecho, este mecanismo, en el que determinados anticuerpos facilitan la infección de células inmunitarias, ha sido descrito en enfermos de SARS y se ha relacionado con la desregulación de las respuestas. En cuanto a la inmunidad celular, incluye la generación de células T citotóxicas que destruyen de forma específica a las células infectadas que están expresando antígenos virales. Las células T también pueden contribuir a la “tormenta de citocinas”, aunque el hecho de que las fases II y III

curseen con linfopenia sugiere que deben ser otras células (macrófagos, células dendríticas) los principales responsables de la respuesta inflamatoria.(10)

Hay una serie de factores que influyen significativamente en la gravedad de COVID-19 y sus tasas de mortalidad: la edad avanzada, y determinadas patologías previas (comorbilidades): enfermedad cardiovascular, diabetes descompensada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), hipertensión, cáncer, situaciones de inmunosupresión. La edad avanzada se asocia en muchos casos a las comorbilidades reseñadas; pero primariamente se asocia a la inmunosenescencia.

En las personas de edad avanzada, hay un deterioro del sistema inmune, que se traduce en una capacidad disminuida para controlar infecciones, pero paradójicamente hay un estado basal proinflamatorio. El repertorio de clones capaces de responder frente a nuevos antígenos se ve reducido, pero también disminuye la función de las células T reguladoras, que producen citocinas antiinflamatorias. Macrófagos y neutrófilos pierden capacidades defensivas, pero hay una desregulación de los inflamomas (complejos de multiproteínas que intervienen en la inflamación y la apoptosis). La linfopenia y el deterioro inmunitario en los ancianos dificultan mucho su recuperación de las situaciones de sepsis, y hay que considerar que, adicionalmente, la propia infección por SARS-CoV-2 causa linfopenia, como ya se ha indicado.(10)

En el extremo opuesto se encuentran los niños. Al parecer, las frecuencias de infección en niños y jóvenes menores de 18 años no son menores que las registradas en adultos, pero la evolución es mucho más leve, con tasas de mortalidad bajísimas. Se ha propuesto que el sistema inmune infantil es muy eficaz

en la eliminación de patógenos, a lo que se podría sumar la protección parcial debida a reacciones cruzadas con coronavirus causantes de algunos de los frecuentes resfriados que afectan a los niños, pero una interesante explicación se basa en la presencia de la forma soluble del receptor (enzima convertidora de angiotensina 2) en niveles mucho más altos en el plasma de niños que en el de adultos; esta forma soluble sería capaz de unirse a la proteína S del virión, que ya no podría acceder al receptor celular: quedaría neutralizado. El hecho de que la infección sea predominantemente leve o incluso asintomática en la población infantil y juvenil sugiere que deben ocupar una notable proporción del conjunto, muy difícil de cuantificar, de infectados no diagnosticados, pero que son fuente de contagio.(10)

Finalmente, hay que tener presente la importancia de los factores genéticos individuales en el curso de la enfermedad; especial relevancia pueden tener los polimorfismos en el receptor del virus, que determinarán una mayor o menor afinidad y eficiencia de entrada del virus en las células, y polimorfismos en el receptor para la parte constante de inmunoglobulinas, que actuarían como anticuerpos facilitadores de la infección.(10)

Por otro lado, aquellos que desarrollan un estado más grave de la enfermedad presentan disnea que puede progresar rápidamente a SDRA. La razón por la que SDRA es una evolución clínica temida, es que en muchos casos requiere ventilación mecánica en Unidades de Cuidado Intensivo (UCI) para su manejo. Aún hacen faltan estudios para entender a profundidad la fisiopatología de la enfermedad y por ende su curso clínico que es bastante incierto, puesto que,

conforme se analizan los casos se encuentra más literatura que evidencia y las complicaciones que abarcan más allá del sistema respiratorio.(18)

Dentro de los efectos que produce la respuesta inmunitaria frente a la infección, encontramos que se pueden ocasionar algunas alteraciones patológicas. Se encuentra que la activación del endotelio vascular y los leucocitos dan como resultado una generación de trombina desregulada que ocurre tanto sistémica como localmente en los pulmones de los pacientes con neumonía grave lo que resulta en depósitos de fibrina con daño tisular posterior y patología microangiopática. Los efectos nocivos de esta generación de trombina se exacerban aún más por la inhibición de la fibrinólisis y el deterioro de los mecanismos anticoagulantes naturales.(19) Se sabe que las complicaciones infecciosas en pacientes críticamente enfermos pueden activar múltiples respuestas inflamatorias y de coagulación sistémica que son vitales para la defensa del huésped pero que pueden conducir a CID. El desencadenamiento de reacciones inflamatorias del huésped también da como resultado una mayor producción de citocinas proinflamatorias que tienen efectos pleiotrópicos, incluida la activación de la coagulación, que, si no se controla, puede provocar coagulopatía de consumo. La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) no solo tiene criterios de diagnóstico para la CID manifiesta, sino que también ha desarrollado y validó una puntuación de coagulopatía inducida por sepsis (SIC). Los cambios de coagulación asociados con SIC son menos severos y ocurren antes en pacientes sépticos que CID. Los cambios ocurren continuamente, con SIC progresando a CID si no se resuelve la etiología subyacente de la sepsis. Ambas definiciones abiertas del ISTH de CID y SIC se han utilizado en informes sobre cambios de coagulación en pacientes con

COVID-19 desde el brote en china.(20) El paciente es llevado a una condición deletérea, por la activación del sistema de defensa del huésped (por vía de amplificación humoral y celular) y da como resultado lo mencionado anteriormente generando una tromboinflamación o inmunotrombosis.(18)

Evidencia de anomalías en los parámetros de coagulación asociados al COVID-19, aparecieron rápidamente en Wuhan primer epicentro del evento que aún era considerado una epidemia. Se reportaron en los primeros 99 pacientes hospitalizados en Wuhan, que el 6% de ellos tenían elevado el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa), 5% el tiempo de protrombina (TP) y un 36% el dímero-D (DD), al igual que biomarcadores de inflamación, incluida la Interleuquina 6 (IL-6), la velocidad de sedimentación eritrocitaria (VSG) y la proteína C reactiva (PCR), también en rangos superiores a la normalidad. (18)

En China se realizaron varios estudios retrospectivos que arrojaron que los parámetros de coagulación de rutina en pacientes con COVID-19 se encontraban alterados, se descubrió que los productos de degradación del fibrinógeno (PDF) y del DD en plasma en los no sobrevivientes eran significativamente más altos que en los sobrevivientes además de una prolongación en los valores del PT y a PTTa.(18)

De manera reciente, estudios clínicos han mostrado que la patogénesis de COVID-19 se encuentra relacionada con el desarrollo de un tipo específico de coagulopatía que difiere de la CIS asociada con sepsis, con niveles relativamente normales de PT, fibrinógeno y plaquetas, a pesar de niveles de dímero-D marcadamente elevados. Aunque la patogenia primaria se pensó como una lesión pulmonar por neumocitos tipo II, con una consecuente neumonía viral que

progresaba a SDRA o síndrome de activación de macrófagos que complica el SDRA que conduce a la CID, la evidencia patológica de la serie de autopsias muestra que el mecanismo patogénico principal es la coagulopatía intravascular pulmonar (CIP), como fue nombrado por primera vez por McGonagle, que es un tipo de trombosis inmune que es distinta de la CID clásica. Los hallazgos patológicos indican que los pulmones son edematosos con hemorragia irregular y macroscópicamente con daño alveolar difuso y trombos de fibrina extensos en los pequeños vasos y capilares distendidos (figura 5). La presentación de numerosos megacariocitos teñidos con CD61 y el factor von Willebrand (FVW) respalda aún más la hipótesis de la coagulación local que es el factor principal de todo el proceso.(21)

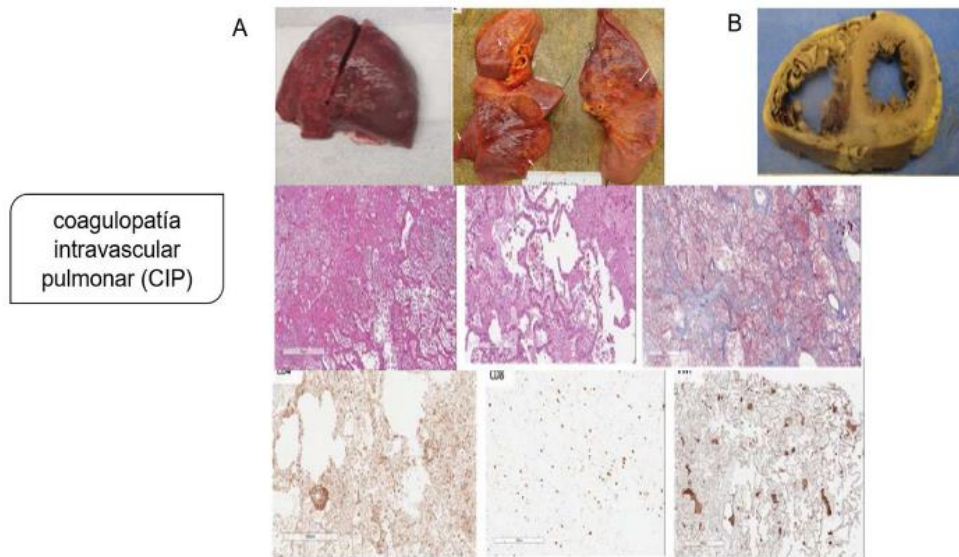


Figura 5. Coagulopatía intravascular pulmonar (CIP) en la infección por SARS-CoV-2. A) Pulmones macroscópicamente: edematosos con hemorragia irregular, con daño alveolar difuso y trombos de fibrina extensos en pequeños vasos y capilares distendidos; microscópicamente: membranas hialinas y hemorragia con trombos de fibrina presentes dentro de vasos y capilares dilatados con depósitos de fibrina extracelular extensa; agregaciones perivasculares de linfocitos, que fueron positivas para CD4 mayoritariamente y escasamente para CD8; presentación de numerosos megacariocitos teñidos con CD61 y el factor von Willebrand respalda aún más la hipótesis de la coagulación local es el factor principal de todo el proceso. B) Los hallazgos patológicos graves del corazón mostraron dilatación ventricular derecha extrema y esfuerzo del tabique interventricular como evidencia de insuficiencia cardíaca derecha causada por hipertensión pulmonar. Tomado de Fox et al.(21)

Los hallazgos patológicos graves del corazón en el mismo estudio mostraron dilatación ventricular derecha extrema y esfuerzo del tabique interventricular como evidencia de insuficiencia cardíaca derecha causada por hipertensión pulmonar. Como la CIP es el primer paso de la enfermedad, los pacientes no responden a las modalidades clásicas de tratamiento dirigidas al edema pulmonar, SDRA y MAT (microangiopatía trombótica) con tormenta de citocinas. La tormenta de citocinas se interpreta como síndrome de fuga capilar y modalidades de tratamiento como inmunoglobulina humana IgG intravenosa, esteroides, anti-IL-6 y el intercambio de plasma generalmente no logran manejar el cuadro clínico. El SARS-CoV-2 se une a los receptores ECA2 en los neumocitos tipo II y posiblemente en las células endoteliales vasculares, y provoca la lisis de las células que conduce inmediatamente a la activación directa del endotelio, lo que provoca la actividad procoagulante y activa la acumulación de depósitos de fibrina en los vasos venosos microcapilares pulmonares. El mecanismo posible es que los estímulos circulatorios proinflamatorios, como los PAMP virales, los DAMP y las citocinas desencadenan la activación de los monocitos sanguíneos que, aunado al daño endotelial inducido por el virus, activan la expresión en la membrana del factor tisular y la vía extrínseca de la coagulación, lo que conduce al depósito de fibrina y la coagulación sanguínea.

Los neutrófilos son reclutados por las células endoteliales activadas y liberan trampas extracelulares de neutrófilos, que activan la vía de intrínseca de la coagulación y las plaquetas para amplificar la señal procoagulante. Las principales vías anticoagulantes endógenas, que incluyen el inhibidor de la vía del factor tisular, la antitrombina y la PCR, se reducen aún más, promoviendo la actividad procoagulante. Los depósitos de fibrina causan un mecanismo compensatorio de

aumento de plasminógeno al principio, pero a medida que avanza la enfermedad no se descomponen los depósitos de fibrina reflejados en niveles aumentados de dímero-D. La estrategia de tratamiento biológicamente plausible podría estar dirigida a la disminución y control del estado hipercoagulable con anticoagulantes tipo heparina de bajo peso molecular (HBPM), bloquear la generación de trombina y disminuir la respuesta inflamatoria (figura 5).(21)

El SARS-CoV-2 severo también se asocia con mayores concentraciones de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y las IL, incluidas IL-1 e IL6. La IL-6 puede inducir la expresión del factor tisular en las células mononucleares, lo que posteriormente inicia la activación de la coagulación y la generación de trombina. El TNF- α y la IL-1 son los principales mediadores que impulsan la supresión de las vías anticoagulantes endógenas; Sin embargo, los niveles de citocinas proinflamatorias en los pacientes con infección por COVID-19 no alcanzan los valores tan altos observados en la tormenta de citocinas clásica asociada a sepsis. En resumen, la COVID-19 está asociada con una elevación leve de citocinas inflamatorias y demuestra una fisiología e inmunología que son difíciles de conciliar con el SDRA o síndromes de liberación de citocinas. Por lo tanto, parece probable un mecanismo alternativo de enfermedad. Las infecciones por coronavirus también están asociadas con una activación notable del sistema fibrinolítico. Las concentraciones plasmáticas de activador de plasminógeno de tipo tisular fueron 6 veces mayores en pacientes infectados con coronavirus 1 del síndrome respiratorio agudo severo humano (SARS-CoV-1) que en pacientes sin infección. La lesión de las células endoteliales inducida por la inflamación podría provocar la liberación masiva de activadores de plasminógeno, lo que podría explicar las altas

concentraciones de Dímero-D y productos de degradación de la fibrina en pacientes con COVID-19 grave. La MAT suele estar causada por una interacción patológica de la pared de los vasos plaquetarios debido a los multímeros del FVV ultragrandes. Estos multímeros se liberan de las células endoteliales perturbadas y en circunstancias normales se escinden por ADAMTS13 (una desintegrina y metaloproteasa con repeticiones de trombospondina tipo 1). En muchos estados inflamatorios graves, tras una infección sistémica se ha establecido una deficiencia secundaria de ADAMTS13. Actualmente, no hay datos sobre las concentraciones de ADAMTS13 en pacientes con infección grave por COVID-19. La inmovilización y la estasis venosa son otros factores que pueden aumentar el riesgo de trombosis.(21)

Otros estudios previos evidenciaron que el DD elevado es un factor de riesgo independiente para el SDRA y la mortalidad en pacientes con COVID-19. A partir de estos estudios y con el avance de la pandemia muchos otros reportes han sido publicados con diferentes anomalías en estos parámetros alrededor del mundo. Desde el inicio de la pandemia, ya se han esclarecido al menos parcialmente dos alteraciones patológicas de la coagulación, cuyas vías de presentación son diferentes, siendo importantes para producir las manifestaciones clínicas.(18)

En la microcirculación pulmonar e intuitivamente en otros órganos, se ha evidenciado una lesión local directa vascular y endotelial generando la formación de coágulos microvasculares y angiopatía. En un estudio conjunto de la Universidad de Zurich y el Departamento de Medicina Interna de Harvard, se reportaron biopsias post mortem del pulmón que revelaban infiltración mononuclear y polimorfonuclear, junto con apoptosis de células endoteliales y mononucleares. A nivel sistémico en

la circulación, debido a la hipercoagulabilidad con hiperfibrinogenemia, también se observó la presencia de trombosis de grandes vasos y secuelas tromboembólicas importantes, incluida el embolismo pulmonar (TEP), esto se informó en el 20-30% de los pacientes de la UCI en tres hospitales holandeses. Teniendo en cuenta esto, es clave el conocimiento de las complicaciones más allá del sistema respiratorio en pacientes en estado crítico por la enfermedad COVID-19.(18)

La catástrofe de la cascada de la coagulación contribuye a la acumulación del coágulo sanguíneo en los diferentes órganos y conduce al fallo multiorgánico. La COVID-19 se asocia a hipercoagulopatías en los diferentes órganos. El cual al ser relacionado con las coagulopatías muestra un aumento del nivel de trombina, fibrinógeno, y un menor recuento de linfocitos que conduce a la linfopenia. De la misma forma este se relaciona a la microangiopatía trombótica agravada, la vasculitis múltiple, junto con la trombosis de las arteriolas, vasos venosos y arteriales medianos y grandes que median la CID.(22)

Inflamación y endotelio

Las complicaciones cardiovasculares están emergiendo rápidamente como una amenaza clave en la COVID-19, además de la enfermedad respiratoria. Una constelación de afectación de órganos multisistémicos, inflamación de bajo grado, linfopenia, hipercoagulabilidad y disfunción microvascular heterogénea es una descripción clásica de muchas vasculopatías sistémicas, como las vasculitis. Se ha encontrado evidencia de infección viral directa de la célula e inflamación endoteliales difusa. Aunque el virus utiliza el receptor ECA2 expresado por los neumocitos en el revestimiento alveolar epitelial para infectar al huésped, causando

lesiones pulmonares, el receptor ECA2 también se expresa ampliamente en las células endoteliales. El reclutamiento de células inmunes ya sea por infección viral directa del endotelio o mediada por el sistema inmunitario, puede provocar una disfunción endotelial generalizada asociada con la apoptosis. El endotelio vascular es un órgano paracrino, endocrino y autocrino activo que es indispensable para la regulación del tono vascular y el mantenimiento de la homeostasis vascular. La disfunción endotelial es un determinante principal de la disfunción microvascular al cambiar el equilibrio vascular hacia una mayor vasoconstricción con isquemia orgánica posterior, inflamación con edema tisular asociado y un estado procoagulante. La infección por SARS-CoV-2 facilita la inducción de endotelitis en varios órganos como consecuencia directa del compromiso viral (como se observa con la presencia de cuerpos virales) y de la respuesta inflamatoria del huésped. Además, la inducción de apoptosis y piroptosis podría tener un papel importante en la lesión de células endoteliales en pacientes con COVID-19. La endotelitis por COVID-19 podría explicar la función microcirculatoria sistémica en diferentes lechos vasculares y sus secuelas clínicas en pacientes con COVID-19. Esta hipótesis proporciona una justificación para que las terapias estabilicen el endotelio mientras abordan la replicación viral. Esta estrategia podría ser particularmente relevante para pacientes vulnerables con disfunción endotelial preexistente, que se asocia con sexo masculino, tabaquismo, hipertensión, diabetes, obesidad y enfermedad cardiovascular establecida, todo lo cual se asocia con resultados adversos en COVID-19 por razones desconocidas. La plasmina (plasminógeno) elevada es una característica común en personas con afecciones médicas subyacentes y los hacen susceptibles a la infección por SARS-CoV-2. La plasmina y otras proteasas pueden

escindir la proteína S del SARS-CoV-2 extracelularmente, aumentando su capacidad de unirse a los receptores de la ECA2 de las células huésped y probablemente facilitando la entrada y la fusión del virus. La plasmina descompone proteolíticamente el exceso de fibrina para elevar el dímero-D y otros productos de degradación de fibrina, tanto en el líquido de lavado bronco alveolar como en el plasma, lo que disminuye las plaquetas y provoca hemorragia. La plasmina también escinde las subunidades del canal de sodio epitelial (ENaC), ubicadas en las membranas apicales de las células epiteliales en las vías respiratorias, los pulmones y los riñones. Esto aumenta la capacidad de los iones Na^+ para ingresar a las células epiteliales, lo que resulta en hipertensión y deshidratación del líquido que recubre las vías respiratorias pulmonares y las células alveolares. La hiperfibrinólisis asociada con la plasmina conduce a un dímero-D elevado en pacientes graves. El dímero-D y la endotelitis a viral son factores de riesgo independientes de la gravedad y mortalidad de la enfermedad. La carga viral en los picos de las vías respiratorias en días 5-6 después de la aparición de los síntomas y el ARN viral se puede encontrar en muestras de heces y de esputo, lavado broncoalveolar de fluido y células epiteliales pulmonares. Los pacientes mayores de 65 años generalmente tienen una mayor carga viral que dura hasta 14 días y pueden desarrollar una lesión pulmonar aguda grave, que requiere hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos con un mal resultado. En resumen, la plasmina elevada en pacientes con afecciones preexistentes puede ser un mecanismo que contribuye a una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2, ya que aumenta su virulencia, infectividad y mortalidad.(21)

La disfunción endotelial se asocia con la hipercoagulopatía a través de la activación del sistema del complemento (péptidos involucrados en tres vías) acompañada de inflamación. Todo esto se asocia con otras comorbilidades que se deben al aumento de la tormenta de citocinas a través de las quimiocinas y citocinas (IL-6, IL-1B, IL-8, TNF- α , IL-21, CXCL 10, CCL3, CCL2, CCL5, MCP-1 Y TNF- β) conducen a la condición de inflamación. La COVID-19 asociada a la coagulación en los pulmones conduce a la condición de embolia pulmonar con un aumento del nivel del DD.(22)

El SARS-CoV-2 se une al receptor ACE2 y da como resultado la desregulación del mecanismo de la angiotensina. Tiene principalmente 3 roles, primero, activa la angiotensina II a través de la activación del complemento, y esto conduce a la hipercoagulabilidad y microangiopatía con desregulación del hemo, esto resulta en hipoxia e hipotensión que conduce a insuficiencia renal aguda.(22)

La presencia del coágulo en el cerebro de pacientes con COVID-19 conduce a la condición de accidente cerebrovascular. Los pacientes con COVID-19 asociados con los accidentes cerebrovasculares está asociado con un ataque cardíaco. El sistema de coagulación alterado conduce a un coágulo de sangre en el hígado, corazón, y anomalías intestinales. Así mismo durante varios estudios se pudieron observar mini-coágulos en los vasos sanguíneos de los dedos del pie y se menciona como "dedo COVID", que causa el bloqueo de vasos sanguíneos y accidentes cerebrovasculares.(22)

Hay un nivel elevado de dímero D y menos fibrinógeno durante el embarazo. Los pacientes hospitalizados que tienen trastornos de la coagulación están completamente controlados y anticoagulados como parte de su tratamiento.(22)

En los últimos artículos se han descrito en estudios postmortem de tres pacientes con SARS indicaron no solo daño alveolar difuso, trombosis de vasos pulmonares pequeños y hemorragia, así como trombosis de vasos pequeños más generalizada.(23) Un segundo estudio post mortem de seis pacientes informó patología vascular en dos casos.(24) Un estudio de 20 muestras patológicas de pacientes con SARS mostró la presencia de daño alveolar difuso, trombos de fibrina, oclusión de vasos pequeños e infarto pulmonar en más del 80% de los casos.(25)

Existe un estudio que se desarrolló en pacientes con Síndrome de Distress Respiratorio Agudo (SDRA) de 51 pacientes con SDRA donde se estudiaron los niveles plasmáticos de factor von Willebrand (vWF) que se asociaron independientemente con los resultados clínicos a daño endotelial.(26) Este estudio no tuvo un seguimiento adecuado para determinar la asociación entre la causa de la lesión pulmonar, el pronóstico en los pacientes y los niveles de vWF. Se han informado niveles elevados de vWF en una amplia gama de enfermedades vasculares, que incluyen cardiopatía isquémica, enfermedad vascular periférica, hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular, púrpura trombocitopénica trombótica, y las vasculitis asociadas con enfermedades vasculares del colágeno(27) (11) (28) (29) (30). Aunque los niveles de FVW son típicamente menos de dos veces normales, estos hallazgos indican que vWF no es específico del SDRA, sino que es un marcador de lesión vascular o activación por diversas causas.(31)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

Las pruebas de hemostasia y de daño endotelial de rutina son una herramienta adicional para mejorar el diagnóstico temprano de coagulopatías asociadas a SARS-COV-2. La enfermedad por SARS-Cov-2 es reconocida como una infección respiratoria con neumonía y síndrome de distrés respiratorio del adulto; es una enfermedad sistémica en la cual se produce un compromiso difuso del endotelio vascular y una intensa respuesta inflamatoria, siendo ambos factores responsables de producir una coagulopatía caracterizada por una elevada tendencia a la trombosis venosa de la microcirculación, predisponiendo al paciente a padecer eventos trombóticos debido a la activación generada en las células endoteliales a causa de los radicales libres del SARS-Cov-2 así como la activación de monocitos, liberación de sustancias inflamatorias que estimulan la generación de factor tisular y dando lugar a la generación de trombina que desencadene en grandes cantidades de fibrina, a la activación y agregación plaquetaria promoviendo así a la formación de micro trombos en la circulación llevando al paciente a desencadenar en falla orgánica múltiple; incrementando los días de estancia hospitalaria y la mortalidad de los pacientes. Realizar el presente estudio nos permitirá conocer la repercusión de las alteraciones hemostáticas y del daño endotelial en las primeras 72 horas de hospitalización en los pacientes con infección por coronavirus SARS-Cov-2, lo que podría de alguna forma prevenir un suceso posterior causado por alguna coagulopatía y daño endotelial para poder evitar así posibles daños que lleven al descenso del paciente, así mismo, en un futuro

cercano, ayudar a mejorar la conducta terapéutica en ellos, manteniendo un monitoreo hemostático oportuno.

¿Cuál es la incidencia y el punto de corte de los parámetros hemostáticos en las alteraciones hemostáticas, el daño endotelial y el pronóstico en pacientes con infección por SARS-Cov-2 en las primeras 72 horas de hospitalización?

HIPOTESIS

Las alteraciones en los factores hemostáticos (TP, TTPa, TT, Fibrinógeno, Dimero D), la hiperactividad del sistema de la coagulación (FVIII, PDF, Anticoagulante Lúpico, Cardiolipinas, antiestreptolisinas, complemento y conteo plaquetario) y de daño endotelial (FvW) en las primeras de 72 horas se asociarán a una disminución de la sobrevida en pacientes hospitalizados por SARS-Cov-2.

OBJETIVOS

Objetivos generales:

Determinar la incidencia de las alteraciones hemostáticas, daño endotelial y el pronóstico en pacientes con infección de SARS-Cov-2 en las primeras 72 horas de hospitalización.

Objetivos específicos:

- Describir las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes estudiados.
- Determinar la incidencia de alteraciones hemostáticas mediante la medición de los marcadores TP, TTPa, TT, DD, fibrinógeno, PDF.
- Determinar la incidencia del daño endotelial sistémico mediante la medición de los marcadores FvW y FVIII.
- Determinar la probabilidad de supervivencia mediante las curvas de Kaplan Meyer.

MATERIAL Y METODOS

Diseño de estudio

Tipo de estudio: Se llevará a cabo un estudio de cohorte con un seguimiento de medición basal, a las 24, 48 y 72 horas de hospitalización.

Universo de estudio

Pacientes ingresados al servicio de urgencias con diagnóstico positivo a SARS-Cov-2 mediante RT-qPCR, sin distinción de sexo y mayores de edad, sin importar la presencia de comorbilidades.

Selección y tamaño de muestra

No hubo selección de muestra, ya que se procesaron, proporcionaron y se utilizó toda la información de los datos registrados en los sistemas clínicos en el INER de los casos de los pacientes ingresados a urgencias y hospitalización.

Unidad de análisis y observación.

La unidad de análisis fue cada uno de los pacientes ingresados con SARS-Cov-2, que acudieron a la atención médica del INER (consulta externa, urgencias y hospitalización).

Criterios de inclusión

- Pacientes ingresados durante el periodo de estudio.
- Pacientes con comorbilidades y sintomatologías.
- Pacientes hospitalizados en los distintos pisos hospitalarios.
- Casos confirmados con SARS-Cov-2, con expedientes clínicos completos.

Criterios de exclusión

- Pacientes no confirmados con SARS-Cov-2.
- Aquellos pacientes que no hayan tenido un seguimiento en el periodo establecido.
- Pacientes trasladados de unidad hospitalaria.
- Pacientes sin registros de estudios.

Criterios de eliminación

- Registros incompletos de casos confirmados de SARS-Cov-2.
- Casos confirmados de SARS-Cov-2 que estén fuera de los periodos de estudio

Definición y operacionalización de variables

Las variables demográficas que se contemplan en la base de datos son las siguientes

Tabla 1 Variables demográficas

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y categorías
Edad	Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta el momento del ingreso al instituto.	Registro en años en la base de datos	Cuantitativa discreta Intervalo . Años
Sexo	Caracteres genéticos, morfológicos y funcionales, que distinguen a los hombres de las mujeres	Sexo registrado en la base de datos.	Cualitativa nominal: . masculino . femenino

Para el perfil clínico se contemplan las siguientes variables, según el formato que se maneja de reporte de caso de SARS-Cov-2 actual de la secretaria de salud (SISVER).

La base de datos contempla las siguientes comorbilidades:

Tabla 2. Definición operacional de comorbilidades de casos sospechoso de SARS-Cov-2.

Variable	Definición operacional	Tipo de variable y categorías
Diabetes EPOC Asma Inmunosupresión Hipertensión VIH/SIDA Obesidad Insuficiencia Renal Crónica Enfermedad Cardiovascular Tabaquismo	Paciente que fue diagnosticado a su ingreso por el servicio clínico de urgencias.	Cualitativa nominal 1 = SI 2 = NO

Tabla 3. Definición operacional de parámetros hemostáticos y daño endotelial

Variable	Definición operacional	Tipo de variable y categorías
Dímero D	Paciente que presento alteración en los valores de Dímero D ≥ 0.5 Ug/L	1 = < 0.49 ug/L 2 = > 0.5 ug/L
TTPa	Paciente que presento alteración en los valores de TTPa 26 – 40 seg.	1 = < 25.99 seg 2 = 26 – 40 seg 3 = > 40.01 seg
INR	Paciente que presento alteración en los valores de INR 0.8 – 1.30 seg.	1 = < 0.79 seg 2 = 0.8 – 1.30 seg 3 = > 1.31 seg
TP	Paciente que presento alteración en los valores de TP: 10 – 14.00 seg	1 = < 9.99 seg 2 = 10 – 14 seg 3 = > 14.01 seg
TT	Paciente que presento alteración en los valores de TT: 10 – 18.00 seg	1 = < 9.99 seg 2 = 10 – 18 seg 3 = > 18.01 seg
Fibrinógeno	Paciente que presento alteración en los valores de Fibrinógeno ≥ 400 mg/dL	1 = < 199.99 mg/L 2 = 200 - 400 mg/L 3 = > 400.01 mg/L
PDF	Paciente que presento alteración en los valores de PDF > 11 Ug/dL	2 = 0-11 ug/L 3 = > 11.01 ug/L
FvW	Paciente que presento alteración en los valores de FvW $\geq 150\%$	1 = < 149.99 % 2 = 50 - 150 % 3 = > 150.01 %
FVIII	Paciente que presento alteración en los valores de FVIII $\geq 150\%$	1 = < 149.99 % 2 = 50 - 150 % 3 = > 150.01 %

Variables

Variable dependiente

- Mortalidad (Medición mediante curvas de Kaplan Meier)

Variable independiente

- Incidencia de las alteraciones hemostáticas (Dimero D > 0.5 ug/L, Fibrinógeno > 400mg/dL, PDF < 200 ug/L, TP, TTPa, TT, AL ratio > 1.2).
- Incidencia de las alteraciones asociadas a daño endotelial (FVIII >150% de actividad, FvW>150%)
- Tiempo de seguimiento

Variables intervinientes:

- Comorbilidades (DM, HAS, Obesidad, Cardiopatías, Tabaquismo, EPOC, enfermedades cardiopulmonares, etc.)
- Edad
- Sexo
- Soporte ventilatorio.

Técnicas e instrumentos

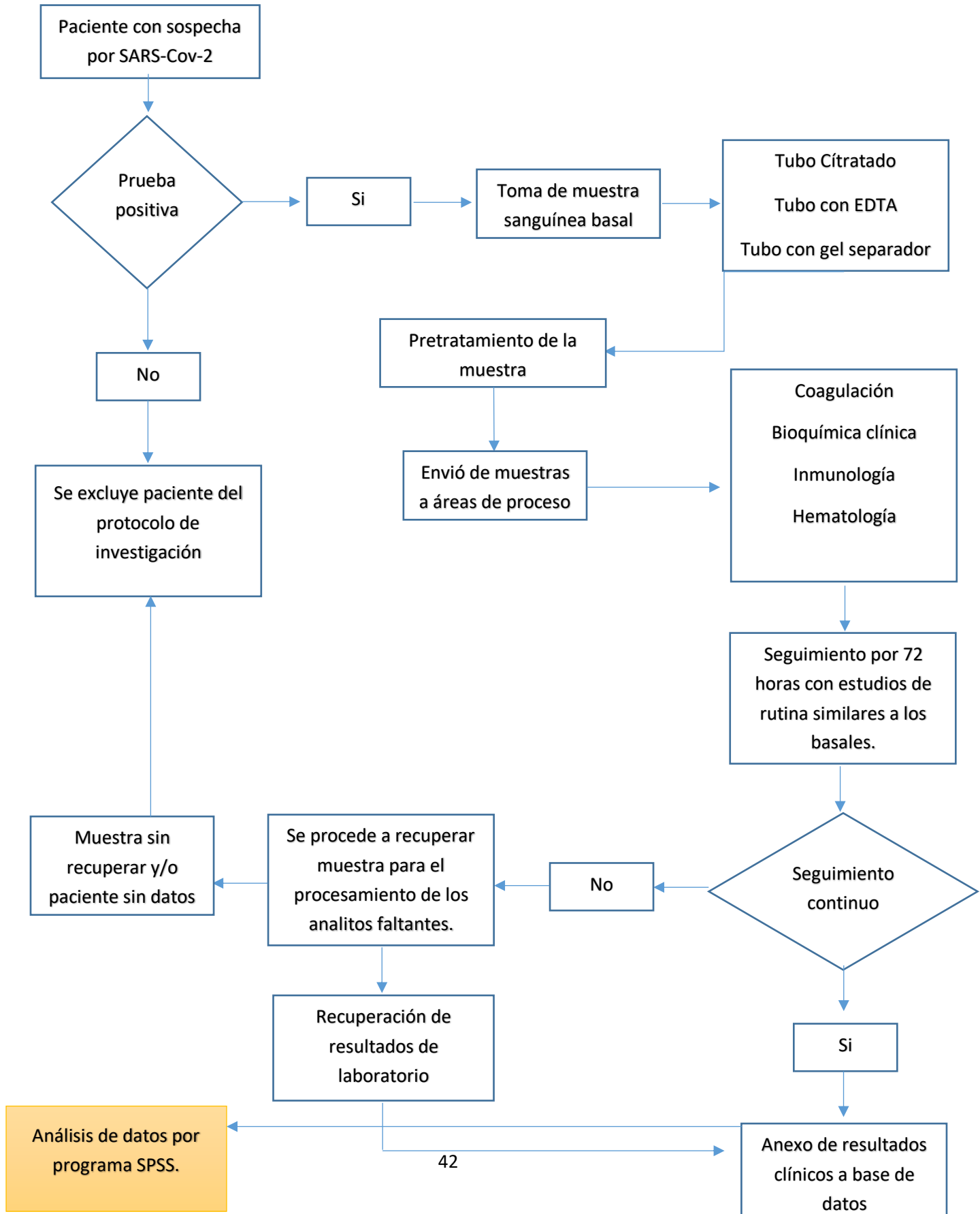
- Toma de muestra nasofaríngea y oro faríngeo para el diagnóstico de SARS-Cov-2,
- Toma de muestra sanguínea para la medición de los parámetros clínicos, hemostáticos y de daño endotelial, basal, 24, 48 y 72 horas de hospitalización:

Tabla 4. Pruebas, equipo y método

Coagulación			
ESTUDIO O PARAMETRO	TUBO DE TOMA DE MUESTRA	EQUIPO, MARCA Y MODELO	TÉCNICA UTILIZADA
TP, TTPa, TT, Dimeros D, Fibrinogeno, FVW, FVIII, PDF, Anticoagulante lúpico.	Azul	COMPACT MAX V.2, STAGO	Coagulometría Viscosimetría
Citometría hemática			
Biometría hemática	Lila	Citómetro DxH 800, Beckman Coulter	Método de Coulter, VCSn (volumen, complejidad y dispersión de la luz), espectrofotometría
Química clínica			
Glucosa	Amarillo	DxC 700 AU, Beckman Coulter	Espectrofotometría – Método de hexocinasa G-6-PDH
Urea			Espectrofotometría – Método enzimático de Talke y Schubert
BUN			Espectrofotometría – Método enzimático de Talke y Schubert
Ac. Úrico			Espectrofotometría - Medición directa de la uricasa (Método de Fossati)
Creatinina			Espectrofotometría - Método del picrato alcalino
Proteínas Totales			Espectrofotometría - Método de Biuret
Albumina			Espectrofotometría - Verde de bromocresol
Globulinas			Globulinas (g/dL) = P.T. (g/dL) – Albumina (g/dL)
Relación A/G			Relación A/G=Alb (g/dL) /P.T (g/dL)-Alb (g/dL).
Bilirrubina total			Espectrofotometría - Ion diazonio
Bilirrubina indirecta			B.I. (mg/dL) = B.T. – B.D.
Bilirrubina directa			Espectrofotometría - Diazotización
TGO/AST			Espectrofotometría UV sin P5P
TGP/ALT			Espectrofotometría UV sin P5P
GGT	Espectrofotometría - G-glutamil-carboxi-nitroanilida		

Deshidrogenasa Láctica			Espectrofotometría – Método de Wacker y col.
Fosfatasa alcalina			Espectrofotometría - Método de Bower y McComb
Creatinfosfoquinasa			Espectrofotometría - Método de Rosalki
Sodio			Electrodo ion selectivo indirecto
Potasio			Electrodo ion selectivo indirecto
Cloro			Electrodo ion selectivo indirecto
Calcio			Espectrofotometría – Método de Arsenazo III
Magnesio			Espectrofotometría - Método de Xilidil azul
Fosforo			Espectrofotometría - Método de fosfomolibdato
Proteína C reactiva ultrasensible			Turbidimetría
Complemento C3			Turbidimetría
Complemento C4			Turbidimetría
Inmunoquímica			
Mioglobina	Lila	Architect i20005K	Quimioluminiscencia
Troponina			Quimioluminiscencia
Procalcitonina	Amarillo		Turbidimetría
Perfil SAAF			
Cardiolipinas IgM	Amarillo	ANALYZER 2P	ELISA
Cardiolipinas IgG			ELISA
Anti - β 2 – glicoproteína 1 IgM			ELISA
Anti - β 2 – glicoproteína 1 IgG			ELISA
Fosfatidilserina IgA			ELISA
Fosfatidilserina IgG			ELISA

Procedimiento (Revisar anexo procedimiento)



RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se reclutaron 249 pacientes con diagnóstico de SARS-Cov-2, de los cuales 168/249 fueron hombres (67.5%) y 81/249 mujeres (32.5%). El rango de edad fue de 44 a 62 años, con una media de 54 años. La diabetes mellitus (DM) se presentó en 69/249 (27.7%) pacientes, EPOC 6/249 (2.4%), Asma 3/149 (1.2%), Inmunosupresión 4/249 (1.6%), Hipertensión arterial sistémica HAS 79/249 (31.7%), VIH/SIDA 2/149 (0.8%), obesidad 75/249 (30.1%), enfermedades cardíacas 9/249 (3.6%), insuficiencia renal crónica 5/249 (2.0%) y tabaquismo 36/249 (14.5%) como comorbilidades. Fueron intubados 187/249 (75.1%) pacientes de los cuales el 56.6 % de ellos fallecieron a causa del SARS-Cov-2.

El vómito, la conjuntivitis y la cianosis se presentaron en 141/237 (59.5%) pacientes vivos con significancia estadística con respecto a los pacientes que tuvieron como desenlace la muerte, así mismos pacientes vivos que presentaron DM e HAS 141/238 (59.2%) con significancia estadística respecto a los pacientes que presentaron como desenlace la muerte. Tabla I.

Tabla I. Características demográficas de pacientes con SARS-Cov-2 hospitalizados, INER 2020.

Características clínicas	Defunción n(%)	Vivos n(%)	P(%)
Sexo	97(40.8)	141(59.2)	0.145
Mujeres 79(33.2)	27(27.8)	52(36.9)	
Hombres 159(66.8)	70(72.2)	89(63.1)	
Fiebre	97(40.8)	141(59.2)	0.703
Si	77(41.4)	109(58.6)	
No	20(38.5)	32(61.5)	
Tos	97(40.8)	141(59.2)	0.262
Si	85(42.3)	116(57.7)	
No	12(32.4)	25(67.6)	
Odinofagia	96(40.5)	141(59.5)	0.568
Si	42(38.5)	67(61.5)	
No	54(42.2)	74(57.8)	
Disnea	97(40.8)	141(59.2)	0.318
Si	77(42.5)	104(57.5)	
No	20(35.1)	37(64.9)	
Irritabilidad	97(40.8)	141(59.2)	0.803
Si	18(39.1)	28(60.9)	
No	79(41.1)	113(58.9)	
Diarrea	97(40.8)	141(59.2)	0.943
Si	23(40.4)	34(59.6)	
No	74(40.9)	107(59.1)	
Calofríos	96(40.5)	141(59.5)	0.468
Si	39(37.9)	64(62.1)	

No	57(42.5)	77(57.5)	
Cefalea	97(40.8)	141(59.2)	0.785
Si	70(40.2)	104(59.8)	
No	27(42.2)	37(57.8)	
Mialgias	96(40.5)	141(59.5)	0.551
Si	59(39.1)	92(60.9)	
No	37(43.0)	49(57.0)	
Artralgia	96(40.5)	141(59.5)	0.942
Si	59(40.7)	86(59.3)	
No	37(40.2)	55(59.8)	
Ataque al estado general	96(40.5)	141(59.5)	0.425
Si	70(42.2)	96(57.8)	
No	26(36.6)	45(63.4)	
Rinorrea	96(40.5)	141(59.5)	0.093
Si	32(49.2)	33(50.8)	
No	64(37.2)	108(62.8)	
Polipnea	96(40.5)	141(59.5)	0.905
Si	34(40.0)	51(60.0)	
No	62(40.8)	90(59.2)	
Vomito	96(40.5)	141(59.5)	0.004
Si	2(10.0)	18(90.0)	
No	94(43.3)	123(56.7)	
Dolor abdominal	96(40.5)	141(59.5)	0.276
Si	12(32.4)	25(67.6)	
No	84(42.0)	116(58.0)	
Conjuntivitis	96(40.5)	141(59.5)	0.012
Si	17(63.0)	10(37.0)	
No	79(37.6)	131(62.4)	
Cianosis	96(40.5)	141(59.5)	0.035
Si	16(59.3)	11(40.7)	
No	80(38.1)	130(61.9)	
Anosmia	62(38.8)	98(61.3)	0.425
Si	0(0.0)	1(100)	
No	62(39.0)	97(61.0)	
Disgeusia	62(38.8)	98(61.3)	0.425
Si	0(0.0)	1(100)	
No	62(39.0)	97(61.0)	
Diabetes	97(40.8)	141(59.2)	0.012
Si	35(53.8)	30(46.2)	
No	62(35.8)	111(64.2)	
Epoc	97(40.8)	141(59.2)	0.191
Si	4(66.7)	2(33.3)	
No	93(40.1)	139(59.9)	
Asma	97(40.8)	141(59.2)	0.148
Si	0(0.0)	3(100)	
No	97(41.3)	138(58.7)	
Inmunosupresión	97(40.8)	141(59.2)	0.518
Si	1(25.0)	3(75.0)	
No	96(41.0)	138(59.0)	

Hipertensión	97(40.8)	141(59.2)	0.021
Si	40(51.3)	38(48.7)	
No	57(35.6)	103(64.4)	
VIH/SIDA	97(40.8)	141(59.2)	0.239
Si	0(0.0)	2(100)	
No	97(41.1)	139(58.9)	
Enfermedad cardiaca	97(40.8)	141(59.2)	0.818
Si	4(44.4)	5(55.6)	
No	93(40.6)	136(59.4)	
Obesidad	97(40.8)	141(59.2)	0.811
Si	31(41.9)	43(58.1)	
No	66(40.2)	98(59.8)	
Insuficiencia Renal Crónica	97(40.8)	141(59.2)	0.376
Si	3(60)	2(40)	
No	94(40.3)	139(59.7)	
Tabaquismo	97(40.8)	141(59.2)	0.638
Si	13(37.1)	22(62.9)	
No	84(41.4)	119(58.6)	

Analizando la supervivencia de los pacientes con respecto a los que tuvieron un desenlace fatal, se puede mostrar un gran descenso en la sobrevida, observándose que al presentar alguna característica o comorbilidad anterior los pacientes son propensos a morir (figuras I, II, III y IV). Mientras que aquellos que tuvieron presencia de vomito tuvieron mayor probabilidad de supervivencia (Figura V).

Basándonos en el valor del Log rank, el cual es una metodología estadística para comparar la distribución del tiempo hasta la ocurrencia de un evento de interés en grupos independientes, podemos comparar los logs rank de cada uno de los gráficos, de los cuales, la gran mayoría presentaron significancia estadística al ser menores a 0.05, mientras que al valor de cianosis tiende a la significancia (Tabla II).

Tabla II. Comparaciones generales (Log Rank)

Cuadro clínico	Log Rank (Mantel-Cox)	Chi cuadrada	Sig.
Diabetes Mellitus		4.031	0.045
Hipertensión Arterial		5.667	0.017
Cianosis		3.535	0.060
Conjuntivitis		5.686	0.017
Vomito		7.743	0.005

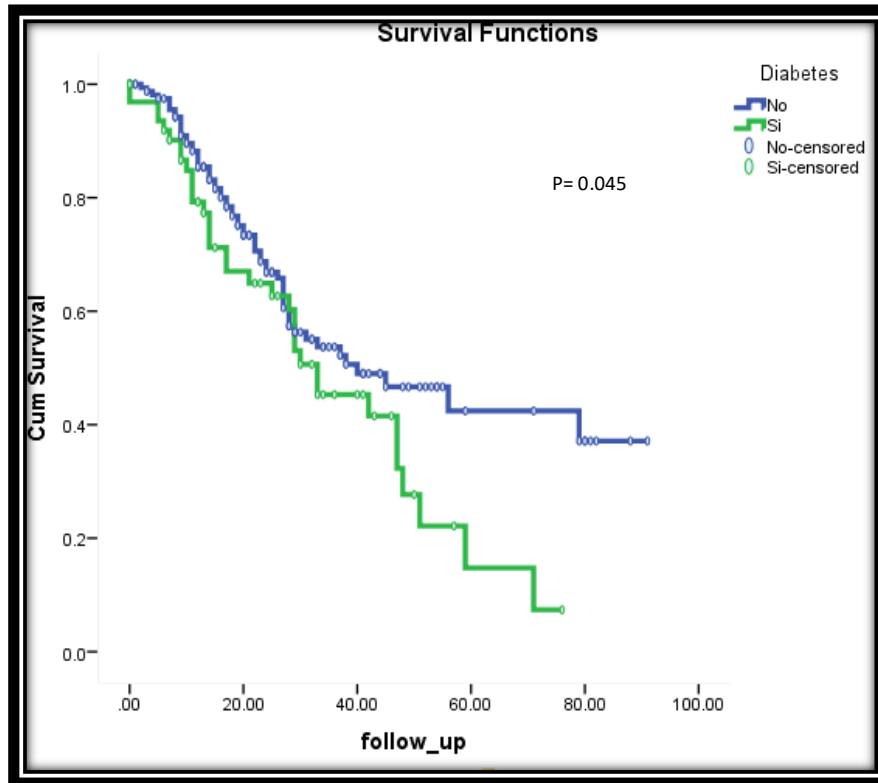


Figura I. Curva de Kaplan Meier que muestra la probabilidad de mortalidad en pacientes infectados por SARS-Cov-2 con comorbilidad de DM. Con DM (línea verde), sin DM (línea azul).

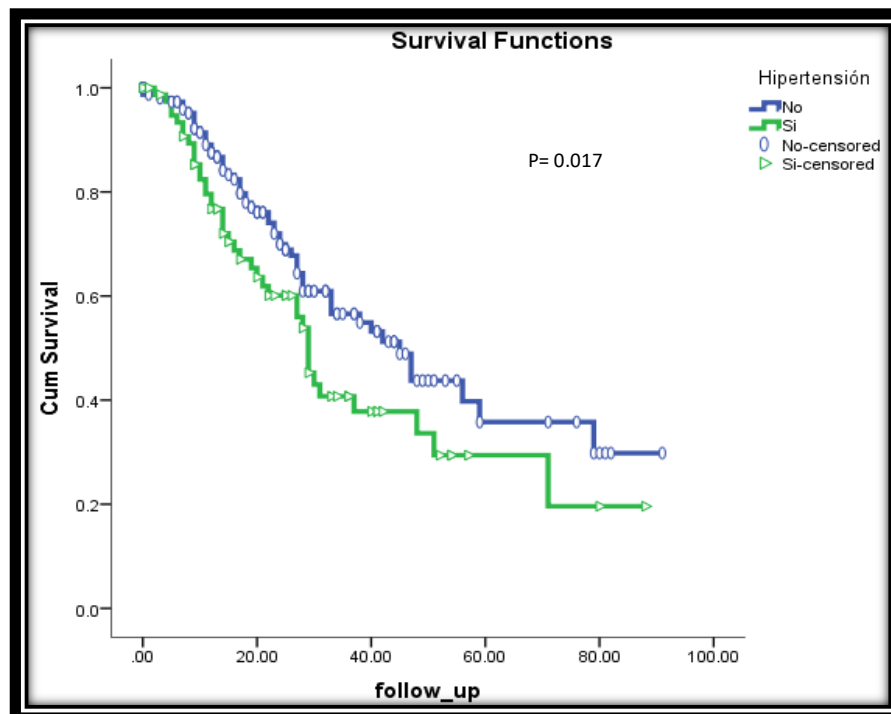


Figura II. Curva de Kaplan Meier que muestra la probabilidad de mortalidad en pacientes infectados por SARS-Cov-2 con comorbilidad de HAS. Con HAS (línea verde), sin HAS (línea azul).

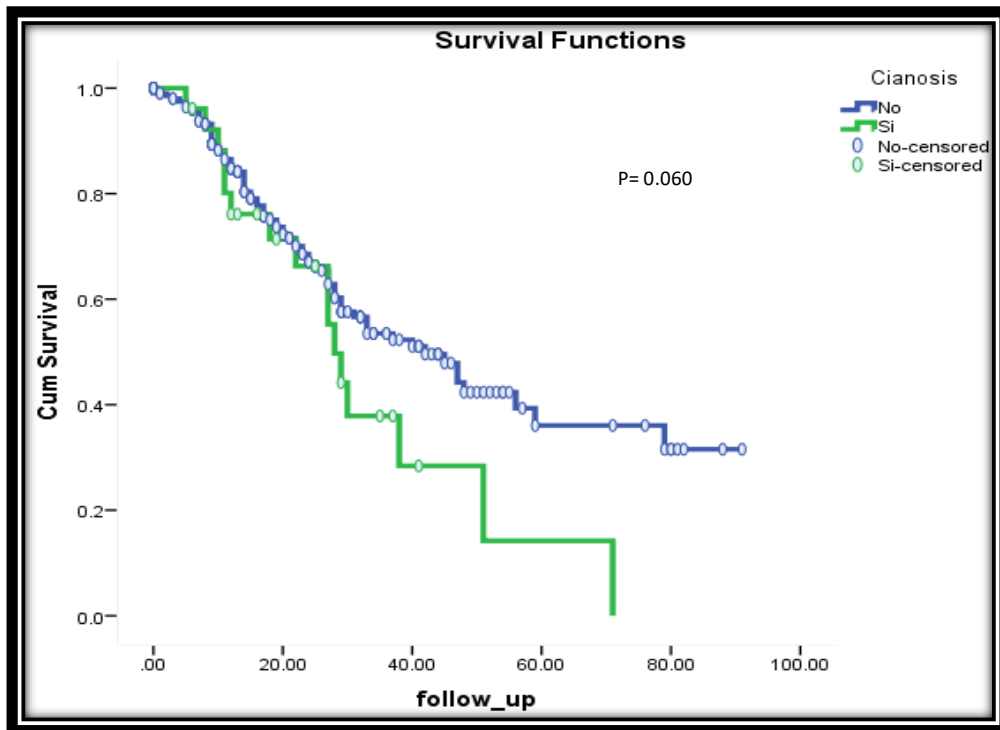


Figura III. Curva de Kaplan Meier que muestra la probabilidad de mortalidad en pacientes infectados por SARS-Cov-2 con sintomatología de cianosis. Con cianosis (línea verde), sin presencia de cianosis (línea azul).

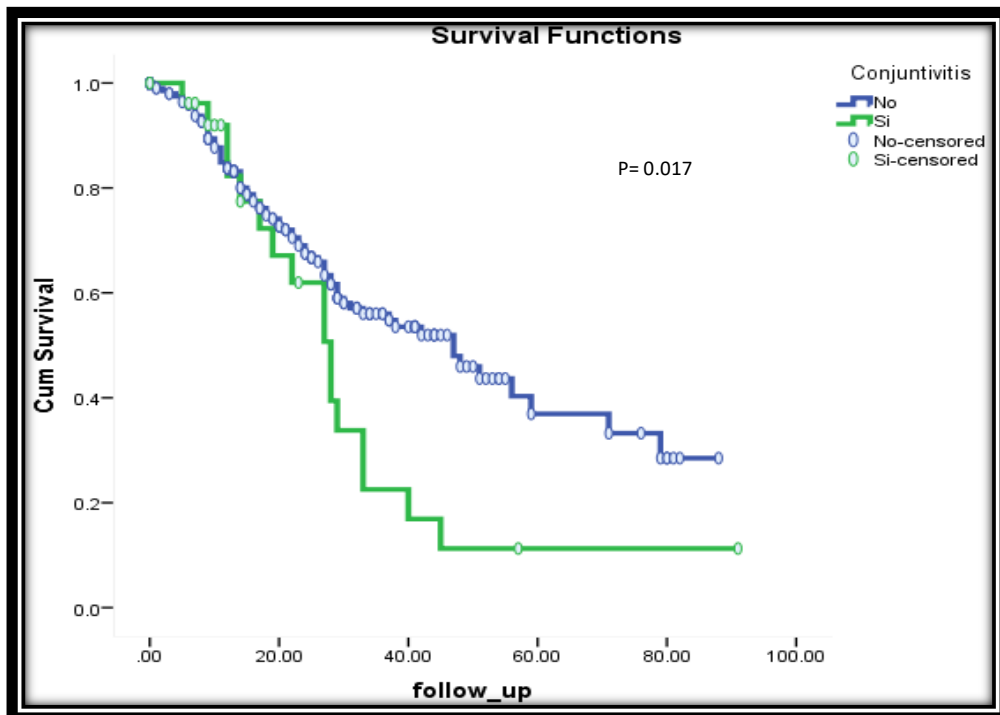


Figura IV. Curva de Kaplan Meier que muestra la probabilidad de mortalidad en pacientes infectados por SARS-Cov-2 con sintomatología de conjuntivitis. Con conjuntivitis (línea verde), sin conjuntivitis (línea azul).

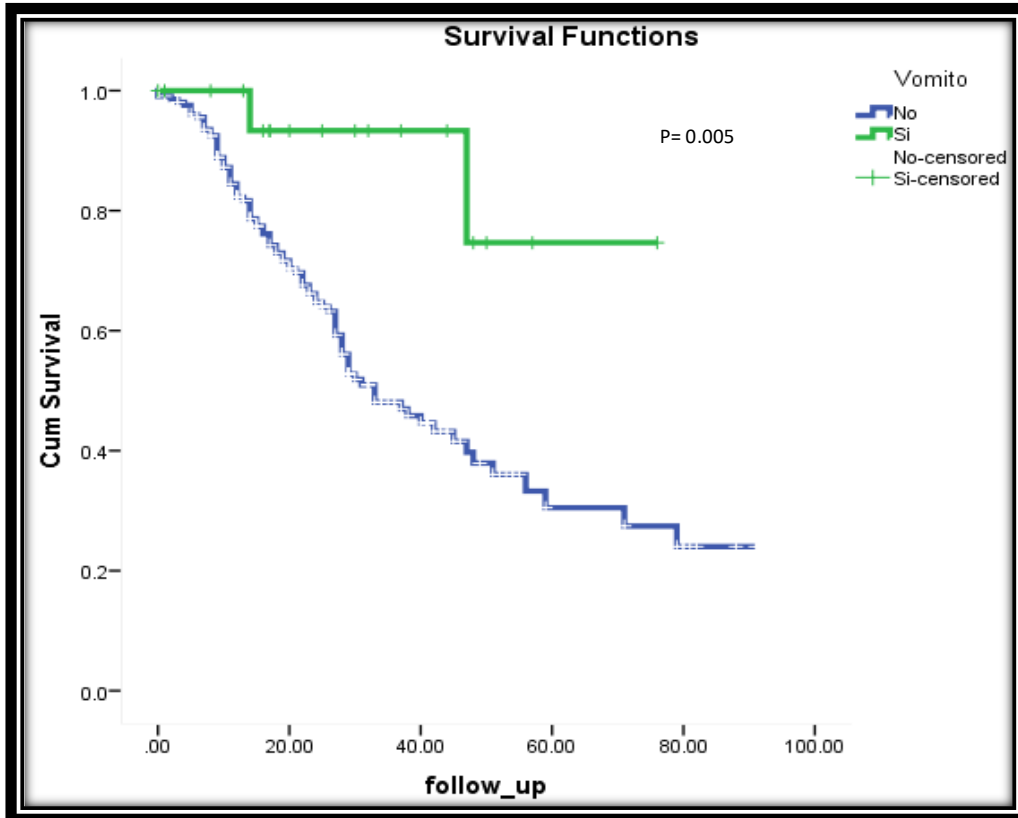


Figura V. Curva de Kaplan Meier que muestra la probabilidad de supervivencia en pacientes infectados con SARS-Cov-2. Con vomito (línea verde), sin vomito (línea azul).

Se analizaron las variables hemostáticas y de daño endotelial de 249 pacientes, se observó un incremento en las primeras 72 horas de evolución en TT (40% - 75.1%), Fibrinógeno (95.6%), DD (83.1% -93.6%), FVIII (11.2% - 93.2%) y FvW (1.2% – 100%), con significancia estadística. (Tabla III) Mientras que hubo valores que se mantuvieron dentro de los parámetros normales. (Tabla IV)

Tabla III. Distribución de las variables hemostáticas y de daño endotelial de pacientes hospitalizados con SARS-Cov-2, INER 2020.

Variables	Tiempo				p
	Basal Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	24 horas Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	48 horas Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	72 horas Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	
Tiempo de Protrombina (TP)	15.100 (14.300-16.000)	15.300 (14.400-16.400)	15.100 (14.200-16.650)	15.00 (14.100-16.100)	0.004
INR	1.050 (1.000-1.110)	1.070 (1.010-1.140)	1.060 (1.000-1.160)	1.050 (0.990-1.130)	0.006
Tiempo de Tromboplastina Parcial activado TTPa	49.300 (45.900-49.300)	42.300 (37.000-48.200)	41.400 (36.400-48.250)	39.900 (34.900-46.150)	< 0.001
Tiempo de Trombina TT	17.700 (16.500-18.900)	18.800 (17.500-20.700)	19.300 (18.000-21.400)	19.500 (18.100-22.200)	< 0.001
Dímero D	1.170 (0.620-2.200)	1.350 (0.780-3.150)	1.780 (0.990-3.250)	2.050 (1.110-3.940)	< 0.001
Fibrinógeno	701.00 (572.00-814.00)	678.00 (570.00-799.00)	647.00 (531.00-782.00)	679.00 (565.00-790.00)	0.016
Factor de Von Willebrand	98.00 (90.00-108.00)	132.00 (119.00-145.00)	189.00 (167.00-199.00)	290.00 (258.00-345.00)	< 0.001
Factor VIII	113.00 (96.00-133.00)	154.00 (127.00-178.00)	169.00 (158.00-189.00)	199.00 (182.00-244.00)	< 0.001
Productos de Degradación del Fibrinógeno (PDF)	4.700 (3.200-5.900)	6.000 (4.000-7.000)	5.630 (4.800-7.000)	5.890 (4.780-7.130)	< 0.001

Tabla IV. Incidencias en las alteraciones hemostáticas y de daño endotelial.

VARIABLES		PORCENTAJES (%)			
		BASAL	24 H	48 H	72 H
TP	BAJO	0	0.4	0	0.4
	NORMAL	19	16.5	22.2	24
	ALTO	81	83.1	77.8	75.6
TTPa	BAJO	0.8	0.4	0	0.9
	NORMAL	16.1	39.4	44.4	49.6
	ALTO	83.1	60.2	55.6	49.6
INR	BAJO	0	0	0	0
	NORMAL	96.4	92.4	92.9	95.6
	ALTO	3.6	7.6	7.1	4.4
TT	BAJO	0	0	0	0
	NORMAL	59.8	33.7	25.9	24.9

	ALTO	40.2	66.3	74.1	75.1
DD	BAJO	0	0	0	0
	NORMAL	16.9	15.7	8.4	6.4
	ALTO	83.1	84.3	91.6	93.6
FIB	BAJO	0.4	0	0	0
	NORMAL	4.0	5.2	6.4	4.4
	ALTO	95.6	94.8	93.6	95.6
PDF	BAJO	0	0	0	0
	NORMAL	100	100	98.4	98.8
	ALTO	0	0	1.6	1.2
FVIII	BAJO	88	48.2	14.5	5.6
	NORMAL	0.8	0	0.8	1.2
	ALTO	11.2	51.8	84.7	93.2
FvW	BAJO	98.8	77.9	4.8	0
	NORMAL	0	0	0.8	0
	ALTO	1.2	22.1	94.4	100

DISCUSIÓN

- Se determinó la incidencia de las alteraciones hemostáticas, daño endotelial y el pronóstico en pacientes con infección de SARS-Cov-2 en las primeras 72 horas de hospitalización. La mayoría de los pacientes graves con COVID-19 (SARS-Cov-2), presentaron afectación multiorgánica en la que se observó la insuficiencia respiratoria como la de mayor importancia. El factor de riesgo con el pronóstico más desfavorable fue la aparición de un tipo de coagulopatía que no se había descrito con anterioridad. Los mecanismos fisiopatológicos del daño inducido por el virus aún no han sido bien descritos, así mismo las variables inmunológicas implicadas en daño y en la protección contra la infección. Sin embargo, el endotelio es uno de los tejidos clave al estar en contacto permanente con la sangre, el cual es el tejido blanco de ataque del SARS-Cov-2 (32).
- Se describieron las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con infección por SARS-Cov- 2, donde se observó la infección al humano sin distinción de género, raza o edad. Sin embargo, se ha descrito que el riesgo de mortalidad puede estar relacionado con la edad y el género(32). Los pacientes cuyas edades oscilan entre los 44 a los 62 años (Tabla I) poseen un pronóstico desfavorable, así mismo, conforme a lo descrito por Wachter et al., la edad ha demostrado ser un factor pronóstico definitivo, mostrándose un aumento en la tasa de mortalidad entre edades que van desde 50 años en adelante (32)(33). Por lo que la edad avanzada (> 54 años) se asoció con mayor riesgo de muerte por infección de la COVID-19 aunado a las comorbilidades presentes en cada uno de ellos al ser considerados como grupos vulnerables por la inmunosenescencia (34).

- Se observó la conjuntivitis en el 11.2% y la cianosis en el 10.8% de pacientes, que estuvieron asociadas a posibles coagulopatías y daño endotelial causadas por COVID-19 con significancia estadística (p 0.012 y 0.035) respectivamente. La incidencia de conjuntivitis en pacientes positivos a la COVID-19 es con frecuencia alta y a pesar de que hay evidencia de la trasmisión por secreciones oculares no existe consenso en el mecanismo patogénico utilizado (35). Sin embargo, en el presente estudio, se observa una elevada incidencia en casos de pacientes con sintomatología por conjuntivitis, de los cuales el 63 % de ellos fallecieron, siendo así pronóstico de posible inflamación y daño endotelial causando alteración en el endotelio del recubrimiento conjuntival. De acuerdo con lo descrito por Majluf y Alvarado, el endotelio sano realiza 6 funciones principales, vasodilatación, anti-inflamación, anticoagulación, anti-angiogénesis, anti-proliferación y regulación de la permeabilidad vascular, las cuales en conjunto confieren una capacidad vital de mantener la sangre en estado líquido ayudándose de la fibrinólisis para la disolución de trombos. Durante la disfunción endotelial hay predominio de vasoconstricción y los efectos procoagulantes, proinflamatorios, proangiogénicos, y proliferativos, incluyendo las alteraciones de la permeabilidad vascular, las cuales alteraran las funciones inmunológicas e inhiben la proliferación celular vascular, haciendo sensible al endotelio y provocando como tal estrés, cambios de presión, turbulencias en el flujo sanguíneo, lo que resulta en el rompimiento de endotelios y alteraciones en los vasos sanguíneos (32)(36). Por lo tanto, creemos que la conjuntivitis es resultado del tropismo del SARS-Cov-2 hacía el endotelio vascular sin discriminar localización como es la disfunción endotelial.

- La presencia de cianosis en los pacientes con SARS-Cov-2, probablemente está presente a causa de la hipoxemia silenciosa progresiva, causada por el virus y mediado por la “tormenta inmunológica” de las células inflamatorias y citocinas, la cual causa una severa destrucción de la estructura de los alveolos pulmonares (37), al igual que el SARS-Cov-1 y el MERS, el SARS-Cov-2 infecta las células epiteliales de las vías respiratorias humanas (neumocito tipo II), donde las células THP-1 (una línea celular de monocitos), macrófagos y células dendríticas inducen niveles retardados pero elevados de sustancias proinflamatorias. Los niveles séricos de citoquinas y quimiocinas son significativamente más altos en pacientes con enfermedad grave a comparación de quienes desarrollan formas más leves de la enfermedad (figura Anexo F-1)(38)(39), propiciando los efectos trombóticos e inflamatorios, que aparecen por daño citotóxico (vasculitis), siendo objetivos principales del SARS-CoV-2, los neumocitos, las células inmunitarias y las células endoteliales vasculares. El daño alveolar y la trombosis microvascular pulmonar son las principales causas de lesión pulmonar aguda en COVID-19. La endotelopatía que ocurre se debe a la infección directa por SARS-CoV-2 y la activación de otras vías que incluyen el sistema inmunitario y las respuestas tromboinflamatorias que conducen a lo que se denomina CAC (Coagulopatía asociada a COVID-19), dando como resultado eventos trombóticos tanto microvasculares como macrovasculares en lechos vasculares arteriales, capilares, vénulas y de venas grandes para producir disfunción multiorgánica y complicaciones trombóticas. Además del daño endotelial, el SARS-CoV-2 también puede causar vasculitis y se presenta como una enfermedad vascular inflamatoria sistémica.(40) Los pacientes con hipoxia grave de los tejidos, sobre todo de zonas

poco pigmentadas (acrales), producen así, manifestaciones cutáneas que varían desde lesiones purpúricas, cianosis y necrosis (gangrena) (37). Las manifestaciones sintomatológicas como la cianosis es un marcador pronóstico de la severidad de la enfermedad provocando el desenlace fatal 16(59.3%) pacientes, presentado una significancia estadística ($p= 0.035$) con respecto a los pacientes con sobrevida. Es posible que la COVID-19 tenga una acción relacionada sobre los receptores involucrados en la quimio sensibilidad al oxígeno, pero los mecanismos fisiopatológicos bien establecidos pueden explicar la gran parte de los casos de hipoxemia silenciosa. Estos mecanismos incluyen la forma en que la disnea y los centros respiratorios que responden a niveles bajos de oxígeno, la forma en que prevalece la tensión de dióxido de carbono ($P_{a\ CO_2}$) permite la respuesta del cerebro a la hipoxia, los efectos de la enfermedad y la edad en el control de la respiración, la inexactitud de la oximetría de pulso a bajas saturaciones de oxígeno y los cambios inducidos por la temperatura en la curva de disociación del oxígeno así como la presencia de sintomatologías como la cianosis refractaria (41). La insuficiencia respiratoria es caracterizada por diversos síntomas como la taquipnea y evidentemente la cianosis refractaria al oxígeno, donde, desde el momento en que comienza a reportarse la hipoxemia por SARS-CoV-2, con fenómenos isquémicos acrales, como cianosis, se va planteando la necesidad de la terapia anticoagulante, desinflamatoria y de inmunosupresión, evidenciando su uso en las alteraciones de dímero D, fibrinógeno y en los productos de degradación del fibrinógeno, así como la reacción inmunológica e inflamatoria. Actualmente, el manejo más óptimo en pacientes moderados a

gravemente afectados es usando dexametasona y enoxaparina, conforme a lo descrito por Polleti y Guzman (37).

- En este estudio se observó en los pacientes con sobrevivida vomito con una significancia estadística ($p=0.04$) con respecto a los pacientes muertos. En un estudio realizado por Andrews y Weigang, proponen que los mecanismos eméticos son activados por mediadores liberados del epitelio intestinal por el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) modulando las aferentes vagales que se proyectan al tronco encefálico y luego ingresan a la sangre, activando también el área postrema (AP) implicado en la anorexia (42). El receptor de la proteína espiga S del SARS-CoV-2, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) y la proteasa transmembrana serina (para la entrada viral) se expresan en los enterocitos del tubo digestivo superior (GI), la ACE2 se expresa en las células enteroendocrinas (EEC) y SARS-CoV-2 infecta a los enterocitos, pero no EEC (se necesitan estudios con EEC nativos). La liberación de mediadores epiteliales inducida por el virus resultante debido a la exocitosis, la inflamación y la apoptosis proporciona los impulsos eméticos periféricos y centrales. Además, los datos del SARS-CoV-2 muestran un aumento de la angiotensina II plasmática (como consecuencia de la interacción SARS-CoV-2/ACE2), un emético de acción central (AC), que proporciona un mecanismo potencial adicional en la COVID-19. La invasión viral del tronco encefálico dorsal también es una posibilidad, pero es más probable en los síntomas de aparición tardía (42)(43). Finalmente, a medida que la mayoría de los pacientes que desarrollan COVID-19 se recuperan, puede ser debido a los mecanismos de respuesta del cuerpo ante el ataque de la infección por SARS-Cov-2, de lo cual deberá de haber una revisión más detallada sobre el desarrollo

del vomito como mecanismo de acción, ya que muy poca bibliografía lo refiere, se sugiere realizar un metaanálisis enfocado a ello, para probar la hipótesis donde el paciente responde de manera más favorable cuando presenta vomito, como defensa, expulsando tanto de la vía gastrointestinal como de la vía aérea el excedente o la carga viral presente.

- La diabetes mellitus y la hipertensión se encuentran entre las principales comorbilidades en pacientes con COVID-19 que conducen desenlaces fatales(44), la alta tasa de mortalidad presentada en este estudio (DM con $p=0.012$ e HAS con $p=0.021$) las cuales tienen una significancia estadística con respecto a los pacientes que tuvieron como desenlace la muerte DM 30/237 (46.2%) e HAS 38/237 (48.7%) se correlaciona con diversos estudios de los cuales hablan sobre el riesgo presente en estos pacientes, como lo ha descrito Fang y Karakiulakis, Los coronavirus patógenos se unen a sus células blanco a través de la enzima ACE2 que se expresa en las células epiteliales del pulmón, intestino, riñón y vasos sanguíneos. La expresión de ACE2 incrementa en pacientes con diabetes tipo 1 o tipo 2, que son tratados con inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina II tipo I (BRA). La hipertensión también se trata con inhibidores de la ECA y ARB, lo que da como resultado una regulación positiva de la ACE2. ACE2 también puede aumentar con tiazolidinedionas e ibuprofeno.(38) Estos datos sugieren que la expresión de ACE2 aumenta en la diabetes y el tratamiento con inhibidores de ACE y ARB (Bloqueadores de Receptores de Angiotensina) aumenta la expresión de ACE2. En consecuencia, la mayor expresión de ACE2 facilitaría la infección por COVID-19. Por lo tanto, hay evidencia que el tratamiento de la diabetes y la hipertensión con fármacos

estimulantes de ACE2 aumenta el riesgo de desarrollar COVID-19 grave y mortal, donde los pacientes que presentan dicho tratamiento son propensos a desarrollar un cuadro grave por SARS-Cov-2, por otro lado, la infección por SARS-CoV-2 desencadena condiciones de mayor estrés en personas con diabetes, lo que genera incremento en la liberación de hormonas hiperglucémicas como glucocorticoides y catecolaminas, que favorecen el aumento de la variabilidad y la concentración de la glucosa sanguínea (45). Aunque se ha descrito que la hipoglucemia moviliza monocitos proinflamatorios y aumenta la reactividad plaquetaria, lo que contribuye a una mayor mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes, se desconoce con precisión el mecanismo de la respuesta inflamatoria e inmunitaria en estos pacientes, así como el efecto de la hiperglucemia y la hipoglucemia sobre la virulencia del SARS-CoV-2 o viceversa (46). Aunque actualmente se reconoce la edad avanzada, la presencia de diabetes, hipertensión u obesidad severa como promotores de morbilidad y mortalidad en pacientes con COVID-19, se ha reportado que las concentraciones de glucosa en plasma y la presencia de diabetes predicen de manera independiente la morbimortalidad de estos pacientes. Como se ha descrito, algunos de los mecanismos que podrían contribuir con el aumento en la susceptibilidad para COVID-19 en pacientes con diabetes son, la unión celular de mayor afinidad y entrada de virus eficiente; la disminución de la función de las células T; el aumento de la susceptibilidad a la hiperinflación y la tormenta de citocinas junto a la enfermedad cardiovascular(47). Por lo que los mecanismos inflamatorios mediados por el descontrol celular de la diabetes e hipertensión, así mismo, por el uso de medicamentos que estimulan la ACE2, son causantes del

aumento de contagio y mortalidad en pacientes con mencionadas comorbilidades, siendo un factor de mal pronóstico el descontrol glucémico e hipertensivo en dichos pacientes.

- Se determino las incidencias de las alteraciones hemostáticas mediante la evaluación de los marcadores hemostáticos TP, TTPa, TT, DD, fibrinógeno y PDF, obteniendo como resultados un incremento en las primeras 72 horas de evolución en los analitos evaluados, TT (40%-75.1%), Fibrinógeno (95.6%), DD (83.1%-93.6%), FVIII (11.2%-93.2%) y FvW (1.2%–100%), presentando una significancia estadística. En enfermos graves, uno de los datos más comunes es el incremento de la concentración del Dímero D (DD), el cual hasta ahora es considerado como marcador de mal pronóstico (48)(3)(2). Se han descrito en distintas bibliografías, que los pacientes con tromboembolismo desarrollan falla respiratoria, por lo que se deberá evaluar los parámetros hemostáticos como factores de riesgo tromboembólico subyacente. Una de las características especiales de la COVID-19 es provocar tromboembolismo venoso (TEV). La trombo inflamación parece desempeñar un papel destacado en la enfermedad.(49) La coagulación, así como la inflamación son procesos que ocurren de manera simultánea, que están presentes durante las lesiones y en las disfunciones endoteliales, activándose e iniciando el proceso de reparación endotelial. Sin embargo, la inflamación descontrolada en pacientes con COVID-19 genera disfunción endotelial y con ella alteraciones hemostáticas con depósitos intravasculares de fibrina, obstrucción de vasos pequeños y medianos, así como isquemia generalizada y falla orgánica múltiple, llevando al deceso del paciente.(32) Todo esto debido a que coexiste una

elevación de los factores hemostáticos (TT, DD, FIB, FvW y FVIII) y falla orgánica, el hígado, el endotelio, así como los megacariocitos y las plaquetas, son incapaces de producir cantidades suficientes de factores procoagulantes, lo cual se manifiesta en los resultados obtenidos en los analitos evaluados, justificándose en la enfermedad tromboembólica venosa (ETV). El SARS-Cov-2 induce con frecuencia hipercoagulabilidad con microangiopatía y formación local de trombos (reflejados por productos de degradación de la fibrina llamados Dimero D, micro y macro trombosis y angiogénesis patológica)(50), y un defecto de coagulación sistémico que provoca trombosis de grandes vasos y complicaciones tromboembólicas importantes, incluida la embolia pulmonar en pacientes hospitalizados en estado crítico. Por lo tanto, es importante el monitoreo de los niveles de Dimeros D y fibrinógeno en pacientes hospitalizados los cuales deben someterse a profilaxis de tromboembolismo con aumento de la anticoagulación terapéutica en determinadas situaciones clínicas.

- Se determinaron las incidencias del daño endotelial sistémico mediante la medición de los marcadores FvW y FVIII, obteniéndose una elevación significativa en las incidencias de los pacientes hospitalizados durante las primeras 72 horas, mostrando una significancia estadística con respecto a los pacientes con sobrevida, el factor de Von Willebrand (FvW) al ser componente principal de la coagulación y mediador vascular de la inflamación desempeña una función trombo inflamatoria que conduce al SDRA, mientras que el FVIII al estar único al FvW será el que propicie la formación de trombos, al ser partícipe de la activación de los factores de la coagulación desencadenando la muerte en pacientes con elevación

de dichos factores. Según lo descrito por Choudhary y Sharma, las características fisiopatológicas de COVID-19 está asociada con la activación de las células endoteliales vasculares (EC) que conducen a la interrupción de la integridad vascular, la coagulación y la inflamación, informado un mecanismo de interconexión entre la coagulación y las vías inflamatorias en COVID-19. Múltiples componentes están involucrados en estas vías patológicas. De todos, el factor Von Willebrand (VWF) es uno de los componentes principales de la vía de la coagulación y también un mediador de la inflamación vascular que desempeña un papel importante en la tromboinflamación que conduce al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (51). De igual forma el FVIII al ser separado del FvW con el que viaja unido al plasma será punto clave para la activación de los factores de la coagulación, induciendo así la aparición de trombos, activándose así el factor X por los cofactores activados (VIIIa y IXa), para que así, el Xa y su cofactor Va, generen ahora sí dosis mucho mayores o macrodosis de trombina. La trombina incide sobre el fibrinógeno que formará polímeros de fibrina, con lo que se forma inicialmente un coágulo frágil, que se estabiliza posteriormente a través de enlaces cruzados por acción del factor XIII. En los pacientes, además del aumento de citocinas, se reporta que el factor VIII, FvW y el fibrinógeno se elevan en el plasma, de manera que se perpetúa este ambiente procoagulante (52)(53). La inflamación sistémica y la elevada concentración de citoquinas como IL-1, TNF alfa, IL-6 e IL-8, activan la coagulación por varios mecanismos y son esenciales en iniciar la CIC (Coagulación Inducida por COVID-19), de igual manera monocitos y macrófagos activados expresan factor tisular y fosfatidil serina, los neutrófilos liberan fibras de DNA e histonas conocidas como NETs (Neutrophil extracellular traps) y las células

endoteliales activadas por el proceso inflamatorio y por efecto citopático directo del virus liberan multímeros de factor de Von Willebrand e inhibidores de la fibrinólisis como PAI-1 (inhibidor del activador del plasminógeno-1). Todos estos factores activan la agregación plaquetaria y el sistema de la coagulación llevando a la formación de trombos a nivel de los capilares alveolares determinando su oclusión, por lo tanto, el aumento del FvW/FVIII en la infección por SARS-Cov-2 se explica por el estado proinflamatorio y procoagulante causado por el atropismo endotelial causado por el virus, donde el compromiso del endotelio vascular es esencial en la enfermedad COVID-19, donde el virus infecta el endotelio causando daño de éste, con infiltración por células inflamatorias, endotelitis y apoptosis. La severa disfunción endotelial resultante lleva a que el endotelio, normalmente con propiedades antiinflamatorias y antitrombóticas, cambie a un fenotipo proinflamatorio y protrombótico (54).

CONCLUSIÓN

1. Este estudio aporta conocimiento sobre las incidencias y alteraciones hemostáticas, daño endotelial y el pronóstico en pacientes infectados por SARS-Cov-2. La insuficiencia respiratoria fue la principal afectación en pacientes graves con COVID-19. Las coagulopatías fueron un factor de riesgo con pronostico desfavorable. La edad avanzada estuvo asociada con el fallecimiento.
2. Las variables de conjuntivitis y cianosis se asociaron a posibles coagulopatías debido a la disfunción endotelial.
3. El vómito como hallazgo clínico estuvo asociado a mayor sobrevida en pacientes.
4. Las comorbilidades como la diabetes y la hipertensión estuvieron asociadas con muerte como desenlace.
5. Los pacientes infectados en las primeras 72 horas de hospitalización presentaron incremento en TT, Fibrinogeno, FVIII, DD FvW, mostrando así la presencia de tromboembolismo venoso producido por una disfunción endotelial.
6. En este estudio aporta conocimiento sobre la importancia de comenzar un tratamiento temprano para la prevención de la disfunción endotelial y el daño desencadenado por la misma en pacientes con factores de riesgo.

LIMITACIONES

1. La principal limitación de este estudio fue no poder hacer un seguimiento de los pacientes.
2. No se contaron con datos de tratamiento para poder asociar el desenlace de la infección y la posible repercusión del tratamiento.

PERSPECTIVAS

1. Analizar más datos e información sobre la asociación del vomito con la sobrevida como factor protector.
2. Determinar la incidencia de sobrevida en pacientes con comorbilidades y el tratamiento preventivo.
3. Determinar el daño endotelial asociado a tratamiento.

REFERENCIAS

1. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. Vol. 101, Blood. 2003. p. 3765–77.
2. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7.
3. Cardiológ CIDE, En I, Evidencia LA, Complicaciones S. SARS-CoV-2 / COVID-19. 2020;
4. Tsai HM. Physiologic cleavage of von Willebrand factor by a plasma protease is dependent on its conformation and requires calcium ion. *Blood* [Internet]. 1996;87(10):4235–44. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1182/blood.V87.10.4235.bloodjournal87104235>
5. Partial purification and characterization of a protease from human plasma cleaving von Willebrand factor to fragments produced by in vivo proteolysis - PubMed [Internet]. [citado el 12 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8639781/>
6. Mannuccio Mannucci P, Teresa Canciani M, Forza I, Lussana F, Lattuada A, Rossi E. Changes in health and disease of the metalloprotease that cleaves von Willebrand factor. 2001.
7. Garcia Boyero R, Mas Esteve E, Mas Esteve M, Millá Perseguer MM, Marco Buades J, Beltran Fabregat J, et al. Lupus eritematoso sistémico y púrpura trombótica trombocitopénica: Un caso refractario sin actividad lúpica asociada. *Reumatol Clin*. 2013;9(6):373–5.
8. Oliva Marín JE. SARS-CoV-2: origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta, Rev científica del Inst Nac Salud*. 2020;3(2):79–86.
9. Cañete Villafranca R, Noda Albelo AL, Ferreira Moreno V, Brito Pérez K, García Herrera AL. SARS-Cov-2, el virus emergente que causa la pandemia de COVID-19. *Rev Médica Electrónica*. 2020;42(3):1862–81.
10. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharm*. 2020;61(2):63–79.
11. Carson SS, Cox CE, Holmes GM, Howard A, Carey TS. The changing epidemiology of mechanical ventilation: A population-based study. *J Intensive Care Med* [Internet]. mayo de 2006 [citado el 12 de mayo de 2021];21(3):173–82. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16672639/>
12. Pavón Romero L. FOE. COVID19. 1er ed. Wolters Kluwer, editor. Philadelphia, PA 19103 USA: Wolters Kluwer; 2021.

13. Francisco J, Triana F, Camilo C, Castro A. *Cardiología*. 2020;27(3):166–74.
14. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak- A n update on the status [Internet]. Vol. 7, *Military Medical Research*. BioMed Central Ltd.; 2020 [citado el 19 de mayo de 2021]. p. 1–10. Disponible en: <https://link.springer.com/articles/10.1186/s40779-020-00240-0>
15. Rabi FA, Al Zoubi MS, Al-Nasser AD, Kasasbeh GA, Salameh DM. Sars-cov-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far [Internet]. Vol. 9, *Pathogens*. MDPI AG; 2020 [citado el 19 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32245083/>
16. Infantes Esteban S. Pandemia De Covid-19 En El Siglo Xxi Covid-19 Pandemic in the 21St Century. *Rev Derecho, Empres y Soc*. 2020;16:79–98.
17. Flores Díaz L. ALTERACIONES HEMATOLOGICAS ASOCIADAS A COVID. En: *ALTERACIONES HEMATOLOGICAS ASOCIADAS A COVID-19*. CDMX: ISSSTE; 2021. p. 29.
18. El C. Coagulopatías: El nuevo reto del COVID-19. *Salut Sci Spiritus*. 2020;6(1):94–100.
19. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):786–7.
20. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033–40.
21. Gruveco I. Cuidado Intensivo. *Acta Colomb Cuid Intensivo*. 2009;15(1):35–44.
22. Vinayagam S, Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs. Vol. 260, *Life Sciences*. Elsevier Inc.; 2020. p. 118431.
23. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado el 12 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0140673620305663?token=176356ED382566F9E00634F86DD77A10A42F4AF0D87764B4DD7B0C9411E8A718730367B5500B3344FFCBA2231A07DA8B&originRegion=us-east-1&originCreation=20210512173006>
24. Clinical and epidemiological features of 36 children with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Zhejiang, China: an observational cohort study | Elsevier Enhanced Reader [Internet]. [citado el 12 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1473309920301985?token=60DCD0C4D6D4E4FB07053ED730D58D1D4271D31C8AEB02AC3FDE969FE6003C8C8B81910F900655E97496DE34A38416AF&originRegion=us-east-1&originCreation=20210512173135>
25. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular

- coagulation. *J Thromb Haemost.* el 1 de noviembre de 2019;17(11):1989–94.
26. McClintock D, Zhuo H, Wickersham N, Matthay MA, Ware LB. Biomarkers of inflammation, coagulation and fibrinolysis predict mortality in acute lung injury. *Crit Care* [Internet]. 2008 [citado el 12 de mayo de 2021];12(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18358078/>
 27. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, Adesanya AO, Festic E, Caples SM, et al. Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation [Internet]. Vol. 32, *Critical Care Medicine*. *Crit Care Med*; 2004 [citado el 12 de mayo de 2021]. p. 1817–24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15343007/>
 28. Gao L, Barnes KC. Recent advances in genetic predisposition to clinical acute lung injury [Internet]. Vol. 296, *American Journal of Physiology - Lung Cellular and Molecular Physiology*. American Physiological Society; 2009 [citado el 12 de mayo de 2021]. p. L713. Disponible en: </pmc/articles/PMC2681344/>
 29. Needham DM, Bronskill SE, Calinawan JR, Sibbald WJ, Pronovost PJ, Laupacis A. Projected incidence of mechanical ventilation in Ontario to 2026: Preparing for the aging baby boomers. *Crit Care Med.* marzo de 2005;33(3):574–9.
 30. Luhr OR, Antonsen K, Karlsson M, Aardal S, Thorsteinsson A, Frostell CG, et al. Incidence and mortality after acute respiratory failure and acute respiratory distress syndrome in Sweden, Denmark, and Iceland. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 [citado el 12 de mayo de 2021];159(6):1849–61. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10351930/>
 31. Gavriilaki E, Anyfanti P, Gavriilaki M, Lazaridis A, Douma S, Gkaliagkousi E. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses [Internet]. Vol. 22, *Current Hypertension Reports*. Springer; 2020 [citado el 12 de mayo de 2021]. Disponible en: </pmc/articles/PMC7449866/>
 32. Romero LP. COVID-19. 1ra ed. Kluwer W, editor. Barcelona, España; 2021. 480 p.
 33. O’Driscoll M, Ribeiro Dos Santos G, Wang L, Cummings DAT, Azman AS, Paireau J, et al. Age-specific mortality and immunity patterns of SARS-CoV-2. *Nature.* el 4 de febrero de 2021;590(7844):140–5.
 34. Herrero MT, Ramírez Iñiguez de la Torre MV, Rueda Garrido JC. Criterios de vulnerabilidad frente a infección Covid-19 en trabajadores. *Rev la Asoc Española Espec en Med del Trababaja* [Internet]. 2020;29(1):12–22. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-62552020000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 35. Pérez-Cano HJ, Morales-López Ó, Garrido-Santos MY, Somilleda-Ventura SA. SARS-CoV-2: Is it present in the conjunctiva? *Rev Mex Oftalmol.* 2021;95(5):209–14.

36. Sen M, Honavar SG, Sharma N, Sachdev MS. COVID-19 and Eye: A Review of Ophthalmic Manifestations of COVID-19. *Indian J Ophthalmol*. marzo de 2021;69(3):488–509.
37. Guzmán Perera MG, Poletti Vázquez ED. COVID-19 y manifestaciones cutáneas asociadas a trombosis y/o fenómenos microangiopáticos. *Acta Médica Grup Ángeles*. 2021;19(S1):s21-26.
38. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? Vol. 8, *The Lancet Respiratory medicine*. 2020. p. e21.
39. Tomasi JB De, Daniela M, Vázquez P. Current understanding of the pathophysiology , molecular and serological testing of COVID-19. 2020;(44):38–45.
40. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflamm Res Off J Eur Histamine Res Soc* . [et al]. diciembre de 2020;69(12):1181–9.
41. Tobin MJ, Laghi F, Jubran A. Why COVID-19 Silent Hypoxemia Is Baffling to Physicians. *Am J Respir Crit Care Med*. agosto de 2020;202(3):356–60.
42. Andrews PLR, Cai W, Rudd JA, Sanger GJ. COVID-19, nausea, and vomiting. *J Gastroenterol Hepatol*. marzo de 2021;36(3):646–56.
43. Zhang T, Liu D, Tian D, Xia L. The roles of nausea and vomiting in COVID-19: did we miss something? *J Microbiol Immunol Infect*. agosto de 2021;54(4):541–6.
44. Rajpal A, Rahimi L, Ismail-Beigi F. Factors leading to high morbidity and mortality of COVID-19 in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes*. diciembre de 2020;12(12):895–908.
45. Torres-Tamayo M, Caracas-Portillo NA, Pena-Aparicio B, Juarez-Rojas JG, Medina-Urrutia AX, Martínez-Alvarado M del R. Coronavirus infection in patients with diabetes. *Arch Cardiol Mex*. 2020;90:67–76.
46. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract* [Internet]. 2020;162:108142. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108142>
47. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol - Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E736–41.
48. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva*. 2021;45(1):42–55.
49. Schulman S, Hu Y, Konstantinides S. Venous Thromboembolism in COVID-19. *Thromb Haemost*. diciembre de 2020;120(12):1642–53.

50. Smadja DM, Mentzer SJ, Fontenay M, Laffan MA, Ackermann M, Helms J, et al. COVID-19 is a systemic vascular hemopathy: insight for mechanistic and clinical aspects. *Angiogenesis*. noviembre de 2021;24(4):755–88.
51. Choudhary S, Sharma K, Singh PK. Von Willebrand factor: A key glycoprotein involved in thrombo-inflammatory complications of COVID-19. *Chem Biol Interact*. octubre de 2021;348:109657.
52. González-Villalva A, de la Peña-Díaz A, Rojas-Lemus M, López-Valdez N, Ustarroz-Cano M, García-Peláez I, et al. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. *Rev la Fac Med*. 2020;63(5):45–57.
53. Online C. INFORME DEL GRUPO DE ANALISIS CIENTÍFICO DE CORONAVIRUS DEL ISCIII (GACC-ISCIII). MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENFERMEDAD COVID-19 * Este informe está realizado con la evidencia científica disponible en la fecha de su elaboración y podrá ser actualizado. 2020;2:1–5.
54. Samaniego F, Conte G. Infección por SARS-CoV-2. Una nueva enfermedad endotelial trombo-inflamatoria.

ANEXOS

PROCEDIMIENTO

1. Ingreso de pacientes con sospecha de SARS-Cov-2 por el área de urgencias, se valora su estado clínico y sintomatológico.
2. Se realiza valoración vital del paciente y se procede a la realización de hisopado para el diagnóstico de SARS-Cov-2, conforme a los protocolos establecidos dentro del instituto.
3. Si el paciente es positivo, se procede el envío de la orden al laboratorio para la toma de muestra de los laboratorios clínicos para su valoración clínica, donde se recolectarán y evaluarán los laboratorios de rutina en sus correspondientes contenedores conforme a la toma de muestra (Revisar ANEXO 2. Diagrama de toma de muestra; ANEXO 3 Orden de recolección).
4. Una vez tomadas las muestras para los estudios del laboratorio, se procederá a la captura de las solicitudes de estudio y recepción de muestras en el laboratorio clínico, así mismo se realizará el pretratamiento de muestras para su procesamiento en el área analítica.
5. Las muestras entraran a procesamiento a cada una de las áreas y una vez reportadas en el sistema LABSIS se procederá a capturar los resultados en una base de datos, los cuales se irán capturando en una base de Excel con un seguimiento de 72 horas en la evolución del paciente.
6. Si algunos de las pruebas o valores no fueron realizados se procederá a correr nuevamente la muestra para poder recolectar dicho parámetro.
7. Una vez recolectada la base de datos, se procederá a realizar el análisis estadístico descriptivo de los resultados obtenidos.

ANEXO 2. DIAGRAMA DE TOMA DE MUESTRA.



NOTA. La toma de muestra se adapta a las necesidades del Instituto. Se procederá al uso de EPP estipulado por el instituto y por la OMS.

ANEXO 3. ORDEN DE RECOLECCIÓN DE TUBOS PARA TOMA DE MUESTRA.

Tapón	Contenido de tubo	Área de uso	Inversiones
	Hemocultivo	Microbiología	5 veces
	Citrato de sodio	Coagulación (Tiempos de coagulación fibrinógeno, y agregación plaquetaria)	3 a 4 veces
	Gel separador	Química clínica	5 veces
	Sin anticoagulante, con activador de coagulación, con silicón	Química clínica, banco de sangre serología	8 a 10 veces
	Gel separador y trombina	Obtención de suero rápido	5 a 6 veces
	Gel separador y heparina de litio	Química clínica en plasma	5 veces
	Heparina de sodio/litio	Química clínica (urgencias) hematología (fragilidad osmótica)	8 a 10 veces
	EDTA _{K₂}	Hematología, banco de sangre	8 a 10 veces
	Gel separador y EDTA _{K₂}	Determinaciones de carga viral	8 a 10 veces
	Oxalato de Potasio/NaF	Química clínica, pruebas de lactato y glucosa	8 veces

Información en base a extractos de los insertos técnicos e información de los productos BD Vacutainer®

ANEXO 4. CODIGO DE COLORES DE TUBOS UTILIZADOS PARA LA TOMA DE MUESTRA SANGUINEA.



Tapón rojo - Con activador de coagulación aplicado por aspersión. Para química clínica y serología. La FDA recomienda para inmuno hematología. (8-10x)



Tapón oro - Con gel separador. Para determinaciones en suero y química clínica. Mejoran el proceso de trabajo dentro del laboratorio. (5x)



Tapón azul - Con citrato de sodio. Para pruebas regulares de tiempos de coagulación. Sus concentraciones de citrato de sodio pueden tener efectos significativos en pruebas de aTTP y TP (3-4x)



Tapón lila - Con EDTA-K₂. Para determinaciones hematológicas con sangre total. Recomendados para banco de sangre. (8-10x)



Tapón verde - Con heparina de sodio o litio. Para determinaciones de química clínica en plasma. (8x)



Tapón gris - Con EDTA/NaF u Oxalato de Potasio/NaF. Para determinaciones de glucosa. (8x)



Tapón amarillo - (convencional) - Con ACD. Para conservar las células vivas, pruebas de paternidad. (8x)



Tapón naranja - Con Trombina. Para determinaciones en suero y formación más eficiente del coágulo. (8x)



Tapón beige - Con EDTA K₂. Para determinaciones de plomo. (8x)



Tapón azul marino - Con EDTA K₂, Silicón o Heparina de Sodio. Para determinaciones de elementos en traza, exámenes toxicológicos o química nutricional (8x)



Tapón blanco - Con EDTA K₂ y gel separador. Para análisis de determinaciones de carga viral.

ANEXO T-1. Distribución de las variables hematológicas de pacientes hospitalizados con SARS-Cov-2, INER 2020.

Variables	Tiempo			
	Basal Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	24 Horas Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	48 Horas Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	72 Horas Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)
Leucocitos (WBC)	10.200 (7.600-14.400)	9.900 (7.000-13.600)	9.300 (7.400-12.450)	9.100 (7.200-11.900)
Eritrocitos (RBC)	4.900 (4.400-5.200)	4.500 (4.100-4.900)	4.400 (3.925-4.700)	4.370 (4.00-4.700)
Hemoglobina (Hb)	15.100 (13.300-15.900)	13.700 (12.400-15.000)	13.500 (12.000-14.650)	13.100 (12.000-14.400)
Hematocrito (Hto)	44.100 (39.400-46.600)	40.500 (36.600-43.700)	39.900 (35.450-43.000)	39.300 (35.600-42.300)
Volumen Corpuscular Medio (VCM)	90.200 (87.000-92.600)	90.300 (87.600-92.900)	90.500 (87.800-93.400)	90.400 (87.900-93.400)
Hemoglobina Corpuscular Medio (HCM)	30.700 (29.500-31.800)	30.900 (29.700-31.800)	30.950 (29.700-31.900)	30.800 (29.500-31.600)
Concentración de Hemoglobina Corpuscular Media (CHCM)	34.000 (33.400-34.600)	34.000 (33.500-34.500)	34.000 (33.500-34.400)	33.900 (33.300-34.400)
Amplitud de Distribución Eritrocitaria (RDW)	13.900 (13.500-14.800)	13.900 (13.500-14.800)	14.000 (13.500-14.700)	14.100 (13.600-14.800)
Plaquetas (Plt)	232.00 (185.00-307.00)	248.00 (185.00-321.00)	258.00 (202.50-330.00)	272.00 (205.00-344.00)
Volumen Plaquetario Medio (MPV)	8.600 (8.000-9.200)	8.400 (7.900-9.200)	8.500 (7.900-9.100)	8.400 (7.900-9.00)
Neutrófilos Absolutos (NeutAbs)	8.900 (6.190-13.000)	8.280 (5.600-12.100)	8.2000 (6.070-10.900)	7.700 (5.700-10.300)
Linfocitos Absolutos (LinfAbs)	0.800 (0.540-1.100)	0.7400 (0.500-1.100)	0.700 (0.420-1.000)	0.700 (0.400-1.000)
Monocitos Absolutos (MonosAbs)	0.500 (0.300-0.700)	0.4500 (0.300-0.700)	0.500 (0.300-0.700)	0.5200 (0.400-0.800)
Eosinofilos Absolutos (EosAbs)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00-0.0100)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.100)
Basófilos Absolutos (BasoAbs)	0.00 (0.00-0.0200)	0.00 (0.00-0.0200)	0.00 (0.00-0.010)	0.00 (0.00-0.0100)
% Neutrófilos	86.700 (80.900-91.100)	85.900 (79.800-90.300)	86.350 (79.150-90.750)	85.000 (79.200-89.800)
% Linfocitos	7.600 (4.800-12.200)	8.00 (5.200-12.500)	7.050 (4.400-11.200)	7.200 (4.600-11.700)
% Monocitos	4.900 (3.100-6.800)	5.000 (3.200-7.200)	5.350 (3.750-7.750)	6.400 (4.400-8.700)
% Eosinofilos	0.00 (0.00-0.200)	0.00 (0.00-0.300)	0.00 (0.00-0.400)	0.000 (0.00-0.700)
% Basófilos	0.200 (0.100-0.400)	0.200 (0.100-0.300)	0.200 (0.100-0.400)	0.200 (0.100-0.400)

ANEXO T-2. Distribución de las variables bioquímicas de pacientes hospitalizados con SARS-Cov-2, INER 2020.

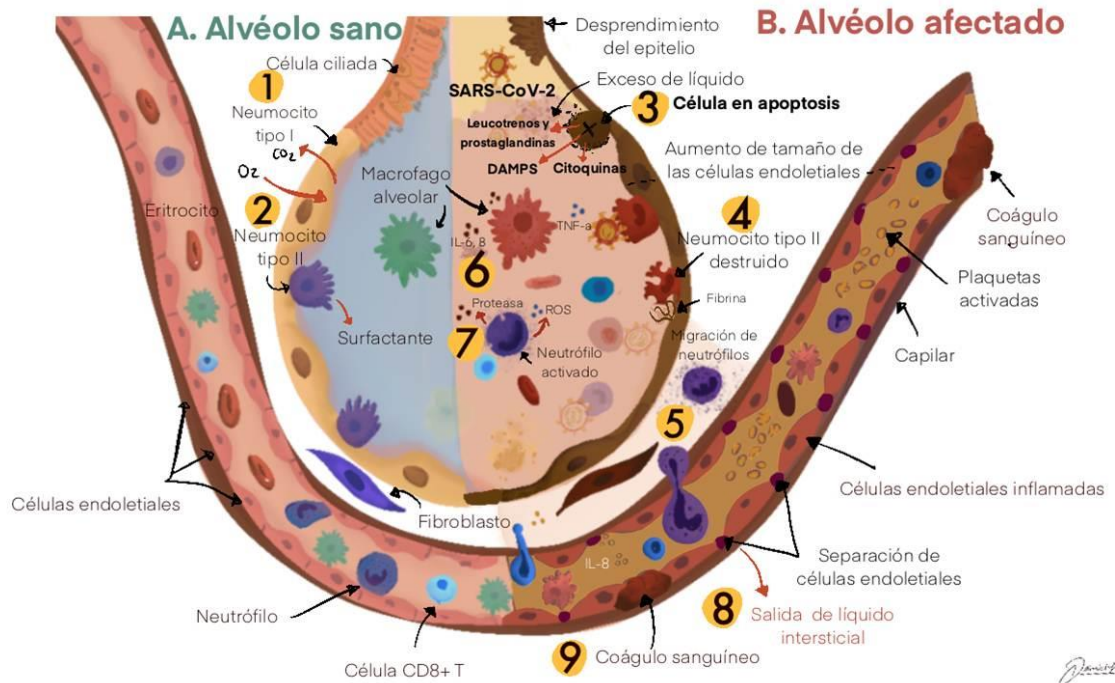
Variables	Tiempo			
	Basal Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	24 Horas Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	48 Horas Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	72 Horas Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)
Glucosa (Glu)	127.000 (105.300-188.000)	134.000 (107.00-173.00)	156.600 (118.70-201.00)	153.500 (118.00-198.00)
Urea	42.800 (29.830-68.480)	47.080 (30.090-72.760)	55.640 (34.240-85.600)	64.200 (42.80-104.860)
Nitrógeno Ureico (BUN)	20.00 (13.940-32.000)	22.000 (14.06-34.000)	26.00 (16.00-40.00)	30.000 (20.00-49.00)
Ácido Úrico (A.U)	4.775 (3.700-6.265)	4.300 (3.100-5.900)	3.700 (2.525-5.350)	3.465 (2.10-5.01)
Creatinina (Crea)	0.910 (0.740-1.240)	0.9200 (0.750-1.310)	0.900 (0.690-1.440)	0.9200 (0.690-1.480)
Proteínas Totales (P.T)	6.350 (5.790-6.930)	5.770 (5.430-6.170)	5.605 (5.240-6.100)	5.630 (5.220-5.990)
Albumina (Alb)	3.260 (2.870-3.600)	2.860 (2.570-3.140)	2.675 (2.460-2.980)	2.640 (2.420-2.920)
Globulina (Glob)	3.110 (2.780-3.435)	2.890 (2.670-3.1700)	2.8700 (2.690-3.200)	2.900 (2.680-3.230)
Relación Alb/Glob	1.040 (0.900-1.180)	0.9800 (0.850-1.110)	0.9300 (0.810-1.040)	0.885 (0.780-1.030)
Bilirrubina Total (BT)	0.610 (0.450-0.820)	0.5400 (0.410-0.710)	0.5200 (0.395-0.750)	0.5400 (0.380-0.710)
Bilirrubina Directa (BD)	0.1800 (0.1200-0.280)	0.1800 (0.1200-0.2800)	0.1600 (0.110-0.285)	0.180 (0.1100-0.2800)
Bilirrubina Indirecta (BI)	0.4200 (0.310-0.530)	0.3400 (0.260-0.420)	0.360 (0.265-0.460)	0.350 (0.260-0.450)
TGO	46.000 (31.100-75.000)	41.900 (28.00-66.00)	44.000 (29.000-69.00)	46.00 (29.00-75.00)
TGP	38.600 (27.900-66.000)	42.00 (26.00-64.00)	43.000 (26.00-64.00)	46.00 (28.300-72.00)
Gamma Glutamil Transferasa (GGT)	95.000 (57.00-162.00)	97.00 (57.900-176.00)	107.500 (63.00-210.400)	120.400 (72.00-232.00)
Deshidrogenasa Láctica (DHL)	468.000 (358.00-635.00)	412.300 (306.00-545.00)	367.000 (288.40-486.00)	361.00 (282.00-474.00)
Fosfatasa Alcalina (FA)	94.00 (69.00-122.80)	83.900 (64.00-114.00)	83.500 (66.050-116.500)	87.00 (64.00-120.00)
Creatinquinasa (CK)	111.00 (58.000-231.000)	92.000 (47.30-323.90)	223.00 (52.700-751.00)	346.00 (78.400-998.00)
Sodio (Na)	138.00 (135.25-140.00)	140.00 (138.00-142.340)	141.00 (138.70-144.00)	142.00 (138.72-145.49)
Potasio (K)	4.160 (3.850-4.580)	4.310 (3,860-4.800)	4.280 (3.880-4.750)	4.195 (3.80-4.68)
Cloro (Cl)	103.00 (100.00-105.92)	105.00 (102.00-108.00)	105.440 (102.00-109.00)	106.00 (102.00-109.16)
Calcio (Ca)	8.200 (7.800-8.500)	7.920 (7.600-8.300)	7.900 (7.600-8.400)	8.00 (7.600-8.500)
Magnesio (Mg)	2.120 (1.950-2.300)	2.160 (1.950-2.320)	2.200 (1.970-2.400)	2.185 (2.00-2.400)
Fosforo (P)	3.500 (2.890-4.200)	3.700 (3.000-4.4500)	3.500 (2.880-4.200)	3.405 (2.80-4.00)
Procalcitonina (Procal)	0.2500 (0.1000-0.7100)	0.385 (0.130-1.3650)	0.3000 (0.120-1.220)	0.525 (0.130-1.155)
Mioglobina (Mio)	121.900	186.050	11.5110	1345.20

	(48.500-345.500)	(52.150-648.450)	(141.800-4580.00)	(97.30-8755.60)
Troponina (Tropo)	7.800 (3.000-47.950)	12.200 (3.400-101.70)	34.600 (4.100-378.20)	37.00 (6.100-277.40)
Proteína C Reactiva (PCR)	18.1050 (9.980-25.200)	15.6150 (6.695-25.200)	9.1700 (3.350-16.240)	7.810 (2.765-13.38)

ANEXO T-III. Distribución de las variables autoinmunes de pacientes hospitalizados con SARS-Cov-2, INER 2020.

Variables	Tiempo			
	Basal Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	24 Horas Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	48 Horas Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)	72 Horas Mediana (Q ₂₅ -Q ₇₅)
Cardiolipinas IgM	2.3950 (1.900-4.2350)	--	--	--
Cardiolipinas IgG	2.9400 (2.07-5.305)	--	--	--
β2-Inmunoglobulina IgM	4.500 (2.370-11.250)	--	--	--
β2-Inmunoglobulina IgG	1.900 (1.900-1.900)	--	--	--
Complemento C3 (C3)	114.00 (88.20-142.00)	--	--	--
Complemento C4 (C4)	20.50 (15.800-28.90)	--	--	--
Fosfatidilserina IgA	1.900 (1.900-2.910)	--	--	--
Fosfatidilserina IgG	1.900 (1.900-1.900)	--	--	--
Anticoagulante lúpico	POSITIVOS	40.6%	NEGATIVOS	59.4%

Anexo F-1



Fisiopatología del SARS-CoV-2. A) Del lado izquierdo de la figura se representa un alveolo sano con sus dos tipos de células alveolares: los neumocitos tipo I y tipo II. Los neumocitos tipo I (1) forman un epitelio plano simple encargado del intercambio gaseoso, mientras que los tipo II (2) son células cúbicas cuya función es la secreción de factor surfactante. B) Representación esquemática del daño a nivel alveolar por la infección con SARS-CoV-2. Durante la infección por SARS-CoV-2 en el alveolo, los neumocitos tipo II antes de morir secretan una serie de señales de auxilio (4) incluyendo leucotrienos que propician la inflamación, las prostaglandinas, las cuales salen al torrente circulatorio y estimulan al sistema nervioso central para aumentar la temperatura corporal y patrones moleculares asociados al daño o DAMPS o señales de peligro. Todas las señales de auxilio atraviesan la barrera hemato gaseosa para llegar a los vasos sanguíneos y funcionan como quimioatrayentes de neutrófilos (5). A su vez los macrófagos alveolares producen a su vez una serie de citocinas para atraer a los neutrófilos al sitio (6). Posteriormente la célula muere (4) causando una mayor inflamación. Los neutrófilos a su vez producen proteasas y especies reactivas de Oxígeno o ROS (7), los cuales destruyen a todo el tejido dañado, tanto a las células sanas como las dañadas. Las citocinas en el vaso sanguíneo estimulan la separación del endotelio, filtrando líquido intersticial, provocando un edema intersticial y posteriormente un edema alveolar (8). Las citocinas también aumentan la síntesis de la sangre, aumentando la coagulación y la formación de coágulos y promoviendo una trombosis pulmonar. Figura modificada de: MachhiJ, et al, J NeuroimmunePharmacol. 2020 Sep;15(3):359-386.