



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET” CENTRO MÉDICO NACIONAL “LA RAZA”**

**PREVALENCIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 MODERADO
Y SEVERO CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN UN
CENTRO DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE MÉXICO**

**TESIS
PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA
DR. JESÚS IVÁN SANTANDER VÉLEZ**

**ASESORES:
DR. LAURO QUINTANILLA GONZÁLEZ
DR. JUAN CARLOS H HERNÁNDEZ RIVERA
DRA. OLGA LIDIA VERA LASTRA**

Ciudad Universitaria, CD.MX., septiembre 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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

Dr. Jesús Arenas Osuna
Jefe de la División de Educación en Salud UMAE Hospital de Especialidades “Dr.
Antonio Fraga Mouret” Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del
Seguro Social

Dr. Lauro Quintanilla González
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al servicio de Medicina Interna UMAE, Hospital General “Dr.
Gaudencio González Garza”

Dr. Jesús Iván Santander Vélez
Residente de Cuarto año de Medicina Interna UMAE, Hospital General “Dr.
Gaudencio González Garza”

Número de registro de Protocolo: F-2020-3509-060

ÍNDICE

Resumen	4
Abstract.....	5
Introducción.....	6
Material y Métodos	14
Resultados	17
Discusión	31
Conclusión.....	35
Referencias bibliográficas.....	36
Anexos	46

RESUMEN

Introducción: La COVID-19 aumenta el riesgo de coagulopatía. Se ha propuesto la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, como posible mecanismo de coagulopatía en COVID-19, su importancia clínica sigue siendo incierta. Por lo tanto, este estudio tuvo como objetivo evaluar la prevalencia y la importancia clínica de los anticuerpos antifosfolípidos en COVID-19.

Material y Métodos: Cohorte retrospectiva de pacientes con COVID-19 que contarán con alguna determinación de anticuerpos antifosfolípidos. Se analizó la frecuencia de eventos trombóticos, fallas orgánicas y frecuencia de muerte en relación con la presencia o ausencia de anticuerpos antifosfolípidos en un modelo de regresión logística bivariado, así como análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y modelo de regresión de Cox, siendo significativo una $p < 0.05$.

Resultados: Se incluyeron 120 pacientes. La prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos positivos fue del 8.3%, las anticardiolipinas (aCL) fueron las más detectadas en un 90%. Al comparar los desenlaces entre ambos grupos, 30% de los pacientes con aCL positivos desarrollaron trombocitopenia $p=0.002$; el 20% presentó eventos trombóticos $p=0.023$. Los pacientes con anticuerpos antifosfolípidos positivos presentaron mayor riesgo de trombocitopenia OR 9.000, IC 95% 1.776-45.615, $p= 0.008$; mayor riesgo de trombosis OR 6.625, IC 95% 1.049.5-41.850, $p= 0.044$. En cuanto a mortalidad, no difirió entre los pacientes con antifosfolípidos positivos y antifosfolípidos negativos

Conclusión: En pacientes mexicano con COVID-19 la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos fue del 8.3%. La presencia de aCL confiere riesgo para trombocitopenia y trombosis. La presencia de aCL no fue un factor de riesgo para mayor mortalidad.

Palabras clave: COVID-19, anticuerpos antifosfolípidos, trombocitopenia, trombosis.

ABSTRACT

Introduction: COVID-19 increases the risk of coagulopathy. The presence of antiphospholipid antibodies has been proposed as a possible mechanism of coagulopathy in COVID-19, its clinical importance remains uncertain. Therefore, this study aimed to assess the prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in COVID-19.

Material and Methods: Retrospective cohort of patients with COVID-19 who will have some determination of antiphospholipid antibodies. The frequency of thrombotic events, organ failure and death frequency were analyzed in relation to the presence or absence of antiphospholipid antibodies in a bivariate logistic regression model, as well as Kaplan-Meier survival analysis and Cox regression model, being significant. a $p < 0.05$.

Results: 120 patients were included. The prevalence of positive antiphospholipid antibodies was 8.3%, anticardiolipins (aCL) were the most detected in 90%. When comparing the outcomes between both groups, 30% of the patients with positive aCL developed thrombocytopenia $p=0.002$; 20% presented thrombotic events $p=0.023$. Patients with positive antiphospholipid antibodies had a higher risk of thrombocytopenia OR 9.000, 95% CI 1.776-45.615, $p= 0.008$: increased risk of thrombosis OR 6.625, 95% CI 1.049.5-41.850, $p= 0.044$. Regarding mortality, it did not differ between patients with positive antiphospholipids and negative antiphospholipids.

Conclusion: In Mexican patients with COVID-19, the prevalence of antiphospholipid antibodies was 8.3%. The presence of aCL confers risk for thrombocytopenia and thrombosis. The presence of aCL was not a risk factor for higher mortality.

Keywords: COVID-19, antiphospholipid antibodies, thrombocytopenia, thrombosis.

INTRODUCCIÓN

Perspectiva general

A fines de 2019 se detectó un nuevo coronavirus, que se propagó rápidamente en todo el mundo desde su origen en China. Originalmente se le llamó “nuevo coronavirus 2019” (2019-nCoV, novel coronavirus 2019). La terminología para el virus es SARS-CoV-2, y la enfermedad causada por este virus es “Enfermedad por coronavirus 2019” o COVID-19.¹ A nivel mundial, se han informado más de 500 millones de casos confirmados de COVID-19, según un mapa interactivo, a través la dirección electrónica del Johns Hopkins University Coronavirus Resource Center.²

Virología y transmisión

El SARS-CoV-2 es un betacoronavirus del mismo subgénero que el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS). El virus usa el mismo receptor, la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), para la entrada celular a través de la proteína “S”.³ La similitud de secuencia de ARN más cercana es a dos coronavirus del murciélago, y parece probable que los murciélagos sean la fuente primaria. La transmisión directa de persona a persona es el principal medio de transmisión de COVID-19,⁴ a través del contacto a corta distancia, principalmente a través de gotitas respiratorias.⁵

Epidemiología

A inicios de agosto 2022, más de 500 millones de personas han sido diagnosticadas con COVID-19 y 6, 422,038 de ellas han muerto. En México se han reportado un total de 6.8 millones con más de 328 mil defunciones.² Durante la pandemia de 2020, nuestro país contaba con una tasa de mortalidad de más de 11%, la cual se encontraba dentro de las mayores a nivel mundial.⁶

Manifestaciones clínicas

El período de incubación de COVID-19 es de 14 días y la mayoría de los casos ocurren aproximadamente de 4 a 5 días después de la exposición.⁷

La mayoría de las personas con COVID-19 tienen un curso leve de la enfermedad, pero alrededor del 20% desarrolla un curso más severo con una alta tasa de mortalidad.⁷⁻¹³

Las manifestaciones clínicas más comunes son: fiebre en 99%, astenia y adinamia 70%, tos seca 59%, anorexia 40%, mialgias 35%, disnea 31%, tos con expectoración 27%. Los hallazgos de laboratorio más comunes son: linfopenia, niveles elevados de aminotransaminasas, niveles elevados de lactato deshidrogenasa (DHL) y marcadores inflamatorios elevados (p. Ej., ferritina, proteína C reactiva [PCR] y velocidad de sedimentación globular [VSG]).¹¹

Curso y gravedad de la enfermedad

Entre los pacientes hospitalizados, la proporción de enfermedad crítica o mortal es mayor.¹⁴⁻¹⁸ La tasa de mortalidad puede variar entre regiones. Se ha descrito la tasa de letalidad ajustada para China es del 1.4%. La mayoría de los casos fatales ocurrieron en pacientes con edad avanzada o comorbilidades médicas subyacentes.¹⁹ En Italia, la tasa estimada de letalidad fue de 7.2% en marzo.²⁰⁻²¹ En contraste, a mediados de marzo en Corea del Sur fue de 0.9 %.²² En nuestro país se ha reportado una tasa de letalidad de más del 11%.⁶

La enfermedad grave puede ocurrir en individuos por lo demás sanos de cualquier edad, pero predominantemente en adultos de edad avanzada. Las comorbilidades y otras afecciones que se han asociado con enfermedades graves y mortalidad incluyen: obesidad, hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad renal crónica (ERC), tabaquismo y neoplasias. Los exámenes de laboratorio que se han asociado a peor pronóstico son: linfopenia, enzimas hepáticas elevadas, elevación de DHL, marcadores de inflamación elevados (PCR, ferritina, dímero D, tiempo elevado de protrombina (TP), troponina elevada, creatina fosfoquinasa elevada (CPK) y creatininaa.^{16,18,19} Así mismo una puntuación alta en la Evaluación de fallo orgánico secuencial (SOFA) y la edad avanzada.^{10,11,19}

La insuficiencia respiratoria es la causa más común de muerte, pero la activación de la coagulación acompañada de reacciones inmunitarias/inflamatorias excesivas (que representan la llamada tormenta de citocinas), la trombosis y la coagulación intravascular diseminada (CID) y la progresión a insuficiencia multiorgánica también son causas de muerte.²³⁻²⁷ En particular, la trombosis y la coagulación intravascular diseminada (CID) pueden provocar un rápido deterioro del estado.²³

ANOMALÍAS DE LA COAGULACIÓN

La evidencia de parámetros de coagulación anormales asociados con COVID-19 apareció en los primeros informes de China. Las características basales de los primeros 99 pacientes hospitalizados en Wuhan encontraron que el 6% tenía un TTPa elevado, TP elevado (5%), dímero D elevado (36%), la trombocitopenia ocurrió en solo el 12%.¹³

Algunos de los marcadores de coagulación alterada (p. Ej., dímero D) parecen correlacionarse con la gravedad de la enfermedad. El dímero D a menudo se incrementa en individuos con CID y aquellos ingresados en la UCI.²³

Tang et. al, informaron en un estudio retrospectivo en pacientes con COVID-19, que los pacientes que murieron (11.5%) tenían niveles de productos de degradación de fibrina y dímero D significativamente más altos, mayor TP y TTPa en la presentación en comparación con los que sobrevivieron. De los no sobrevivientes, el 71.4% cumplió con los criterios de diagnóstico de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para CID (≥ 5 puntos).²³

Zhou F et. al. describieron en 171 pacientes, que un nivel de dímero D mayor de 1.0 mcg/mL al ingreso se asoció con una mayor mortalidad con un OR de 18.42 (2.64-128.55, $p = 0.003$).¹⁹

Es evidente que los parámetros de coagulación anormales (TP prolongado y dímero D elevado) son predictores de mal pronóstico y pueden ser objetivos terapéuticos importantes. La tromboprolifaxis parece estar asociada con una menor mortalidad y se recomienda para pacientes ingresados con COVID-19 a menos que esté contraindicada.²³

En un informe, se intentó demostrar la disminución de mortalidad utilizando anticoagulación profiláctica, en base al puntaje en el sistema publicado por Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) para coagulopatía inducida por sepsis (SIC). Aunque no se observaron diferencias en la mortalidad a los 28 días entre los pacientes tratados con heparina y no tratados con heparina en general, la estratificación por puntaje SIC identificó menor mortalidad en pacientes tratados con heparina cuando el puntaje SIC fue > 4 (40.0% vs. 64.2%, $p = 0.029$).²⁸

DISTINCIÓN DE COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA

El estado hipercoagulable asociado con COVID-19 ha sido referido por algunos como un estado similar a la CID.

Cabe destacar que el hallazgo clínico principal en COVID-19 es la trombosis, mientras que el hallazgo principal en la CID descompensada aguda es el sangrado.²³

Del mismo modo, COVID-19 tiene algunos resultados de laboratorio similares a CID, incluido un marcado aumento en el dímero D y, en algunos casos, trombocitopenia leve.¹⁹ Sin embargo, en COVID-19, los hallazgos típicos incluyen un alto fibrinógeno y una alta actividad del factor VIII, lo que sugiere que no se produce un consumo importante de factores de coagulación.²⁹ En contraste, la CID descompensada aguda se asocia con un bajo fibrinógeno debido al consumo de factores de coagulación.³⁰

EVENTOS TROMBÓTICOS

Los trastornos de la coagulación predominantes en pacientes con COVID-19 se inclinan hacia un estado de hipercoagulabilidad, encontrándose un mayor riesgo de tromboembolismo venoso (TEV). Este estado ha sido denominado tromboinflamación o coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC) por algunos expertos. Parece ser diferente de la CID, aunque se ha informado de CID en pacientes gravemente afectados.^{28,31}

Varios estudios de autopsia han enfatizado las contribuciones de la hipercoagulabilidad y la inflamación asociada en pacientes que mueren por COVID-19.³²⁻³⁴

Un estudio de autopsia que comparó la patología pulmonar de pacientes que murieron por COVID-19 encontró una lesión endotelial severa (endotelialitis), trombosis generalizada con microangiopatía y microtrombos capilares alveolares y aumento de la angiogénesis, todos los cuales fueron significativamente más prominentes en los pulmones de pacientes que murieron de COVID-19 en comparación con los pulmones de los controles que murieron de influenza u otras causas.³²

A medida que continúan desarrollándose pautas con respecto a las coagulopatías en pacientes con SARS-CoV-2, algunas recomendaciones actuales sugieren comenzar la anticoagulación profiláctica en todos los pacientes que requieren hospitalización a menos que esté contraindicada.³¹

Recientemente se ha sugerido un mayor riesgo de TEV en pacientes de la UCI con infección por COVID-19 a pesar de una tromboprofilaxis adecuada. Un centro chino informó una serie de casos de tres pacientes con neumonía COVID-19 y trombosis asociada con anticuerpos antifosfolípidos (aPL) representados por anticardiolipina (aCL) y anti- β 2-glicoproteína I (A β 2GPI). No se detectó anticoagulante lúpico en ninguno de estos pacientes.³⁵ Un grupo francés publicó una breve carta que estudiaba a 56 pacientes, de los cuales 25 pacientes (45%) fueron positivos para AL, mientras que aCL o A β 2GPI se detectaron en sólo 5 de 50 pacientes probados (10%, 3 asociados a AL) utilizando detección de IgG e IgM.³⁶ Sin embargo, los investigadores no informaron complicaciones trombóticas en estos pacientes.

Estos hallazgos podrían sugerir un papel de los anticuerpos antifosfolípidos o el anticoagulante lúpico en la patogénesis de la trombosis (ya sea arterial o venosa) en pacientes con neumonía por COVID-19.

SÍNDROME DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS

El síndrome de anticuerpos antifosfolípidos (SAF) generalmente describe la trombosis venosa y/o arterial con la presencia de aPL.³⁷

Los aPL se dirigen anormalmente a las proteínas fosfolípidas, y la presencia de estos anticuerpos es fundamental para el diagnóstico de SAF. Sin embargo, estos anticuerpos también pueden surgir transitoriamente en pacientes con enfermedades críticas y diversas infecciones.³⁸

La determinación de anticuerpos en pacientes con sospecha de SAF implica inmunoensayos para aCL IgG e IgM y A β 2GPI (por ensayo inmunoabsorbente [ELISA] y un ensayo funcional para AL.³⁹

Interpretación de aPL:

Definimos un perfil de aPL clínicamente significativo como la presencia de uno o más de los siguientes aPL en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, según los criterios de clasificación de Sapporo revisados:^{40,41}

- Una prueba de AL positiva, basada en las pautas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.⁴²
- aCL IgG o IgM, con un título > 40 unidades.
- Aβ2GPI IgG o IgM, con un título > 40 unidades.

Criterios de clasificación de Sapporo

Los criterios de clasificación para SAF se han desarrollado para seleccionar pacientes con fines de investigación clínica y de laboratorio.⁴³⁻⁴⁴ Aunque los criterios de clasificación no deben usarse con fines de diagnóstico, pueden ser útiles para guiar a los médicos en el diagnóstico de pacientes y documentar las características clave de la enfermedad.⁴⁰⁻⁴¹ El uso de estos criterios no debe sustituir el juicio clínico.

De acuerdo con los Criterios de clasificación de Sapporo revisados (también llamados criterios de Sydney) (**Tabla 1**), el SAF está presente en pacientes que cumplen al menos uno de los siguientes criterios clínicos y al menos uno de los siguientes criterios de laboratorio:⁴³

Tabla 1. Criterios Sapporo revisados para Clasificación de SAF

Criterio clínico
<p>1. Trombosis vascular</p> <p>Uno o más episodios clínicos de trombosis arterial, venosa o de vasos pequeños, en cualquier tejido u órgano. La trombosis debe confirmarse mediante criterios objetivos validados (es decir, hallazgos inequívocos de estudios de imagen o histopatología apropiados). Para la confirmación histopatológica, la trombosis debe estar presente sin evidencia significativa de inflamación en la pared del vaso.</p>
<p>2. Morbilidad del embarazo.</p> <p>a. Una o más muertes inexplicables de un feto morfológicamente normal a las 10 semanas de gestación o más, con morfología fetal normal documentada por ultrasonido o por examen directo del feto; o</p> <p>B. Uno o más nacimientos prematuros de un recién nacido morfológicamente normal antes de la semana 34 de gestación debido a: (I) eclampsia o</p>

preeclampsia grave definida de acuerdo con las definiciones estándar, o (II) características reconocidas de insuficiencia placentaria; o

C. Tres o más abortos espontáneos consecutivos inexplicables antes de la décima semana de gestación, con anomalías anatómicas u hormonales maternas y causas cromosómicas paternas y maternas excluidas.

En estudios de poblaciones de pacientes que tienen más de un tipo de morbilidad del embarazo, se recomienda encarecidamente a los investigadores que estratifiquen grupos de sujetos de acuerdo con a, b o c anteriores.

Criterios de laboratorio

1. AL presente en plasma, en dos o más ocasiones con al menos 12 semanas de diferencia, detectada según las pautas de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (Subcomité Científico sobre AL / anticuerpos dependientes de fosfolípidos).⁴²

2. aCL de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma, presente en título medio o alto (es decir, > 40 GPL o MPL, o > el percentil 99), en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medido por un ELISA estandarizado.^{39,45}

3. Anticuerpo anti-beta-2 glucoproteína-I de isotipo IgG y/o IgM en suero o plasma (en título > percentil 99), presente en dos o más ocasiones, con al menos 12 semanas de diferencia, medido por un ELISA estandarizado, según los procedimientos recomendados.^{42,46,47.}

Modificado de Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). J Thromb Haemost 2006; 4:295. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x/abstract>. Copyright © 2006 International Society on Thrombosis and Haemostasis.

ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN COVID-19

El SAF generalmente describe la trombosis venosa y/o arterial con la presencia de aPL. El SAF catastrófico representa la forma más grave de la enfermedad y se asocia con una falla multiorgánica resultante de la trombosis microvascular. Si bien la anticoagulación sigue siendo el pilar de la terapia, sigue existiendo un alto riesgo de trombosis recurrente y complicaciones hemorrágicas.⁴⁸

Se han informado dos reportes de casos de pacientes con COVID-19 que también desarrollaron SAF clínicamente significativos.^{35,49} El primero de ellos fue de 3 casos

en el Hospital Tongji en Wuhan, China, donde los pacientes presentaron múltiples infartos cerebrales descubiertos en imágenes cerebrales.³⁵ En otra serie de casos en el Hospital Universitario de Staten Island, Staten Island, NY., se demostró SAF clínicamente significativo manifestado por infartos cerebrales y esplénicos múltiples en el caso 1; y enfermedad arterial periférica en el caso 2.⁴⁹

Existen muchas etiologías propuestas diferentes para desarrollar coagulopatía con SARS-CoV-2 y que está misma se asocia a mayor mortalidad. También existe una alta incidencia de AL en pacientes con COVID-19.^{50,36}

Según la evidencia reportada, los pacientes con COVID-19 tendrían niveles elevados de anticuerpos antifosfolípidos que pueden ser indicativos de una asociación clave entre este nuevo virus y una coagulopatía adquirida.

Como ya se comentó anteriormente, los pacientes con COVID-19 tendrían niveles elevados de aPL que pueden ser indicativos de una asociación clave entre este nuevo virus y una coagulopatía adquirida.

No conocemos la incidencia de coagulopatía en pacientes con COVID-19 en nuestro hospital, no conocemos la incidencia de serología positiva para SAF en pacientes con COVID-19 en nuestra población.

No conocemos las características clínicas y trastornos de la coagulación en pacientes con serología para SAF y COVID-19 en nuestro hospital.

Finalmente, desconocemos si la serología para aPL está asociada a incremento en la mortalidad en pacientes con COVID-19.

En caso de que los casos de COVID-19 grave y serología para SAF positiva estén asociados a mayor mortalidad, desconocemos su rol como herramienta pronóstica.

MATERIAL Y MÉTODOS

OBJETIVOS:

GENERAL:

- Comparar la mortalidad entre pacientes con COVID-19 con serología para SAF positiva y negativa.

ESPECÍFICOS:

- Identificar la prevalencia de serología de SAF positiva en pacientes con COVID moderado y grave.
- Comparar las fallas orgánicas entre pacientes con COVID-19 con serología para SAF positiva y negativa.
- Conocer la prevalencia de eventos trombóticos en pacientes con COVID-19 y serología de SAF positiva.

Se realizó un estudio de dos cohortes observacionales, analítico, longitudinal y retrospectivo, en expedientes clínicos de pacientes hospitalizados con COVID-19 en el Hospital General Centro Médico Nacional La Raza en el periodo comprendido entre el 1 de abril al 31 de agosto del 2020. Se incluyeron pacientes mayores de 16 años, de ambos sexos, que fueron ingresados por infección de SARS-CoV-2 y que contaban con determinación de serología para SAF (aCL IgM e IgG y/o A β 2GPI IgM e IgG y/o AL) dentro de las primeras 72 horas desde su ingreso, en el período del estudio. Se excluyeron aquellos pacientes con antecedente de SAF primario, con diagnóstico de otra afección autoinmune sistémica distinta de SAF, trombofilias conocidas y pacientes con información insuficiente. Se eliminaron los expedientes de pacientes en los cuales hubo pérdida de seguimiento y con diagnóstico de SARS-CoV-2 descartado.

En todos los casos se recabaron los datos demográficos (edad, sexo, antecedente de sobrepeso u obesidad, hipertensión, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis pulmonar, cirrosis, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, neoplasia y tabaquismo, neumopatía crónica; uso de medicación previa; síntomas de presentación de COVID-19; datos clínicos al ingreso del paciente (índice de masa corporal, tensión arterial sistólica, tensión arterial diastólica, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, temperatura corporal, saturación de oxígeno,

dispositivo de apoyo de oxígeno, FiO₂, alteración del estado de alerta); datos de laboratorio (hemoglobina, leucocitos totales, neutrófilos totales, linfocitos totales, plaquetas, PCR, ferritina, glucosa, creatinina sérica, urea, sodio, potasio, bilirrubina total, bilirrubina directa, bilirrubina indirecta, albúmina, ALT, AST, CK, CKMB, DHL dímero D, TP, INR, TTPa, pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃, PaFiO₂, anticuerpos antifosfolípidos: (aCL IgM e IgG, A β 2GPI IgM e IgG y AL); puntuación en escalas SOFA (del inglés: *Sequential Organ Failure Assessment*), APACHE II (del inglés *Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II*), NEWS (del inglés: *National Early Warning Score*), SIC (del inglés: *Sepsis Induced Coagulopathy*)); tratamiento empleado durante la hospitalización; los desenlaces, presencia de falla respiratoria, uso de ventilación mecánica invasiva, lesión renal aguda, clasificación AKIN (del inglés: *Acute Kidney Injury Network*) de la lesión renal aguda, necesidad de terapia de reemplazo renal, necesidad de apoyo aminérgico, falla hematológica (definida como trombocitopenia <50, 000 plaquetas), falla neurológica (definida como Escala de Glasgow <8, o sí la causa de manejo avanzado de la vía aérea era definida por deterioro neurológico en el expediente clínico), falla gastrointestinal (definida como aumento de la bilirrubina total >2), episodios trombóticos en algún momento de la hospitalización, y tipo de episodio trombótico, episodio de sangrado, presencia de sobreinfección bacteriana durante la hospitalización, y tipo de sobreinfección bacteriana, presencia de complicaciones agudas de diabetes, estancia en unidad de cuidados intensivos; tipo de egreso (defunción, alta sin oxígeno, alta con oxígeno) y la causa de muerte.

Se realizó un análisis descriptivo de la población en estudio. Se aplicó la prueba de normalidad de Kolmogorov a variables cuantitativas, las cuales presentaron una libre distribución, por lo que se representaron en mediana y rango intercuartilar 25-75, en tanto que las variables categóricas se presentaron como frecuencias y porcentajes.

Se categorizó a los pacientes en dos grupos principales, en función de su resultado de serología para SAF, primer grupo; pacientes con COVID-19 y al menos un ensayo antifosfolípido positivo, definida ya sea con la presencia de aCL IgM o IgG

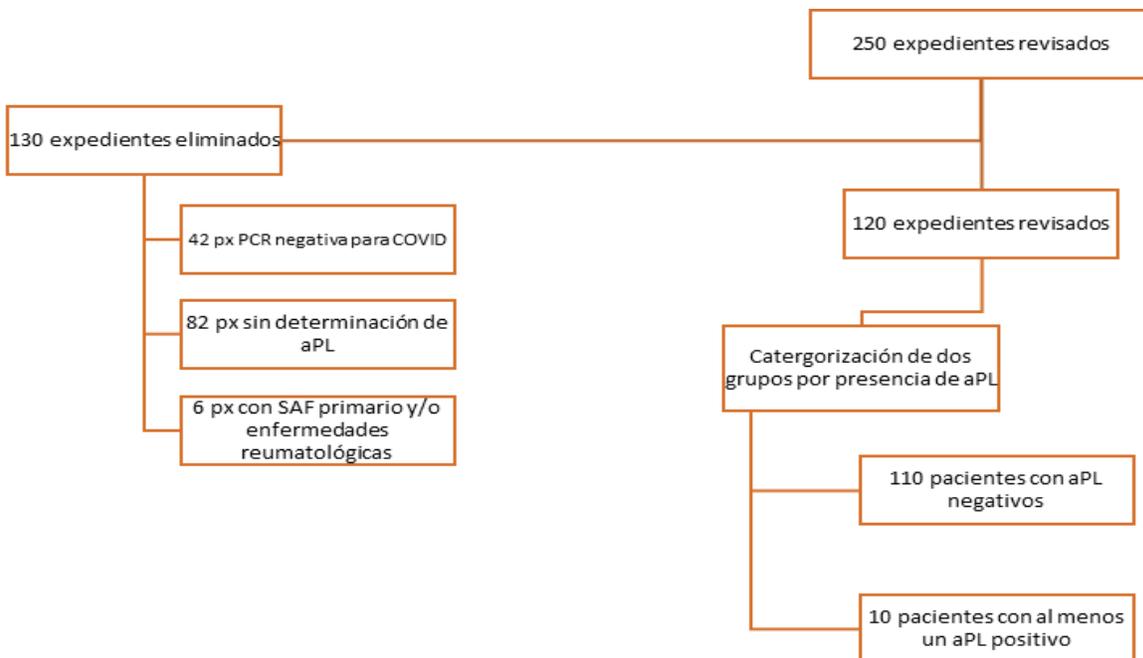
y/o A β 2GPI IgM o IgG y/o AL; segundo grupo: paciente con COVID-19 y aPL negativos (grupo serología SAF negativa). Para evaluar las diferencias entre los dos grupos se utilizó t de student para variables cuantitativas y chi cuadrada para variables categóricas. Se realizó un modelo de regresión logística bivariado y se analizó la presencia de aPL para con los diferentes desenlaces. Finalmente, se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier para ambos grupos con significancia por medio del Long Rank test y análisis de Breslow; y un modelo de regresión de Cox donde se establecieron riesgos de asociación con *hazard ratio*. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

I. Características basales de la totalidad de la población.

Se evaluaron, durante el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de abril al 31 de agosto del 2020, un total de 250 pacientes ingresados con COVID-19. Se excluyeron 130 pacientes por diversas causas (**Figura 1**) y se incluyeron para el análisis 120 pacientes ingresados por COVID-19 en el Hospital General Centro Médico Nacional La Raza.

Figura 1. Diagrama de selección de pacientes



Px: pacientes, PCR: reacción en cadena de la polimerasa; aPL: anticuerpos antifosfolípidos; SAF: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos.

De una cohorte de 120 pacientes con COVID-19, se encontraron 10 pacientes con aPL positivos 10/120 (8.3%), y por lo tanto se incluyeron en el grupo de serología para SAF positiva, mientras que 110/120 pacientes restantes, resultaron con pruebas negativas.

Las características demográficas, clínicas y de laboratorio basales de la población del estudio (n=120 pacientes) se muestran en las **Tablas 1a-1d**.

Tabla 1a. Características basales cualitativas. Antecedentes y tratamiento previo. (120 pacientes)

<i>Variable</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Sexo		
Femenino	61	50.8
Masculino	59	49.2
Obesidad	68	58.1
Hipertensión arterial	60	50.0
Diabetes Mellitus tipo 2	44	36.7
Enfermedad cardiovascular	1	0.8
EPOC	6	5.0
Fibrosis pulmonar	2	1.7
Cirrosis	2	1.7
Enfermedad renal crónica	7	5.8
Neoplasia	5	4.2
Tabaquismo	17	14.2
Otros (VIH, distiroidismo)	2	1.7
Tratamiento previo		
Antiagregantes	9	7.5
Antihipertensivos	53	44.2
Anticoagulantes	3	2.5
Antidiabéticos orales	30	25.0
Insulina	10	8.3
Estatinas	4	3.3
Uso de oxígeno	2	1.7
Terapia de remplazo renal	0	0

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Tabla 1b. Características basales cualitativas. Presentación clínica COVID-19 y tratamiento utilizado durante hospitalización. (120 pacientes)

Síntomas COVID-19	<i>Variable</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Fiebre		79	65.8
Cefalea		81	67.5
Ataque estado general		69	57.5
Tos		94	78.3
Odinofagia		50	41.7
Dolor abdominal		10	8.4
Rinorrea hialina		26	21.7
Inicio súbito		31	25.8
Postración		27	22.5
Escalofríos		37	30.8
Mialgias		60	50.0
Artralgias		64	53.3
Conjuntivitis		18	15.0
Diarrea		24	20.0
Dolor torácico		27	22.5
Disnea		110	91.7
Polipnea		25	20.8
Cianosis		11	9.2
Irritabilidad		14	11.7
Anosmia		12	10.0
Disgeusia		14	11.7
Otros		6	5.0
Presentación clínica COVID-19	Moderado	37	30.8
	Grave	83	69.2
Apoyo de oxígeno	PN	45	37.5
	MR	55	45.8
	CNAF	2	1.7
	AMV	18	15.0
Tratamiento utilizado	Colchicina	21	17.5
	Esteroide	112	93.3
	Antiagregante	9	7.5
	ACProf	70	58.3
	ACTx	47	39.2
	Estatina	6	5
	Antibiótico	114	95

PN: puntas nasales; CNAF: cánulas nasales alto flujo, AMV: asistencia mecánica ventilatoria; ACProf: anticoagulación profiláctica; ACTx: anticoagulación terapéutica.

Tabla 1c. Características basales cualitativas. Desenlaces. (120 pacientes)

<i>Variable</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Falla Respiratoria	85	57.5
Necesidad de Ventilación Mecánica	38	31.9
Lesión renal aguda	54	45.40
AKIN KDIGO	Estadio 1	26
	Estadio 2	19
	Estadio 3	9
Necesidad de TRR	3	2.5
Falla Hematológica	8	6.7
Falla Neurológica	7	5.8
Falla Hemodinámica	21	17.5
Falla Gastrointestinal	9	7.5
Infección	21	17.5
	Coinfección	3
	Sobreinfección	18
Tipo de infección	Pulmonar	15
	Urinaria	3
	Abdominal	3
Dermatosis	5	4.2
Estancia en Unidad de Cuidados intensivos	5	4.2
Complicaciones agudas de diabetes	3	2.5
Trombosis	6	5.0
	EVC	3
	IAM	1
	TM	1
	TEP	1
Sangrado	2	1.7
Presencia de aPL	10	8.3
	aCL IgM	9
	aCL IgG	1
Egreso	Alta sin oxígeno	6
	Alta con oxígeno	52
	Muerte	62
Causa de Muerte	Falla Respiratoria	49
	Choque séptico	13

AKIN: Acute Kidney Injury; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcome; TRR: terapia de reemplazo renal; EVC: enfermedad vascular cerebral; IAM: infarto agudo de miocardio; TM: trombosis mesentérica; TEP: Tromboembolia pulmonar; SAF: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; aCL IgM: anticardiolipinas IgM; aCL IgG: anticardiolipinas IgG.

Tabla 1d. Características basales cuantitativas. 120 pacientes

<i>Variable</i>	<i>Mediana</i>	<i>RIC 25-75</i>
Edad (años)*	62.7	± 14.67
Días desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización (días)	9.0	6.0-13.0
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.6	25.5-28.6
Frecuencia cardiaca (lpm)	80.0	70.2-90.7
Frecuencia respiratoria (rpm)	22.0	20.0-23.0
Temperatura corporal (°C)	36.8	36.5-36.8
FiO ₂ (%)	50.0	36.0-90.0
Hemoglobina (g/dl) *	14.4	± 2.5
Leucocitos totales (10 ⁹ xL)	9.2	7.4-13.7
Neutrófilos (10 ⁹ xL)	7.9	5.6-11.6
Linfocitos totales (10 ⁹ xL)	0.9	0.57-1.43
Plaquetas(10 ⁹ xL) *	250.9	±102.0
Ferritina (ng/mL)	885.0	246.6-1427.5
PCR (mg/L)	92.3	38.4-175.2
Procalcitonina (ng/mL)	0.6	0.14-3.3
Glucosa (mg/dL)	143.9	112.2-213.0
Hemoglobina glucosilada (%)	7.0	6.25-9.21
Creatinina sérica (mg/dL)	0.9	0.7-1.3
Urea (mg/dL) *	66.0	±58.4
Sodio (mEq/L)	136.0	133.9-139.3
Potasio (mEq/L)	4.3	3.9-4.6
Bilirrubina total (mg/dL)	0.5	0.3-0.7
Albúmina (g/dL)	2.9	2.5-3.1
ALT (U/L)	31.5	18.2-50.3
AST (U/L)	38.3	28.5-59.2
Deshidrogenasa láctica (U/L)	643.0	443.0-840.0
CK (U/L)	93.9	48.6-195.5
Tiempo de protrombina (segundos)	12.5	11.7-13.4
INR	1.1	1.0-1.1
Tiempo de tromboplastina activada (segundos)	31.6	27.7-35.0
Fibrinógeno (mg/dL)	803.5	663.5-987.2
Dímero D (ng/mL)	632.0	371-1436.5
pH	7.4	7.39-7.49
PaO ₂ (mmHg)*	61.5	±21.9
PaCO ₂ (mmHg)	30.0	25.0-35.0
HCO ₃ (mEq/L)	21.0	20.0-23.0
PaFiO ₂ *	176.7	±77.4

aCL IgM (U/mL)	32.4	15.4-66.2
SOFA	3.0	2.0-4.0
APACHE II	13.0	9.0-17.0
NEWS	6.0	4.0-8.0
SIC	2.0	2.0-2.0
Días de estancia intrahospitalaria (días)	9.0	6.0-12.7

RIC: rango intercuartilar; Kg: Kilogramos; m2: metro cuadrado; rpm: respiraciones por minuto; lpm: latidos por minuto; °C: grados centígrados; %: por ciento; g: gramo; dL: decilitro; L: litros; ng: nanogramos; mL: mililitros; g: gramo; min: minuto; mEq: miliequivalentes; U: unidades; ALT: alanina aminotransferasa; AST aspartato aminotransferasa; CK: creatina quinasa; pH: potencial hidrógeno; PaO2: presión parcial de oxígeno; PaCO2: presión parcial de dióxido de carbono; HCO3: bicarbonato; SOFA: Acute Organ System Failure; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II; NEWS: National Early Warning Score; SIC: Sepsis Induced Coagulopathy.

(): expresado con media y desviación estándar*

Del total de pacientes, 61 (50.8%) eran mujeres y 59 (49.2%) eran hombres. La media de edad fue de 62.7 años (± 14.7). Dentro de las comorbilidades, 68 pacientes (58.1%) presentaba antecedente de sobrepeso u obesidad. La mitad de la población, 60 pacientes, padecía hipertensión arterial, mientras que 44 (36.7%), tenía diabetes mellitus, como se muestra en la **Tabla 1a**.

Los días desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización tuvieron una mediana de 9 días (RIC 25-75 de 6-13 días), mientras que la mediana de días de estancia intrahospitalaria fue de 9 días (RIC 25-75 de 6-12 días). Como se expone en la **Tabla 1d**.

Dentro de la sintomatología de COVID-19, la mayoría de los pacientes, en ambos grupos, se quejó de disnea, 110 (91.7%); seguido por tos, 94 (78.3%); cefalea, 81 (67.5%) y fiebre, 79 pacientes (65.8%). (**Tabla 1b**)

En la presentación clínica al ingreso, el 69.2% de la población tenía un COVID-19 grave; la mayoría requería de altos flujos de oxígeno por mascarilla reservorio, 55 pacientes (45.8%), 45 (37.5%) se encontraban con puntas nasales y, 18 pacientes (15%), con apoyo de ventilación mecánica invasiva. (**Tabla 1b**)

En cuanto a las puntuaciones en escalas pronósticas, la mediana de puntos en la escala de SOFA fue de 3 puntos (RIC 25-75 de 2-4 puntos), en APACHE II fue 13 puntos (RIC 25-75 de 9-17 puntos), NEWS fue de 2 puntos (RIC 25-75 de 4-8), mientras que en la escala SIC fue de 2 puntos (RIC 25-75 de 2-2 puntos). (Véase **Tabla 1d**).

Referente a los desenlaces durante la hospitalización, 85 pacientes (57.5%) presentaron falla respiratoria; 38 pacientes (31.9%), fueron asistidos con ventilación mecánica; 54 (45.4%) presentaron lesión renal aguda, siendo AKIN KDIGO I, la más frecuente, 26 (48.1%). Únicamente tres pacientes fueron sometidos a terapia de reemplazo renal (2.5%); la falla hemodinámica, definida como la necesidad del uso de vasopresores, se presentó en 21 pacientes (17.5%); mientras que 21 pacientes (17.5%) presentaron algún tipo de infección, siendo la más frecuente, la sobreinfección (85.7%) con respecto a la coinfección, de ellas, las neumonías representan el mayor número de casos, con 15 casos (71.4%). La falla hematológica (trombocitopenia: plaquetas <50 000) ocurrió en 8 pacientes (6.7%); dentro de los eventos trombóticos, estos ocurrieron en 6 pacientes (5.0%), con tres eventos de enfermedad vascular cerebral, un infarto agudo de miocardio, una tromboembolia pulmonar y una trombosis mesentérica. Se reportaron 2 eventos de sangrado (1.7%), como se muestra en la **Tabla 1c**.

Respecto al egreso, 62 pacientes (51.7%) fallecieron, siendo la falla respiratoria la principal causa de muerte, 49 (79.0%) frente al choque séptico, 13 (21.0%); 6 pacientes (5.0%) tuvieron egreso sin oxígeno y 52 pacientes (43.3%) fueron egresados con oxígeno. (**Tabla 1c**)

II. Prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos

La prevalencia general de serología para SAF, definida como la detección de cualquier aPL, entre pacientes con COVID-19 fue de 8.3%, como se muestra en la **Tabla 1c**. La aCL IgM fue la más comúnmente identificado entre los anticuerpos examinados, ya que se detectó en 9 pacientes (90%), mientras que solo un paciente tenía aCL IgG.

III. Categorización de positividad de anticuerpos antifosfolípidos en dos grupos para resultados clínicos

Se categorizaron a los pacientes en los dos grupos de estudio (I) serología para SAF positiva (n=10 pacientes) y (II) pacientes con serología para SAF negativa (n=110 pacientes). Se compararon las características basales y desenlaces en ambos grupos, como se muestra en la **Tabla 2a** y **Tabla 2b**.

Tabla 2a. Características cualitativas por serología de SAF (120 pacientes)

Variable	Serología negativa para SAF (110 px)		Serología positiva para SAF (10 px)		p ⁺
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje	
Sexo					
Femenino	56	50.9	5	50.0	0.956
Masculino	54	49.1	5	50.0	0.956
Obesidad	62	57.9	6	60.0	0.900
Hipertensión arterial	53	48.2	7	70.0	0.186
Diabetes Mellitus tipo 2	39	35.5	5	50.0	0.361
CVD	1	0.9	0	0	0.762
EPOC	5	4.5	1	10.0	0.449
FP	2	1.8	0	0	0.667
Cirrosis	2	1.8	0	0	0.667
Enfermedad renal crónica	6	5.5	1	10.0	0.557
Neoplasia	4	3.6	1	10.0	0.335
Tabaquismo	14	12.7	3	30.0	0.134
Otros	1	0.9	1	10.0	0.032
Tratamiento previo					
Antiagregantes	7	6.4	2	20.0	0.117
Anticoagulantes	3	2.7	0	0	0.597
Antihipertensivos	46	41.8	7	70.0	0.086
Antidiabéticos orales	28	25.5	2	20.0	0.703
Estatinas	3	2.7	1	10.0	0.220
Uso de oxígeno	2	1.8	0	0	0.667
Presentación clínica COVID-19					
Moderado	33	30.0	4	40.0	0.512
Grave	77	70.00	6	60.0	
Apoyo de oxígeno					
PN	39	35.5	6	60.0	0.331

	MR	53	0.6	2	14.8	
	CNAF	2	1.80	0	0	
	AMV	16	14.5	2	20.0	
Tratamiento utilizado	Colchicina	21	19.1	0	0	0.128
	Esteroides	103	93.6	9	90.0	0.659
	Antiagregación	8	7.3	1	10.0	0.754
	ACProf	63	57.3	7	70.0	0.655
	ACTx	44	40.0	3	30.0	0.535
	Estatina	4	3.6	2	20.0	0.230
	Antibiótico	105	95.5	9	90.0	0.449
Evolución						
	Falla Respiratoria	63	57.3	6	60.0	0.867
	Necesidad de Ventilación Mecánica	35	32.1	3	30.0	0.891
	Lesión renal aguda	50	45.9	4	40.0	0.721
AKIN KDIGO	Estadio 1	25	50.0	1	25.0	0.628
	Estadio 2	17	34.0	2	50.0	
	Estadio 3	8	16.0	1	25.0	
	Necesidad de TRR	2	1.8	1	10.0	0.113
	Falla Hematológica	5	4.5	3	30.0	0.002
	Falla Neurológica	5	4.5	2	20.0	0.046
	Falla Hemodinámica	20	18.2	1	10.0	0.514
	Falla Gastrointestinal	8	7.3	1	10.0	0.754
	Infección	21	19.1	0	0	0.128
	Trombosis	4	3.6	2	20.0	0.023
	EVC	2	66.7	1	50.0	0.329
	IAM	1	33.3	0	0	
	TM	0	0	1	50.0	
	Sangrado	2	1.8	0	0	0.667
Desenlace	Alta sin oxígeno	4	3.6	2	20.0	0.068
	Alta con oxígeno	49	44.5	3	30.0	
	Muerte	57	51.8	5	50.0	
Causa de muerte	Falla Respiratoria	45	78.9	4	80.0	0.956
	Choque séptico	12	21.1	1	20.0	

SAF: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; Px: paciente; CVD: enfermedad cardiovascular; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; FP: fibrosis pulmonar, PN: puntas nasales, MR: mascarilla reservorio, CNAF: cánulas nasales alto flujo, AMV: asistencia mecánica ventilatoria; ACProf: anticoagulación profiláctica; ACTx: anticoagulación terapéutica AKIN: Acute Kidney Injury; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcome; TTR: terapia de reemplazo renal; UCI: unidad de cuidados intensivos; EVC: enfermedad vascular cerebral; IAM: infarto agudo de miocardio; TM: trombosis mesentérica

(+) diferencia de grupos fue establecida por Chi cuadrada

Tabla 2b. Características cuantitativas por serología de SAF (120 pacientes).

<i>Variable</i>	<i>Serología SAF negativa#</i>	<i>Serología SAF positiva#</i>	<i>p*</i>
Edad (años)*	61.7±14.5	68.6±15.4	0.157
Días desde el inicio de los síntomas hasta la hospitalización (días)	9 (6.0-13.0)	11.5(6.7-16.2)	0.351
Índice de masa corporal (kg/m ²)	29 (25.9-34.0)	27.7(24-31.4)	0.118
Frecuencia cardiaca (lpm)	80 (70.0-91.2)	85 (72.2-91.2)	0.971
Frecuencia respiratoria (rpm)	22(20.0-23.0)	20 (19.5-22.2)	0.351
Temperatura corporal (°C)	36.8(36.5-37)	36.6 (36.2-36.8)	0.226
FiO ₂ (%)	60(36.0-90.0)	40 (32.2-100)	0.587
Hemoglobina (g/dl) *	14.6± 2.3	12.1±3.8	0.082
Leucocitos totales (10 ⁹ xL)	9.29 (7.68-13.7)	7.5 (5.6-11.6)	0.192
Linfocitos totales (10 ⁹ xL)	0.89 (0.5-1.4)	0.8 (0.51-1.2)	0.552
Plaquetas (10 ⁹ xL) *	248.7±107.8	275±106.6	0.438
Proteína C reactiva (mg/L)	92.15 (38.4-169.4)	158.7 (46.1-236.3)	0.731
Glucosa (mg/dL)	144.1 (113.9-223.3)	113.4 (96-199.5)	0.237
Creatinina sérica (mg/dL)	0.93 (0.75-1.3)	0.8 (0.6-1.7)	0.532
Tasa de filtrado glomerular (ml/min/1.73 m ²)	80 (52.5-100.5)	80.5 (36.5-104.5)	0.738
Urea (mg/dL) *	64.6±56.5	81.1±77.57	0.394
Sodio (mEq/L)	136 (134.0-139.0)	(131.2-140.6)	0.796
Potasio (mEq/L)	4.3 (3.8-4.6)	4.4 (4-5)	0.658
Bilirrubina total (mg/dL)	0.5 (0.3-0.7)	0.5 (0.3-0.8)	0.569
Albúmina (g/dL)	2.9 (2.5-3.1)	2.5 (1.9-2.7)	0.039
Alanino aminotransferasa (U/L)	32.6 (18.2-50.9)	21.6 (17.2-28.7)	0.199
Aspartato aminotransferasa (U/L)	38.7 (29.9-60.9)	34.3 (29.9-60.9)	0.236
Deshidrogenasa láctica (U/L)	647.5 (446.5-839.7)	617 (312-1042)	0.690
CK (U/L)	98 (48.2-199.1)	66 (44.5-130)	0.372
INR	1 (1-1.1)	1.1 (1-1.2)	0.570
Tiempo de tromboplastina activada (segundos)	31.4 (27.6-34.6)	31.6 (27.5-35.5)	0.844
Fibrinógeno (mg/dL)	803.5 (655.2-1003)	810 (678-903.2)	0.695
PaO ₂ (mmHg)*	60.9±21.5	68.4±26.4	0.305
PaFiO ₂ *	177.5±77.8	168±77.3	0.713
SOFA	3 (2-4)	4 (2-7.2)	0.318
APACHE II	13 (9-16)	17 (8.7-20.2)	0.330
NEWS	6 (4-8)	3 (3-8.5)	0.697
SIC	2 (2-2)	3 (2-3)	0.034
Días de estancia intrahospitalaria (días)	9 (6-13)	6 (2.5-7.5)	0.204

Px: pacientes; RIC: rango intercuartil; Kg: Kilogramos; m²: metro cuadrado; rpm: respiraciones por minuto; lpm: latidos por minuto; °C: grados centígrados; %: por ciento; g: gramo; dL: decilitro; L: litros; ng: nanogramo; mL: mililitros; mg: miligramo; min: minuto; mEq: miliequivalentes; U: unidades; CK: creatina quinasa; PaO₂: presión parcial de oxígeno; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; SOFA: Acute Organ System Failure; APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health disease Classification System II; NEWS: National Early Warning Score; SIC: Sepsis Induced Coagulopathy. (#) Expresado con Mediana y RIC (25-75). (*) Expresado con Media y Desviación Estándar. (+) diferencia de grupos fue establecida por t de student.

Al comparar los desenlaces entre ambos grupos, en el caso de los pacientes con aPL positivos, 3 pacientes (30.0%), desarrollaron trombocitopenia; mientras que ocurrió en 5 pacientes (4.5%) del grupo con aPL negativos, $p=0.002$. Así mismo, un total de 2 pacientes (20.0%), presentó falla neurológica, dentro del grupo I; en comparación con el grupo II, donde estuvo presente en 5 pacientes (4.5%), $p=0.046$. Estos datos se muestran en la **Tabla 2 a**.

Se diagnosticaron un total de seis eventos tromboticos entre los participantes del estudio, que incluyeron tres de enfermedad vascular cerebral, un infarto agudo de miocardio, una tromboembolia pulmonar y una trombosis mesentérica. (**Tabla 1c**) Del total de eventos de trombosis, ocurrieron 2 (20%) en el grupo I, 4 (3.6%) en el grupo con serología negativa, $p=0.023$. Sorpresivamente, los pacientes con aPL, presentaron un evento de enfermedad vascular cerebral y una trombosis mesentérica. (**Tabla 2a**)

En cuanto a las variables bioquímicas, los pacientes con serología para SAF positiva tuvieron una mediana niveles de albúmina de 2.5 g/dL (RIC 25-75 de 1.9-2.7), mientras que el grupo II, tuvo una media de 2.9 g/dL (RIC 25-75 de 1.9-2.72.5-3.1), $p=0.039$. (**Tabla 2b**)

Para las escalas pronósticas, en lo que respecta al SIC, los pacientes del grupo I, presentaron un puntaje con una mediana de 3 (RIC 25-75 de 2-3), por el contrario, los pacientes del grupo, una mediana de 2 (RIC 25-75 de 2-2), $p=0.034$. (**Tabla 2b**)

Sin embargo, en cuanto al desenlace primario, mortalidad, para los pacientes con serología para SAF positiva existió una mortalidad del 50.0%, en comparación con el grupo con serología negativa del 51.8%, $p=0.068$. (**Tabla 2b**)

IV. Análisis de regresión logística bivariado.

Mediante un modelo de regresión logística bivariado, categorizando la serología para SAF en dos grupos, se observó una diferencia entre grupos estadísticamente significativa con los siguientes desenlaces: falla hematológica OR 9.000, IC 95% 1.776-45.615, $p= 0.008$, trombosis OR 6.625, IC 95% 1.049-41.850, $p= 0.044$. (Véase **Tabla 3a**).

Tabla 3a. Modelo de regresión logística bivariado. SAF positivo (10 pacientes)

Variable	B	OR	IC 95%		p*
			Inferior	Superior	
Días de estancia intrahospitalaria	-0.372	0.689	0.478	0.994	0.047
Mortalidad	-0.730	0.930	0.255	3.394	0.912
Falla Respiratoria	0.112	1.119	0.299	4.191	0.867
Necesidad de AMV	0.427	1.533	0.810	2.900	0.189
<i>Falla Hematológica</i>	2.197	9.000	1.776	45.615	0.008
Lesión Renal Aguda	-0.240	0.787	0.210	2.945	0.722
Falla Neurológica	1.658	5.280	0.876	31.459	0.069
Falla Hemodinámica	-0.693	0.500	0.060	4.174	0.522
Falla Gastrointestinal	0.348	1.417	0.159	12.629	0.755
<i>Trombosis</i>	1.891	6.625	1.049	41.850	0.044

SAF: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; B: coeficiente de determinación; OR: Odds Ratio, IC: Intervalo de confianza; AMV: asistencia mecánica ventilatoria.

El riesgo de muerte en la cohorte de pacientes SAF negativo y positivo en pacientes con COVID-19, moderado y grave, en el contexto de edad, es de OR 1.127, IC 95% 1.077-1030, $p=0.001$; OR de 11.77 para el puntaje de SIC, con un IC 95% 3.519-1052, $p=0.041$; para el caso del desarrollo de lesión renal, OR de 22.25, IC 95% 7.162-2.305, $p=0.001$. (**Tabla 3b**).

Tabla 3b. Modelo de regresión logística bivariado. Pacientes con serología para SAF negativa y positiva. 120 pacientes

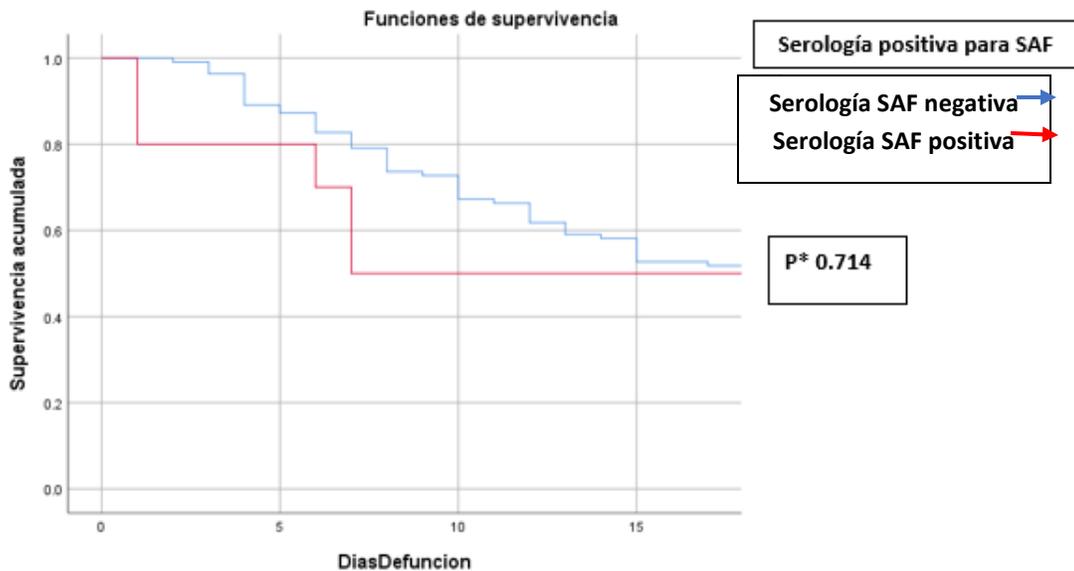
Variable	B	OR	IC 95%		p*
			Inferior	Superior	
Edad	0.074	1.127	1.077	1.030	0.001
SIC	1.258	11.77	3.519	1.052	0.041
Lesión renal	1.969	22.25	7.162	2.305	0.001

SAF: síndrome de anticuerpos antifosfolípidos; B: coeficiente de determinación; OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de confianza; SIC: Sepsis Induced Coagulopathy.

V. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier y análisis de regresión de Cox.

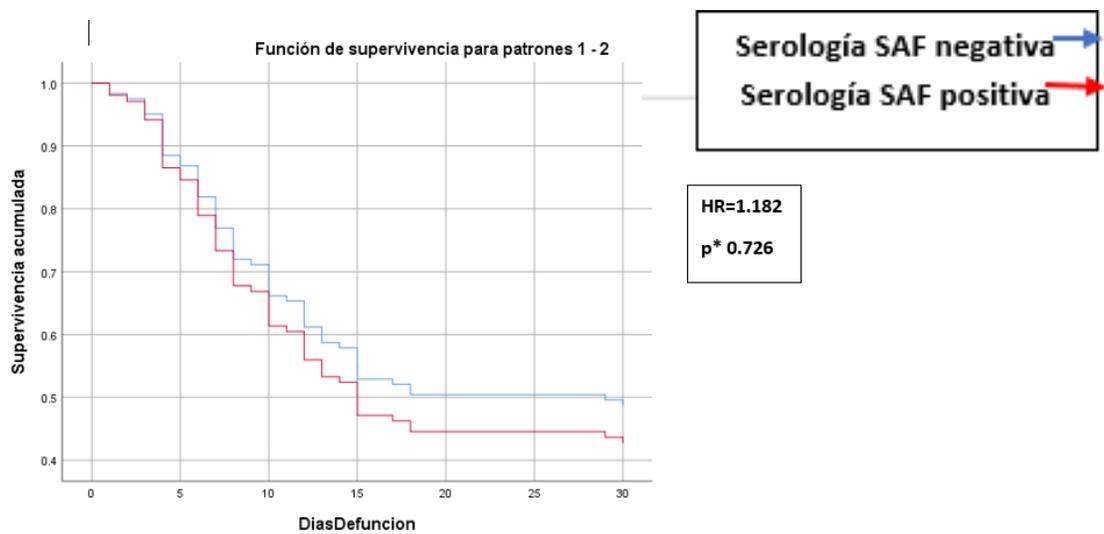
Se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan y Meller el cual no fue significativo por medio de Long Rank test con una $p=de 0.714$, y por Breslow $p=0.400$, sin embargo, en la **Figura 2**, se observa una menor supervivencia en los pacientes con presencia de aPL y COVID-19.

Figura 2. Análisis de supervivencia de Kaplan-Meier de pacientes con serología positiva para SAF positiva y negativa.



Dentro del modelo de regresión de Cox, se observa en la **Figura 3** una tendencia de mayor riesgo de muerte, en los pacientes con serología para SAF positiva, sin embargo, sin presentar significancia estadística con una $p=0.720$, con Hazard ratio con tendencia al riesgo de 1.182.

Figura 3. Modelo de regresión de Cox.



Discusión

COVID-19 es una enfermedad infecciosa, causada por SARS-CoV-2, en la que, si bien, una gran proporción de pacientes, presentarán una infección respiratoria viral sin mayores complicaciones, algunos otros pacientes, desarrollarán una enfermedad mucho más grave, con daño pulmonar severo, falla orgánica múltiple y coagulopatía.⁵¹

La coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC) se inclina hacia un estado de hipercoagulabilidad, es de particular interés debido a que podría representar un nuevo tipo de coagulopatía, que tiene muchos puntos que se superponen con la coagulopatía inducida por sepsis (SIC), la coagulación intravascular diseminada (CID), hemofagocítica (HPS), microangiopatía trombótica (MAT) y SAF.^{28,31,11}

Al comienzo de la pandemia, se reportó en un centro chino, una serie de casos de pacientes con neumonía COVID-19 y trombosis asociada con APL representados por aCL y A β 2GPI. ⁴⁴ posteriormente se han publicado informes sobre anticuerpos antifosfolípidos (aPL) en pacientes con SARS-CoV-2. Los investigadores comenzaron a medir aPL en estos pacientes para conocer su prevalencia, así como su posible implicación clínica en el desarrollo de eventos trombóticos.^{35,49,52-55}

Sin embargo, la prevalencia y la importancia clínica de los aPL entre pacientes con infección por COVID-19 aún no se han establecido bien.

Con este fin, intentamos investigar cual es la prevalencia de aPL en pacientes con COVID-19, así como influencia en los desenlaces como mortalidad, eventos trombóticos y /o falla orgánica. En este estudio observacional retrospectivo que incluyó pacientes con COVID-19 moderado y grave, se encontró que la prevalencia de aPL fue del 8.3%, siendo la anticardiolipina IgM la más comúnmente detectado, sin aumentar el riesgo de mortalidad, con asociación con deterioro neurológico, mayor puntaje de SIC, aumentando el riesgo de trombocitopenia y eventos trombóticos

En este estudio se encontró que la prevalencia de aPL fue del 8.3%, siendo la anticardiolipina IgM la más comúnmente detectada, 9/10 (90%) de la población positiva; si bien, se reporta que la prevalencia de anticuerpos en la población general puede de ser de 1 a 5.6%⁵², nuestros hallazgos contrastan con lo reportado por otros autores en pacientes con COVID-19. En un estudio en Reino Unido, Bowles L et. al, informó una prevalencia del 91% de los pacientes con COVID-19.⁵⁰ Xiao M et al. informó que los aPL se detectaron en el 47% de los pacientes en estado crítico³⁵. Devreese et al. encontró positividad en 52% de pacientes críticos con COVID-19.⁷⁶ En un estudio publicado por Galeano, se encontró una prevalencia baja de aPL, de 8.3%, similar a nuestro estudio.⁵⁴ Además, los subtipos informados de aPL también varían mucho en la literatura^{50,35} En nuestro estudio, la anticardiolipina IgM fue la más comúnmente identificada entre los anticuerpos examinados, ya que se detectó en 9/10 (90%) de la población del estudio, mientras que la anticardiolipina IgG se detectó en un paciente, no se midieron AL, ni anti-β2-glucoproteína IgG/IgM. Contrario a nuestros hallazgos, Devreese encontró mayor positividad para anticoagulante lúpico⁵², así mismo, Harzallah et al., Gatto et al., también mostraron mayor número de casos para AL.^{54,36}

Es bien conocido que los pacientes con COVID-19 grave presentan alta incidencia de eventos trombóticos, como lo ilustra un estudio holandés que estimó una frecuencia de hasta 31%, representados, en su mayoría por tromboembolia pulmonar.³⁰ Dicha cifra contrasta con los hallazgos de nuestro estudio donde la presencia de eventos trombóticos fue del 5%; siendo más frecuentes los casos de enfermedad vascular cerebral.

Por otro lado, se ha puesto principal interés, en si la presencia de positividad de estos anticuerpos pudiera estar implicado en desenlaces adversos, principalmente se han estudiado eventos trombóticos.

Nuestro informe demostró que la presencia de aPL aumenta el riesgo de trombosis entre los pacientes con COVID-19. Existen diversas publicaciones que han investigado la aparición de anticuerpos asociados con SAF y su asociación con eventos trombóticos, pero la mayoría no ha logrado demostrar dicha asociación. En

un estudio de 31 pacientes con síntomas graves de COVID-19, que tuvieron que ser tratados en una UCI, se midieron los anticuerpos y luego se relacionaron con la aparición de trombosis. Los valores medidos no sugirieron una conexión directa de los anticuerpos aPL con las complicaciones trombóticas.⁵³⁻⁵⁴

En la literatura no se encuentran reportes de asociación de positividad de anticuerpos antifosfolípidos con falla hematológica, representada en este estudio como trombocitopenia menor a 50,000. De acuerdo con los resultados obtenidos de este estudio, la presencia de aPL es un factor de riesgo para trombocitopenia en COVID-19.

No se encontró asociación entre la positividad de SAF en cuanto a mortalidad, sin embargo, al realizar el análisis de supervivencia de Kaplan y Meller el cual no fue significativo, se observa una menor supervivencia en los pacientes con presencia de aPL. El modelo de regresión de Cox también mostró, a pesar no haber significancia, una mayor tendencia al riesgo. Creemos que no se obtuvieron hallazgos significativos en esta cohorte debido al número pequeño de muestra. Nuestros datos son congruentes con los estudios reportados en la literatura sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19 y presencia de aPL.⁵⁶

Este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de muestra para pacientes con aPL positivos fue muy bajo, y esto supuso una limitación, ya que la prevalencia informada en la mayoría de los estudios publicados supera esta cifra, creemos que, de obtener un mayor número de muestra, los análisis de supervivencia que señalan tendencia al riesgo hubieran mostrado significancia estadística. En segundo lugar, no se repitió el tamizaje de aPL a las 12 semanas para confirmar la persistencia de estos anticuerpos debido a la dificultad en el seguimiento de los pacientes después del alta debido a las estrictas medidas de control de infecciones implementadas en el país. En tercer lugar, únicamente se lograron medir ACL, en el laboratorio de nuestro hospital no contamos con medición de AL, A β 2GPI, lo cual pudo haber influido a la baja prevalencia de aPL, ya que, como se mencionó anteriormente el aPL, más comúnmente encontrado en pacientes con COVID-19, es el AL. Sin embargo, nuestro estudio respondió una

pregunta crucial para que los médicos comprendan el papel de los anticuerpos aPL en la trombosis inducida por COVID-19, y encontró que la presencia de anticuerpos aumentó el riesgo de trombosis, no así el de mortalidad en paciente COVID-19 moderado y grave.

CONCLUSIÓN

En pacientes con COVID-19 moderado y grave, la prevalencia de anticuerpos antifosfolípidos fue del 8.3% en nuestra población.

La presencia de anticuerpos antifosfolípidos está asociado a trombosis, falla hematológica, falla neurológica, mayor puntaje de SIC.

La presencia de serología positiva para síndrome de anticuerpos antifosfolípidos en pacientes con COVID-19 moderado y grave, es un factor de riesgo para presentar episodios trombóticos y trombocitopenia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Consultado el 12 de febrero, 2020).
2. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
3. Zhou, P., Yang, X. L., Wang, X. G., Hu, B., Zhang, L., Zhang, W., Si, H. R., Zhu, Y., Li, B., Huang, C. L., Chen, H. D., Chen, J., Luo, Y., Guo, H., Jiang, R. D., Liu, M. Q., Chen, Y., Shen, X. R., Wang, X., Zheng, X. S., ... Shi, Z. L. (2020). A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*, 579(7798), 270–273. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1038/s41586-020-2012-7>
4. Guo, Z. D., Wang, Z. Y., Zhang, S. F., Li, X., Li, L., Li, C., Cui, Y., Fu, R. B., Dong, Y. Z., Chi, X. Y., Zhang, M. Y., Liu, K., Cao, C., Liu, B., Zhang, K., Gao, Y. W., Lu, B., & Chen, W. (2020). Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020. *Emerging infectious diseases*, 26(7), 1583–1591. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.3201/eid2607.200885>
5. van Doremalen, N., Bushmaker, T., Morris, D. H., Holbrook, M. G., Gamble, A., Williamson, B. N., Tamin, A., Harcourt, J. L., Thornburg, N. J., Gerber, S. I., Lloyd-Smith, J. O., de Wit, E., & Munster, V. J. (2020). Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *The New England journal of medicine*, 382(16), 1564–1567. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1056/NEJMc2004973>
6. SSA (SPPS/DGE/DIE/InDRE/Informe técnico COVID-19 /México-11 junio, 2020 (corte 13:00 hrs).
7. Chan, J. F., Yuan, S., Kok, K. H., To, K. K., Chu, H., Yang, J., Xing, F., Liu, J., Yip, C. C., Poon, R. W., Tsoi, H. W., Lo, S. K., Chan, K. H., Poon, V. K., Chan, W. M., Ip, J. D., Cai, J. P., Cheng, V. C., Chen, H., Hui, C. K., ... Yuen, K. Y. (2020). A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel

- coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet* (London, England), 395(10223), 514–523. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736\(20\)30154-9](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736(20)30154-9)
8. Bajema, K. L., Oster, A. M., McGovern, O. L., Lindstrom, S., Stenger, M. R., Anderson, T. C., Isenhour, C., Clarke, K. R., Evans, M. E., Chu, V. T., Biggs, H. M., Kirking, H. L., Gerber, S. I., Hall, A. J., Fry, A. M., Oliver, S. E., 2019-nCoV Persons Under Investigation Team, & 2019-CoV Persons Under Investigation Team (2020). Persons Evaluated for 2019 Novel Coronavirus - United States, January 2020. *MMWR. Morbidity and mortality weekly report*, 69(6), 166–170. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.15585/mmwr.mm6906e1>
 9. Huang, C., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Zhao, J., Hu, Y., Zhang, L., Fan, G., Xu, J., Gu, X., Cheng, Z., Yu, T., Xia, J., Wei, Y., Wu, W., Xie, X., Yin, W., Li, H., Liu, M., Xiao, Y., ... Cao, B. (2020). Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England), 395(10223), 497–506. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736(20)30183-5)
 10. Chen, N., Zhou, M., Dong, X., Qu, J., Gong, F., Han, Y., Qiu, Y., Wang, J., Liu, Y., Wei, Y., Xia, J., Yu, T., Zhang, X., & Zhang, L. (2020). Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* (London, England), 395(10223), 507–513. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736(20)30211-7)
 11. Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*, 323(11), 1061–1069. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1001/jama.2020.1585>
 12. Liu, K., Fang, Y. Y., Deng, Y., Liu, W., Wang, M. F., Ma, J. P., Xiao, W., Wang, Y. N., Zhong, M. H., Li, C. H., Li, G. C., & Liu, H. G. (2020). Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei

- Province. Chinese medical journal, 133(9), 1025–1031. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/CM9.0000000000000744>
13. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
 14. Yang, X., Yu, Y., Xu, J., Shu, H., Xia, J., Liu, H., Wu, Y., Zhang, L., Yu, Z., Fang, M., Yu, T., Wang, Y., Pan, S., Zou, X., Yuan, S., & Shang, Y. (2020). Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(5), 475–481. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2213-2600(20)30079-5)
 15. Cummings, M. J., Baldwin, M. R., Abrams, D., Jacobson, S. D., Meyer, B. J., Balough, E. M., Aaron, J. G., Claassen, J., Rabbani, L. E., Hastie, J., Hochman, B. R., Salazar-Schicchi, J., Yip, N. H., Brodie, D., & O'Donnell, M. R. (2020). Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10239), 1763–1770. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736\(20\)31189-2](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736(20)31189-2)
 16. Petrilli, C. M., Jones, S. A., Yang, J., Rajagopalan, H., O'Donnell, L., Chernyak, Y., Tobin, K. A., Cerfolio, R. J., Francois, F., & Horwitz, L. I. (2020). Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1966. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1136/bmj.m1966>
 17. Lewnard, J. A., Liu, V. X., Jackson, M. L., Schmidt, M. A., Jewell, B. L., Flores, J. P., Jentz, C., Northrup, G. R., Mahmud, A., Reingold, A. L., Petersen, M., Jewell, N. P., Young, S., & Bellows, J. (2020). Incidence, clinical outcomes, and transmission dynamics of severe coronavirus disease 2019 in California

- and Washington: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1923. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1136/bmj.m1923>
- 18.** Docherty, A. B., Harrison, E. M., Green, C. A., Hardwick, H. E., Pius, R., Norman, L., Holden, K. A., Read, J. M., Dondelinger, F., Carson, G., Merson, L., Lee, J., Plotkin, D., Sigfrid, L., Halpin, S., Jackson, C., Gamble, C., Horby, P. W., Nguyen-Van-Tam, J. S., Ho, A., ... ISARIC4C investigators (2020). Features of 20 133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1985. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1136/bmj.m1985>
- 19.** Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (2020). Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)*, 395(10229), 1054–1062. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- 20.** Grasselli, G., Pesenti, A., & Cecconi, M. (2020). Critical Care Utilization for the COVID-19 Outbreak in Lombardy, Italy: Early Experience and Forecast During an Emergency Response. *JAMA*, 323(16), 1545–1546. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1001/jama.2020.4031>
- 21.** Onder, G., Rezza, G., & Brusaferro, S. (2020). Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA*, 323(18), 1775–1776. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1001/jama.2020.4683>
- 22.** KCDC. Updates on COVID-19 in Korea. March 14, 2020. <https://www.cdc.go.kr/board/board.es?mid=a30402000000&bid=0030> (Consultado el 14 de marzo, 2020)
- 23.** Tang, N., Li, D., Wang, X., & Sun, Z. (2020). Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(4), 844–847. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/jth.14768>

24. Mehta, P., McAuley, D. F., Brown, M., Sanchez, E., Tattersall, R. S., Manson, J. J., & HLH Across Speciality Collaboration, UK (2020). COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet* (London, England), 395(10229), 1033–1034. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S0140-6736(20)30628-0)
25. Jose, R. J., & Manuel, A. (2020). COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet. Respiratory medicine*, 8(6), e46–e47. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
26. Wright D. (2021). Prevention of the cytokine storm in COVID-19. *The Lancet. Infectious diseases*, 21(1), 25–26. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S1473-3099\(20\)30376-5](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/S1473-3099(20)30376-5)
27. Iba, T., Levy, J. H., Levi, M., Connors, J. M., & Thachil, J. (2020). Coagulopathy of Coronavirus Disease 2019. *Critical care medicine*, 48(9), 1358–1364. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1097/CCM.0000000000004458>
28. Tang, N., Bai, H., Chen, X., Gong, J., Li, D., & Sun, Z. (2020). Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 18(5), 1094–1099. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/jth.14817>
29. Panigada, M., Bottino, N., Tagliabue, P., Grasselli, G., Novembrino, C., Chantarangkul, V., Pesenti, A., Peyvandi, F., & Tripodi, A. (2020). Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(7), 1738–1742. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/jth.14850>
30. Klok, F. A., Kruij, M., van der Meer, N., Arbous, M. S., Gommers, D., Kant, K. M., Kaptein, F., van Paassen, J., Stals, M., Huisman, M. V., & Endeman, H. (2020). Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients

- with COVID-19. *Thrombosis research*, 191, 145–147. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.thromres.2020.04.013>
- 31.** Levi, M., Toh, C. H., Thachil, J., & Watson, H. G. (2009). Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *British Committee for Standards in Haematology. British journal of haematology*, 145(1), 24–33. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x>
- 32.** Ackermann, M., Verleden, S. E., Kuehnel, M., Haverich, A., Welte, T., Laenger, F., Vanstapel, A., Werlein, C., Stark, H., Tzankov, A., Li, W. W., Li, V. W., Mentzer, S. J., & Jonigk, D. (2020). Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *The New England journal of medicine*, 383(2), 120–128. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1056/NEJMoa2015432>
- 33.** Menter, T., Haslbauer, J. D., Nienhold, R., Savic, S., Hopfer, H., Deigendesch, N., Frank, S., Turek, D., Willi, N., Pargger, H., Bassetti, S., Leuppi, J. D., Cathomas, G., Tolnay, M., Mertz, K. D., & Tzankov, A. (2020). Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*, 77(2), 198–209. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/his.14134>
- 34.** Wichmann, D., Sperhake, J. P., Lütgehetmann, M., Steurer, S., Edler, C., Heinemann, A., Heinrich, F., Mushumba, H., Kniep, I., Schröder, A. S., Burdelski, C., de Heer, G., Nierhaus, A., Frings, D., Pfefferle, S., Becker, H., Brederke-Wiedling, H., de Weerth, A., Paschen, H. R., Sheikhzadeh-Eggers, S., ... Kluge, S. (2020). Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of internal medicine*, 173(4), 268–277. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.7326/M20-2003>
- 35.** Zhang, Y., Xiao, M., Zhang, S., Xia, P., Cao, W., Jiang, W., Chen, H., Ding, X., Zhao, H., Zhang, H., Wang, C., Zhao, J., Sun, X., Tian, R., Wu, W., Wu, D., Ma, J., Chen, Y., Zhang, D., Xie, J., ... Zhang, S. (2020). Coagulopathy

- and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. The New England journal of medicine, 382(17), e38. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1056/NEJMc2007575>
36. Harzallah, I., Deblquis, A., & Drénou, B. (2020). Lupus anticoagulant is frequent in patients with Covid-19. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 18(8), 2064–2065. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/jth.14867>
37. Lim W. (2013). Antiphospholipid syndrome. Hematology. American Society of Hematology. Education Program, 2013, 675–680. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1182/asheducation-2013.1.675>
38. Arachchillage, D., & Laffan, M. (2017). Pathogenesis and management of antiphospholipid syndrome. British journal of haematology, 178(2), 181–195. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/bjh.14632>
39. Giannakopoulos, B., Passam, F., Ioannou, Y., & Krilis, S. A. (2009). How we diagnose the antiphospholipid syndrome. Blood, 113(5), 985–994. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1182/blood-2007-12-129627>
40. Kaul, M., Erkan, D., Sammaritano, L., & Lockshin, M. D. (2007). Assessment of the 2006 revised antiphospholipid syndrome classification criteria. Annals of the rheumatic diseases, 66(7), 927–930. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1136/ard.2006.067314>
41. Bobba, R. S., Johnson, S. R., & Davis, A. M. (2007). A review of the sapporo and revised Sapporo criteria for the classification of antiphospholipid syndrome. Where do the revised sapporo criteria add value?. The Journal of rheumatology, 34(7), 1522–1527.
42. Pengo, V., Tripodi, A., Reber, G., Rand, J. H., Ortel, T. L., Galli, M., De Groot, P. G., & Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (2009). Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. Subcommittee on Lupus Anticoagulant/Antiphospholipid Antibody of the Scientific and Standardisation Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis.

- Journal of thrombosis and haemostasis : JTH, 7(10), 1737–1740. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/j.1538-7836.2009.03555.x>
43. Miyakis, S., Lockshin, M. D., Atsumi, T., Branch, D. W., Brey, R. L., Cervera, R., Derksen, R. H., DE Groot, P. G., Koike, T., Meroni, P. L., Reber, G., Shoenfeld, Y., Tincani, A., Vlachoyiannopoulos, P. G., & Krilis, S. A. (2006). International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *Journal of thrombosis and haemostasis* : JTH, 4(2), 295–306. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/j.1538-7836.2006.01753.x>
44. Wilson, W. A., Gharavi, A. E., Koike, T., Lockshin, M. D., Branch, D. W., Piette, J. C., Brey, R., Derksen, R., Harris, E. N., Hughes, G. R., Triplett, D. A., & Khamashta, M. A. (1999). International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis and rheumatism*, 42(7), 1309–1311. [https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/1529-0131\(199907\)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F](https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1002/1529-0131(199907)42:7<1309::AID-ANR1>3.0.CO;2-F)
45. Reber, G., Tincani, A., Sanmarco, M., de Moerloose, P., Boffa, M. C., & Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies (2004). Proposals for the measurement of anti-beta2-glycoprotein I antibodies. Standardization group of the European Forum on Antiphospholipid Antibodies. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 2(10), 1860–1862. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/j.1538-7836.2004.00910.x>
46. Wayne, PA, Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). Laboratory Testing for the Lupus Anticoagulant; Approved Guideline. CLSI document H60-A. Clinical and Laboratory Standards Institute, 2014
47. http://shop.clsi.org/c.1253739/site/Sample_pdf/H60A_sample.pdf (Consultado el 08 de junio, 2020).
48. Lim W. (2013). Antiphospholipid syndrome. *Hematology. American Society of Hematology. Education Program*, 2013, 675–680. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1182/asheducation-2013.1.675>

49. Hossri, S., Shadi, M., Hamarsha, Z., Schneider, R., & El-Sayegh, D. (2020). Clinically significant anticardiolipin antibodies associated with COVID-19. *Journal of critical care*, 59, 32–34. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.jcrc.2020.05.017>
50. Bowles, L., Platton, S., Yartey, N., Dave, M., Lee, K., Hart, D. P., MacDonald, V., Green, L., Sivapalaratnam, S., Pasi, K. J., & MacCallum, P. (2020). Lupus Anticoagulant and Abnormal Coagulation Tests in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*, 383(3), 288–290. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2013656>
51. Levi, M., Thachil, J., Iba, T., & Levy, J. H. (2020). Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *The Lancet. Haematology*, 7(6), e438–e440. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(20\)30145-9](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(20)30145-9)
52. Kungwankiattichai, S., Nakkinkun, Y., Owattanapanich, W., & Ruchutrakool, T. (2020). High Incidence of Antiphospholipid Antibodies in Newly Diagnosed Patients With Lymphoma and a Proposed aPL Predictive Score. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 26, 1076029620928392. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1177/1076029620928392>
53. Devreese, K., Linskens, E. A., Benoit, D., & Peperstraete, H. (2020). Antiphospholipid antibodies in patients with COVID-19: A relevant observation?. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 18(9), 2191–2201. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/jth.14994>
54. Galeano-Valle, F., Oblitas, C. M., Ferreiro-Mazón, M. M., Alonso-Muñoz, J., Del Toro-Cervera, J., di Natale, M., & Demelo-Rodríguez, P. (2020). Antiphospholipid antibodies are not elevated in patients with severe COVID-19 pneumonia and venous thromboembolism. *Thrombosis research*, 192, 113–115. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1016/j.thromres.2020.05.017>
55. Gatto, M., Perricone, C., Tonello, M., Bistoni, O., Cattelan, A. M., Bursi, R., Cafaro, G., De Robertis, E., Mencacci, A., Bozza, S., Vianello, A., Iaccarino, L., Gerli, R., Doria, A., & Bartoloni, E. (2020). Frequency and clinical

correlates of antiphospholipid antibodies arising in patients with SARS-CoV-2 infection: findings from a multicentre study on 122 cases. *Clinical and experimental rheumatology*, 38(4), 754–759.

- 56.** Najim, M., Rahhal, A., Khir, F., Aljundi, A. H., Abu Yousef, S., Ibrahim, F., Amer, A., Mohamed, A. S., Saleh, S., Alfaridi, D., Mahfouz, A., Alyafei, S., Howady, F., Khatib, M., & Alemadi, S. A. (2021). Prevalence and clinical significance of antiphospholipid antibodies in patients with coronavirus disease 2019 admitted to intensive care units: a prospective observational study. *Rheumatology international*, 41(7), 1243–1252. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1007/s00296-021-04875-7>

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD COORDINACIÓN
DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No:

PREVALENCIA Y MORTALIDAD EN PACIENTES CON COVID-19 MODERADO Y SEVERO CON PRESENCIA DE ANTICUERPOS ANTIFOSFOLÍPIDOS EN UN CENTRO DE TERCER NIVEL DE LA CIUDAD DE MÉXICO.

NOMBRE: _____ EDAD: _____ FECHA DE INGRESO: / /

NSS: _____ SEXO: 1=M / 2=F SV: PESO: IMC: TA: FC: FR: T°C SAT 02:
FIO2: PAFI: SOFA: APACHE II: NEWS: ISTH:

CORMOBILIDAD	Si=1	No=2
OBESIDAD		
HTA		
DM2		
EPOC		
FP		
Cirrosis		
ERCT		
Cardiopatía isquémica		
Insuficiencia cardiaca		
IAP		
EVC		
Neoplasia		

TX PREVIO	SI=1	NO=2
Antiagregantes plaquetarios		
ACO		
Antihipertensivos		
Antidiabéticos orales		
Insulina		
Estatinas		
Uso de O2 domiciliario		
TSFR		

TRATAMIENTO UTILIZADO:		
Antimalárico	1	2
Antiviral	1	2
Ivermectina	1	2
Tocilizumab	1	2
Esteroides	1	2
Antiagregante plaquetario	1	2
Anticoagulación profiláctica	1	2
Anticoagulación terapéutica	1	2
Estatina	1	2
Antibiótico	1	2

TEV	1	2	Sangrado			
TV	0	1	2	3	1	2
TA	0	1	2	3	4	5

Días con síntomas: _____

IMAGEN:

RX: . 1 2 3 4 5

TC: . 1 2 3

GLU:	CR	UREA	NA	K	CL
HA1BC	TG	COL	HB	HTO	LEU
NEU	LINF	TP	TTP	INR	FIB
DD	PCR	Ferr	VSG	PROCA	AST
ALT	BT	BD	BI	ALB	PH
PO2	PCO2	SAT	FIO2	CK	MB

SEROLÓGÍA SAF 1 2

Ab	1	2	Títulos
ACL IGM			
ACL IGG			
B2GPI IGM			
B2GPI IGG			
ACL			

DESENLACE 14 DÍAS 1 2 3 4

1=alta domicilio sin o2 3=Muerte
2=alta domicilio con o2 4=Hospitalización

EVOLUCIÓN	
VMI	1 2 día de intubación: duración:
Falla Renal	1 2
Falla Hematológica	1 2
Falla Neurológica	1 2
Falla Hemodinámica	1 2
Falla Gastrointestinal	1 2
Infección agregada	1 2
Dermatosis	1 2