



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DE LA CIUDAD DE MEXICO
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIERREZ”**

TITULO

**“PREVALENCIA DE COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA Y
COVID 19 EN CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI”**

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA:

DR. ROBERTO LEÓN RIVERA

RESIDENTE DE SEGUNDO AÑO DE MEDICINA CRITICA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES “DR BERNARDO SEPULVEDA
GUTIERREZ”

DIRECTOR DE TESIS

DR LUIS ALEJANDRO SANCHEZ HURTADO

JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
COORDINADOR CLINICO DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

INVESTIGADOR ASOCIADO

DRA LAURA ROMERO GUTIERREZ

TUTOR DE LA ESPECIALIDAD Y COORDINADOR CLINICO DE EDUCACION E
INVESTIGACION EN SALUD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO SIGLO XXI

CIUDAD DE MÉXICO, 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

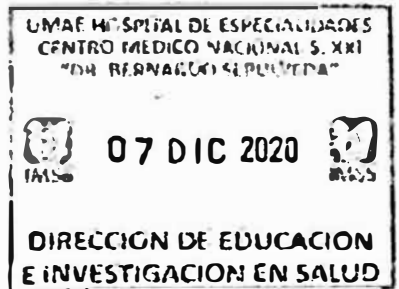
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



**DOCTORA
VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



**DOCTOR
LUIS ALEJANDRO SÁNCHEZ HURTADO
TUTOR DE LA TESIS
JEFE DE SERVICIO DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



**DOCTORA
LAURA ROMERO GUTIÉRREZ
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA CRÍTICA
CO-TUTOR DE TESIS
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 3601.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA Jueves, 11 de junio de 2020

M.C. Luis Alejandro Sanchez Hurtado

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **PREVALENCIA DE COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA Y COVID 19 EN CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-112

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Dr. Carlos Fredy Cuevas Garcia
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

[Imprimir](#)

IMSS
SEGURIDAD SOCIAL

INDICE GENERAL

| | |
|---|----|
| UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO | 1 |
| AGRADECIMIENTOS..... | 6 |
| RESUMEN..... | 7 |
| HOJA DE DATOS..... | 8 |
| ABREVIATURAS | 9 |
| MARCO TEORICO..... | 11 |
| Mecanismos fisiopatológicos..... | 11 |
| Exceso de factor tisular | 12 |
| HISTONAS Y NEUTROFILOS EXTRACELULARES | 12 |
| Factores que inician la Coagulación Intravascular Diseminada. | 13 |
| Citocinas proinflamatorias..... | 14 |
| Activación Plaquetaria | 15 |
| Lesión del endotelio vascular. | 15 |
| La pandemia por COVID 19. | 16 |
| JUSTIFICACION..... | 20 |
| PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA..... | 21 |
| HIPOTESIS | 22 |
| La prevalencia de coagulación intravascular diseminada en los pacientes con covid es del 12%..... | 22 |
| OBJETIVO..... | 22 |
| MATERIAL Y METODOS..... | 23 |
| DISEÑO. | 23 |
| UNIVERSO DE TRABAJO..... | 23 |
| TAMAÑO DE LA MUESTRA | 23 |
| CRITERIOS DE SELECCIÓN | 25 |
| DEFINICIÓN DE VARIABLES..... | 26 |
| METODOS, TECNICAS O PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS. | 31 |

| | |
|---|----|
| INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS | 31 |
| DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO | 32 |
| ASPECTOS ETICOS | 32 |
| INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS | 36 |
| Resultados..... | 39 |
| Discusión | 43 |
| Conclusión | 44 |
| BIBLIOGRAFIA..... | 45 |

AGRADECIMIENTOS

Muchos son los momentos, los caminos, las formas en las que siempre me ayudaron, gracias a mi Mamá, Papá y hermanos por impulsarme y acompañarme mientras anduve por aquí, constantes en mi ser.

Agradezco al Dr. Sánchez por enseñarnos que el conocimiento es responsabilidad para con el prójimo, así como también a todo el personal de la unidad de cuidados intensivos que hicieron grata mi estancia aquí.

Y gracias a ti, siempre estaré agradecido por que alguien te puso en mi camino Shurin por expandir y abrazar mi mente aun en la distancia. Paz en las noches brillantes.

Gracias Dios, nos vemos algún día.

RESUMEN

Antecedentes: La coagulación intravascular diseminada (CID) es un síndrome caracterizado por la activación de la coagulación sanguínea que genera fibrina intravascular ocasionando trombosis de pequeños vasos y eventualmente disfunción orgánica múltiple. En diciembre del 2019 se reportaron casos de neumonía de etiología desconocida en Hubei, China. Posteriormente atribuida a un coronavirus, llamado por los investigadores COVID 19. Llegando se a declarar pandemia el 11 de marzo del mismo año. En México se reporta el primero caso el 27 de febrero del 2020 proveniente de Italia. **Objetivo General:** Determinar la prevalencia de la coagulación intravascular diseminada en los pacientes con COVID 19 en Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, analítico, transversal y analítico. Se recopiló datos de 176 pacientes ingresados al bloque A con infección por sars cov 2, del 1 de marzo al 31 de julio del 2020. Se aplicaron criterios de ISTH para determinar la presencia de Coagulación intravascular diseminada. Los datos se expresaron como el número para las variables y dependiendo de su distribución, mediante hoja de recolección de datos en el paquete estadístico SPSS versión 25, y se expresó mediante gráficos con porcentaje. **Recursos e infraestructura:** Se contó con la población requerida, recursos humanos y físicos para la obtención de la información necesaria. **Resultados:** Se reunió un total de 176 sujetos, de los cuales 6 fueron eliminados por no contar con los datos completos, considerándose para el análisis, 170 pacientes. La edad promedio de los sujetos fue de 56.36 ± 14.38 años, en cuanto a la distribución por sexo observamos que 61.5% (n= 104) fueron hombres y 38.5% (n= 65) fueron mujeres. De acuerdo con las comorbilidades analizadas, observamos que el 45.6% (n= 77) eran portadores de hipertensión arterial sistémica y el 34.9% (n=59) eran portadores de diabetes mellitus. El 26% (n= 44) presentaban tabaquismo activo. Cuando se aplicaron los criterios de diagnóstico e ISTH se evaluó la frecuencia de coagulación intravascular diseminada en este grupo de pacientes con ventilación mecánica y SARS-CoV2 encontramos un 15.4% (n= 26). **Conclusiones:** La Coagulación intravascular tiene una incidencia de 15% en la infección por sars cov 2 sin embargo en la mortalidad tuvo una mayor proporción entre los sujetos que no tenían CID en comparación con los que si la presentaron (72.7% vs 38.5% p=0.001).

| | |
|---|---|
| HOJA DE DATOS | |
| DATOS DEL ALUMNO | |
| APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRE TELEFONO UNIVERSIDAD CARRERA ESPECIALIDAD NO. CUENTA CORREO ELECTRONICO | LEON RIVERA ROBERTO 771-747-26-20 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO MEDICINA CRITICA 519234567 RLEONC307VA@HOTMAIL.COM |
| TUTOR PRINCIPAL CO-TUTOR | DR LUIS ALEJANDRO SANCHEZ HURTADO JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS COORDINADOR CLINICO DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI MATRICULA 11587768 LASHMD@GMAIL.COM DRA LAURA ROMERO GUTIERREZ TUTOR DE LA ESPECIALIDAD Y COORDINADOR CLINICO DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO SIGLO XXI MATRICULA 99328158 LAURELESRG@GMAIL.COM |
| DATOS DE LA TESIS | |
| TITULO NO. PAGINAS AÑO NUMERO DE REGISTRO | PREVALENCIA DE COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA Y COVID 19 EN CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI 47 2020 R-2020-3601-112 |

ABREVIATURAS

- 1.- CID : coagulación intravascular diseminada
- 2.-SIRS: síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.
- 3.-ISTH: Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia.
- 4.-JAMM: Asociación Japonesa de Medicina
- 5.-PC: proteína C.
- 6.-PCa: proteína C reactiva.
- 7.-FT: factor tisular
- 8.-NETs: neutrófilos amalgama de elastasa.
- 9.- cfDNA: células libres de DNA
- 10.- DNA-MPO : DNA-mieloperoxidasa.
- 11.- LPS: lipopolisacáridos.
- 12.-TLR-4:Toll-like receptor tipo-4.
- 13.-TLR-2: Toll-like receptor tipo-2.
- 14.-NF- κ B: activación del factor nuclear-kappa B
- 15.-FV: factor V de la coagulación.
- 16.-FVa: factor V activado de la coagulación.
- 17.-IL-6: interleucina-6
- 18.-TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa.
- 19.- TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular.
- 20.-AT:antitrombina.
- 21.-vVW: factor von Willebrand
- 22.-DAMPs:patrones moleculares asociados al daño
- 23.-OMS: Organización Mundial de la Salud.

- 24.-EUA: Estados Unidos de America.
- 25.-SIRA: Síndrome de Insuficiencia Respiratoria Aguda.
- 26.- MERS:síndrome respiratorio del Medio Oriente
- 27.- SARS: virus del síndrome respiratorio agudo severo.
- 28.-S1-CTD:dominio C-terminal.
- 29.- ACE2:enzima convertidora de angiotensina 2.
- 30.-DUR:dominio de unión al receptor.
- 31.- TMPRSS212:serina transmembrana proteasa.
- 32.-SIC : coagulopatía asociada a sepsis.

MARCO TEORICO

La coagulación intravascular diseminada (CID) es un síndrome caracterizado por la activación de la coagulación sanguínea que genera fibrina intravascular ocasionando trombosis de pequeños vasos y eventualmente disfunción orgánica múltiple. La CID se presenta como una complicación de infecciones, neoplasia, trastornos hematológicos, patología obstétrica, aneurisma y enfermedades hepáticas. Siendo las etiologías no neoplásicas las que responden parcialmente al tratamiento convencional de la CID. (1)

La CID es una complicación frecuente del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) y la Asociación Japonesa de Medicina (JAAM)

Existen distintas experiencias sobre la prevalencia de CID, como la reportada por Bakhtiari et al. el cual encontró una prevalencia del 34%, predominando en pacientes con condiciones médicas en comparación con pacientes quirúrgicos. (15). Los pacientes en estado crítico tienen diversas alteraciones en las pruebas de coagulación, además de que cuentan con factores de riesgo que pueden desencadenar el desarrollo de CID.(16) Otras series han reportado una incidencia de CID que va del 9 y 19% de los ingresos a las Unidades de Cuidados Intensivos (UCIs), con mortalidad entre el 45 y 78%. (17)

En México, en áreas críticas se ha reportado una incidencia de CID con un rango del 7.1% al 12.5% en pacientes ingresados en cuidados La sepsis fue el principal factor de riesgo intensivos. (18) Una de las principales razones de la variación en la incidencia es el uso distintos criterios para integrar el diagnóstico (16)

Mecanismos fisiopatológicos.

Le trombo es formado como resultado de la coagulación secundario a la activación de la trombina y las plaquetas. La cascada de la coagulación conlleva una serie de reacciones que inactiva y activa diversos factores de coagulación. La nueva teoría de la coagulación explica que comienza con la activación de factor tisular y del factor VIII teniendo como resultado la creación de trombina. La creación trombina no es únicamente crucial para la creación de fibrinógeno en fibrina sino también en la activación de otros factores de coagulación. La trombina induce la fragmentación de la fibrina en monómeros para fortalecer aún más el coagulo con la ayuda de la activación del factor VIIIa, La activación de la coagulación es regulada por tres anticoagulantes vías principales: antitrombina, la proteína C (PC) y el inhibidor de la vía del factor tisular.

En la CID, estos procesos están desregulados, lo que conduce a la generación masiva de trombina, que es diseminado a sitios alejados de lesiones endoteliales que conducen a daño orgánico. Aunque en la coagulación el sistema es crucial en este escenario, cada vez más se reconoce que CID no es solo una coagulación trastorno, pero un síndrome que se desarrolla también como consecuencia del endotelio dañado, contribución de eritrocitos y leucocitos dañados y también proteínas plasmáticas distintas a las proteínas de coagulación. También se observa un papel muy importante para el sistema inmune que ha llevado al nuevo término "inmuntrombosis".

Exceso de factor tisular

El factor tisular (FT) marca el inicio de la coagulación, por lo general, no está expuesto de manera libre en el flujo sanguíneo, hasta que una lesión vascular permita que llegue el factor tisular almacenado en la región sub-endotelial entre en contacto con los factores de coagulación y comience el proceso pro coagulante. También los monocitos pueden expresar el factor tisular en la activación y pueden promover la coagulación en ausencia de lesión endotelial la cual puede ser activada por otras vías. Generando grandes cantidades de FT que conducen a una extensa generación de trombina. En pacientes con CID asociada al cáncer, las células malignas pueden proporcionar el FT para promover la CID en lugar de las células huésped [10]. Además de estar presente en diferentes células, el factor tisular (TF) puede ser presente en la sangre en asociación con pequeñas otras proteínas de inflamación. (2)

HISTONAS Y NEUTROFILOS EXTRACELULARES

Mientras que la función intranuclear de las histonas como paquete de proteínas de ADN en nucleosomas ha sido bien entendida, en su papel cuando se liberan extracelularmente por daño celular o muerte que es de interés y relevancia para DIC. La citotoxicidad de histonas extracelulares, por lo que su neutralización en modelos de pacientes con sepsis mediante anticuerpos anti-histona o Proteína C activada (PCa). Sin embargo no se ha demostrado su beneficio. Se pueden encontrar histonas extracelulares en la circulación ya sea libre o en complejos de ADN "nucleosomas" o localizado como parte de las trampas extracelulares liberadas durante el daño o activación de células nucleadas, principalmente neutrófilos siendo moduladores clave del complejo en la interacción entre inmunidad innata, inflamación y coagulación referido como "inmuntrombosis".

Los NETs (neutrófilos amalgama de elastasa) se describieron por primera vez en 2004, histonas y ADN cuya función mantiene en fagocitar bacterias o microorganismos. Al igual que las histonas, los NETs tienen importantes propiedades fisiológicas a la vez que también su participación en vías patológicas.

Se ha reportado que la liberación inapropiada de neutrófilos puede contribuir a la patogenia de la sepsis, la trombosis micro y macrovascular. Las consecuencias de los NET son típicamente productos específicos del sitio, pero desglosados, como los que no contienen células. Los complejos de ADN (cfDNA) células libres de DNA o ADN-mieloperoxidasa (DNA-MPO), se puede encontrar en la circulación. Sin embargo, cfDNA puede surgir de células dañadas y no solo de NETs. Además, las redes intactas son estructuralmente diferentes y funcionalmente dependientes de sus asociados. Es importante destacar que existe una relación bidireccional entre las redes e histonas. Primero, los NETs tienen histonas expuestas y numerosas enzimas potentes como la elastasa que se encuentran en su malla y por lo tanto, facilitan la citotoxicidad mediada por histonas locales, ocasionando efectos procoagulantes y proinflamatorios. Las histonas también pueden ser liberado de los NETs a la circulación para difundir su efectos pro inflamatorios. En segundo lugar, las histonas pueden estimular directamente neutrófilos para formar NETs y por lo tanto hay un sistema vicioso de retroalimentación provocado por una lesión celular que luego se propaga por este relación bidireccional entre histonas y NETs para promover mayor generación de trombina y contribuir a la patogénesis de CID.

Factores que inician la Coagulación Intravascular Diseminada.

Como ya se ha mencionado la expresión del FT es un desencadenante importante de la coagulación en sepsis y trauma asociado. Esto está respaldado por la observación de que los pacientes con CID tienen niveles significativamente más altos TF en comparación con los controles. Esta expresión se atribuyó históricamente a la inflamación sistémica desencadenada por los microorganismos invasores o sus toxinas como los lipopolisacáridos LPS. Sin embargo, dos estudios recientes han demostrado que las histonas extracelulares pueden inducir directamente TF expresión de una manera dependiente de la dosis y el tiempo en la superficie de células endoteliales y macrófagos a través de Toll-like receptor-4 (TLR-4) y TLR-2 y activación del factor nuclear-kappa B (NF- κ B) y las vías de la proteína activadora 1 (AP-1). Con respecto a los NET, estudios recientes han informado que los NET activan al FT y contribuyen a la trombosis en el infarto de miocardio y a la vasculitis asociada a anticuerpos citoplasmáticos anti-neutrófilos mediante la activación del complemento, destacando una interacción significativa entre los sistemas inmunes.

Citocinas proinflamatorias.

Las citocinas desempeñan papeles críticos más allá de la inducción de la expresión del FT. Como se ha referido con anterioridad las histonas pueden inducir directamente la liberación de varias citocinas proinflamatorias, incluyendo interleucina-6 (IL-6), IL-1 β y necrosis tumoral factor alfa (TNF- α). Los NET actúan al potenciar la producción de interleucinas IL. Por el contrario, las citocinas pueden inducir la activación y el reclutamiento de NETs.

Activación Plaquetaria

Las plaquetas son importantes tanto para la iniciación y para el sustento de la generación de trombina, produciendo una mayor activación de la coagulación a través de la activación del factor de polifosfato derivado de plaquetas. También las plaquetas promueven un fenotipo procoagulante a través de la expresión de P-selectina que permite la adherencia al endotelio y de leucocitos al tiempo que aumenta la expresión del FT. Las histonas puede inducir directamente la activación plaquetaria a través de la entrada de calcio con posterior agregación plaquetaria. Las histonas también pueden promover la generación de trombina en un manera dependiente de plaquetas a través de la expresión de P-selectina, la fosfatidilserina y la disponibilidad de factor V (FV) y factor activado FVa en superficies de plaquetas.

Lesión del endotelio vascular.

El endotelio vascular es uno de los órganos más grandes del cuerpo, actuando como anticoagulante natural superficie mediada por: la generación de PCa, el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), y la expresión de heparán sulfato y glicosaminoglicanos que transmiten actividad antitrombina (AT). Por lo tanto, daño o disfunción del endotelio vascular es otro aspecto vital de la patogénesis de CID. Además, se han reportado histonas que ocasionan la liberación del factor von Willebrand (vWF), que están involucrados en la adhesión de plaquetas, su consumo y a la trombosis microvascular. Se a documentado que los pacientes con sepsis cuentan con niveles elevados de multímeros ultra largos de vWF junto con deficiencia de desintegrina y metaloproteinasa con trombospondina tipo 1, miembro del 13 (ADAMTS-13), que es responsable de la degradación de estos multímeros. Otra vía de lesión del endotelio la general los NETs por la exposición de fosfolípidos cargados negativamente en la superficie de la membrana durante su disrupción. Esta disponibilidad de fosfolípidos de superficies es altamente pro-coagulante y puede acelerar la reacción de protrombinasa por 250,000 veces. Adicionalmente las histonas pueden unirse directamente a la protrombina y causar su autoactivación en trombina, reacción que se ha documento lleva unas ocho horas y por lo tanto, puede no ser fisiológicamente relevante, sin embargo toma gran importancia en la contribución directamente para generar trombina y difundir la activación de la coagulación. (3)

En la CID la disfunción orgánica generalmente ocurre lejos del sitio de lesión primaria, los factores que diseminan y aumentan le generación de trombina, recientemente otra vía de lesión se vinculó a los patrones moleculares asociados al daño (DAMPs). La alteración de la microvasculatura y su daño por micro trombosis ocasiona lesión por isquemia reperusión, que resulta en mayor respuesta inflamatoria y activación de la coagulación por las vías anteriormente descritas, ocasionando un sistema vicioso de retroalimentación y disfunción orgánica múltiple.

El desarrollo de la disfunción orgánica múltiple esta en relación con la pérdida del equilibrio de la cascada de coagulación y el fenotipo ocasionado por la CID ya sea en trombocito o hemorrágico. (2)

El único sistema de puntaje realizado para la CID fue el de la asociación japonesa en 1987, sin embargo la asociación internacional de trombosis y hemostasia en el 2001 , presenta el ISTH score el cual ha sido validado. Este score se creo para el diagnóstico de CID , el cual consta de 4 parámetros los cuales incluyen: cifra plaquetaria, niveles de dimero D, tiempos de protrombina y de fibrinógeno. Siendo positivo con un puntaje de 5. (19)

La pandemia por COVID 19.

En diciembre del 2019 se reportaron casos de neumonía de etiología desconocida en Hubei, China. Posteriormente atribuida a un coronavirus, llamado por los investigadores COVID 19. Llegando se a declarar pandemia el 11 de marzo del mismo año. (4)

En México se reporta el primero caso el 27 de febrero del 2020 proveniente de Italia. La primer defunción se reportó el 19 de marzo del 2020, el 23 de marzo de 2020 se inició la sana distancia en todo el territorio nacional, la fase 2 se inició el 25 de marzo y el jueves 23 de marzo se dio inicio a las actividades de la fase 3 en México. Al 29 de abril del 2020 se reportan un total de 17.799 casos confirmados, 5,444 casos activos y 13, 263 casos sospechosos con 1732 defunciones. (5)

Los coronavirus son virus de ARN de sentido positivo monocatenarios de entre 26 y 32 kb de longitud dentro de la familia Coronaviridae. Existen cuatro géneros en la subfamilia Orthocoronavirinae, a saber: alfa, beta, gamma y deltacoronavirus. De estos, alfa y betacoronavirus pueden infectar a los mamíferos mientras que los virus gamma y deltacorona infectan a las aves. Hay siete coronavirus que infectan a los humanos: los alfacoronavirus. HCoV-NL63 y 229E, que tienden a causar una enfermedad leve en adultos; los virus betacoronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) y el virus del síndrome respiratorio agudo severo (SRAS), que causan una enfermedad respiratoria severa; y OC43 y HKU1, que están asociados con una enfermedad leve. COVID-19 es causado por un nuevo betacoronavirus, probablemente originario de murciélagos después de mutaciones de ganancia de función dentro del dominio de unión al receptor (DUR) y la adquisición de una furinproteasa sitio de escisión. Ha sido nombrado por la OMS como agudo severo síndrome respiratorio coronavirus 2 (SARS-CoV-2) (7)

La unión al receptor de coronavirus se produce a través de la proteína espiga (codificada por el gen estructural S) que tiene dos subunidades. La subunidad S1 media la unión y un tallo trimérico S2 que media la fusión a la célula infectada. La

subunidad S1 se divide en dos dominios, el dominio N-terminal (S1-NTD) y el dominio C-terminal (S1-CTD). Estas regiones median la unión a una variedad de receptores celulares que contienen carbohidratos o proteínas en su dominios vinculantes. SARS-CoV y SARS-CoV-2 (y el alfacoronavirus HCoV-NL63) todos se unen a través de la S1-CTD a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) SARS-CoV-2 tiene una mayor afinidad por el receptor vinculante a ACE2 que SARS-CoV, y la vinculación implica un número mayor de sitios de interacción. Un requisito previo para la unión de SARS-CoV-2 a ACE2 es la escisión de la proteína S del virus por la serina transmembrana proteasa TMPRSS212. La replicación ocurre a través del ARN dependiente ARN polimerasa e implica la transcripción discontinua de ARNm subgenómicos que codifican seis marcos de lectura abiertos principales comunes a todos los coronavirus y múltiples proteínas (8)

La entrada celular de coronavirus depende de la unión de las proteínas del pico viral (S) a receptores celulares sobre cebado de proteína S por parte del huésped y proteasas celulares. El SARS-CoV-2 utiliza el receptor SARS-CoV y enzima convertidora de angiotensina (ACE2) el cual se encuentra localizada en los pulmonares, corazón y vasculatura. La unión a ese receptor permite la entrada y mediante la serina proteasa (TMPRSS2) para el cebado de la proteína S.(9)

Es importante destacar que la transmisión del SARS-CoV-2 ocurre en una reproducción básica a una mayor tasa ($R_0 = 2-2.5$) que el SARS-CoV que causó un brote de infección respiratoria grave en 2003 o que la influenza. Se asocia con mayores cargas virales en personas infectadas (hasta mil millones de copias de ARN por mililitro de esputo) y resistencia a largo plazo en superficies contaminadas. El SARS-CoV-2 es más estable en plástico y acero inoxidable que en cobre, cartón, y pueden detectarse virus viables hasta 72 h después de la aplicación en superficies. Los pacientes con COVID-19 grave tienden a tener un alta carga viral y un largo período de eliminación de virus. (10)

La mayoría de los pacientes gravemente enfermos inicialmente presentaron fallo de un solo órgano, iniciando con insuficiencia respiratoria y su complicación con SIRA. Pero algunos de ellos progresan a una enfermedad más sistémica y disfunción multiorgánica. Una de las características de mal pronóstico más importantes en esos pacientes es el desarrollo de coagulopatía. En pacientes que desarrollan sepsis por diversos agentes infecciosos, el desarrollo de coagulopatía es una de las características clave y persistentes que se asocia con malos resultados. De los hallazgos reportados inicialmente en la biometría hemática es la linfopenia, adicionalmente se reportó cada vez más la alteraciones como lo son la trombocitopenia, aumento de Dimero-D y prolongación de tiempos de coagulación lo cual se relacionó directamente con aumento en la mortalidad en los pacientes con estas características. (6)

En un estudio realizado por Ning Tang, Dengj Ju , Xiong Wang et Al en Wuhan , China en el 2020, sobre trastornos anormales de la coagulación en pacientes con COVID y neumonía. Este estudio incluyó a 183 pacientes con resultado positivo de COVID19 y neumonía ingresados en el Hospital Tongji del 1 al 3 de febrero y seguidos hasta el 13 del mismo mes a los que se les realizó hemograma completo, de los cuales 85 mujeres y 98 hombres. Se reportó una edad promedio de 54.1 años (rango entre 14 y 94 años de edad), 75 pacientes que representa un 41% tenía comorbilidades crónicas como son cardiopatías, enfermedades respiratorias, cerebro vasculares, neoplasias. Al día 13 de febrero fueron egresados 78 pacientes, 21 pacientes murieron y 84 continuaban hospitalizados reportándose como estables. En cuanto a los hallazgos reportados en las pruebas de coagulación entre sobrevivientes y no sobrevivientes el dimero D se cuantificó entre 0.22-21.00 $\mu\text{g/mL}$ and 4.0-150.0 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. En cuanto al score ISTH , de los pacientes que se documentó defunción, 15 (71.4%) cumplieron criterios de CID. Llegando a la conclusión que las alteraciones en el hemograma principalmente dimero -D y tiempos de coagulación con hallazgos comunes en los pacientes que presentaron defunción por COVID. (11)

En un trabajo realizado por W. Guan, Z. Ni, Yu Hu, W. Liang Et al en China en Enero del 2020, en un estudio retrospectivo que incluyó a 1099 pacientes con neumonía por COVID, de los cuales se reportó como alteraciones en el hemograma, la trombocitopenia se presentó en un 36.2%, leucopenia en 33.7%, elevación del Dimero D en un 46.3% , de los cuales el 60% desarrollo enfermedad severa. (12)

En un reporte realizado por Gian Battista Danzi, Marco Loffi, en Milan, Italia en marzo el 2020. En el cual se documentó una paciente femenina de 75 años de edad con neumonía confirmada por COVID 19 se reportó mediante tomografía la presencia de embolismo pulmonar bilateral, la cual se mantuvo hospitalizada durante 10 días, sin la presencia de altos factores de riesgo para la presencia de trombo embolismo, el electrocardiograma se reportó como normal. El hemograma demostró las siguientes alteraciones: Leucocitos 11.63×10^3 , elevación de la proteína C (180mg/L), Troponina (3240.4 ng/mL), Dimero -D (21 Ig/mL). La gasometría arterial: PaO₂ of 78.0 mmHg with a PcO₂ of 25.1 mmHg and an sO₂ of 95.6%., La radiografía de tórax mostro un infiltrado basal derecho, el ecocardiograma documento dilatación e hipocinesia del ventrículo derecho y una presión media de la arteria pulmonar de 60 mmHg, el ultrasonido de miembros pélvicos fue negativo para patología venosa .Por lo que de manera conjunta con el tratamiento específico para COVID 19, se inició tratamiento con heparina de bajo peso molecular. Concluyendo que la ausencia de factores de riesgo para tromboembolia pulmonar en contexto de infección severa por neumonía por COVID 19, puede ser factor precipitante del tromboembolismo venoso agudo. (13)

En un trabajo realizado por Fei Zhou*, Ting Yu*, Ronghui Du Et al, en Wuhan, China del 29 de diciembre al 31 de enero, estudio retrospectivo analítico del curso clínico y factores asociados a mortalidad en pacientes con neumonía por COVID 19, que incluyo a 191 pacientes, los niveles elevados de dímero D ($> 1 \text{ g / L}$) se asociaron fuertemente con mortalidad hospitalaria, y esta relación se mantuvo en análisis multivalente (OR 18.4, IC 95% 2.6–128.6; $P = 0.003$) . Además, la experiencia china e italiana enfatiza que cambios más discretos en los niveles de dímero D se observan antes en el curso de la enfermedad que precede a la etapa de progresión rápida. (14)

JUSTIFICACION

La Coagulación intravascular diseminada es un síndrome el cual ocasiona alteraciones en la coagulación, la cual puede ser ocasionada por múltiples etiologías entre las que destaca la sepsis y los pacientes con trauma. Dentro de los cuales acorde a la literatura internacional se ha relacionado su presencia con aumento en la mortalidad.

Durante la pandemia de Covid , reportes a nivel mundial documentan el trastorno de anomalías a nivel hematológico, como son elevación de Dímero –D, disminución de la cifra de plaquetas, prolongación de tiempos de coagulación. Que conlleva a presencia de Coagulación intravascular diseminada y tromboembolia pulmonar. Lo que ocasiona aumento en la mortalidad de los pacientes.

Este estudio es el primero que se realiza en nuestro hospital, aportando datos con características poblacionales propias, las cuales difieren de las aportadas por estudios internacionales previos, siendo objetivos a nuestra práctica médica diaria ante esta pandemia , el conocer las características y la forma de presentación será de gran ayuda en la terapéutica empleada en los pacientes con estas complicaciones.

Siendo un hospital referencia para la atención de pacientes Covid, sede de residencia médica en la especialidad de medicina crítica, la formación teórica y práctica en cuanto a esta patología es muy importante para la adquisición de habilidades y continuar formando personal de salud competente al servicio de la población ante la pandemia que afecta nuestro país.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

MAGNITUD: La pandemia ocasionada por COVID 19, ocasiona no solo trastornos a nivel pulmonar y ARDS. Si no que también en los reportes a nivel mundial se evidencia también lesión a otros niveles como son neurológico, cardíaco, renal y hematológico. Las alteraciones en las pruebas de coagulación se han reportado en un 46% en cuanto a Dimero- D y hasta un 60% en los que desarrollan enfermedad severa. Ocasionando también alteraciones en los niveles de plaquetas y tiempos de coagulación. Ocasionando como complicación CID y Tromboembolia pulmonar. Importante es la identificación de estos trastornos ya que aumentan la mortalidad durante el transcurso de la enfermedad. Siendo nuestro hospital un centro de referencia para el tratamiento de esta patología, surge la necesidad de la realización de este estudio.

TRASCENDENCIA: El presente estudio busca aportar información en cuanto a la prevalencia de CID en los pacientes con COVID en nuestro hospital ya que influye directamente en la mortalidad, complicando de manera directa al proceso pulmonar de base.

VULNERABILIDAD: En la práctica diaria se utiliza el score ISTH para diagnosticar la presencia de CID independientemente de la etiología, de manera conjunta se siguen las recomendaciones de la guía del 2013 por parte de la ISTH para el tratamiento y plan terapéutico. Sin embargo ante la presencia de la pandemia, se vio la relación estrecha y la alta prevalencia de CID en pacientes con COVID 19, no siendo así la relación en los pacientes con ARDS que típicamente se tratan en las unidades de cuidados intensivos de todo el mundo. Por lo que conocer las características de esta nueva patología ayudaría a tomar decisiones tempranas en los pacientes.

FACTIBILIDAD: La realización de este estudio es factible ya que en este hospital contamos con los recursos físicos, financieros y humanos entre los que destaca: unidad de cuidados intensivos, área destinada a pacientes con COVID 19, , área de laboratorio, personal de laboratorio capacitado para la utilización de dichos equipos, así como médicos especialistas en medicina crítica, personal de enfermería que aparte del cuidado general del paciente, administración de medicamentos nos apoyan a la toma de los laboratorios de ingreso, médicos residentes que hacen uso de los resultados para la optimización del manejo médico.

Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia de Coagulación intravascular diseminada en los pacientes con COVID 19 en Centro Médico Nacional Siglo XXI?

HIPOTESIS

La prevalencia de coagulación intravascular diseminada en los pacientes con covid es del 12%.

OBJETIVO

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de la coagulación intravascular diseminada en los pacientes con COVID 19 en Centro Médico Nacional Siglo XXI.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Determinar el ISTH score en los pacientes con COVID 19 en Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Determinar la proporción de pacientes con COVID-19 con un puntaje de 5 o más de ISTH.
- Determinar la mortalidad de los pacientes con CID y COVID 19 en Centro Médico Nacional Siglo XXI.
- Describir las principales comorbilidades asociadas a CID en los pacientes con COVID 19 en Centro Médico Nacional Siglo XXI.

MATERIAL Y METODOS

Lugar donde se realizara el estudio.

El presente estudio se realizará en un hospital tercer nivel de atención medica IMSS. Hospital de especialidades Bernardo Sepúlveda, Bloque A designado para atención de pacientes con Covid-19, contando con servicio las 24 horas del día. Este Hospital se ha designado como un hospital hibrido para la atención de pacientes con COVID-19, teniendo población de ingreso a sala de cuidados intensivos, evaluando de manera continua la evolución del paciente. Por las características de la presente investigación, siendo de carácter retrospectiva se obtendrá los datos de manera primaria mediante un instrumento de recolección de datos, previamente aprobado por el comité de ética. Los datos se obtendrán de manera transversal, analítica y observacional. Sometiendo la información obtenida a revisión y análisis estadísticos.

DISEÑO.

- Área de estudio: Clínica.
- Fuente de datos: Primaria
- Recolección de información: Transversal.
- Medición del fenómeno en tiempo: Retrospectiva
- Control de variables: Observacional.
- Fin o propósito: Analítico.
- Tipo de estudio: Transversal.

UNIVERSO DE TRABAJO

Para la presente investigación nuestro universo de trabajo será todos los pacientes con diagnóstico Covid-19 que ingresen a Bloque A de atención en el Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Por tipo de estudio se ingresaran todos los pacientes que Bloque A de atención en el Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI que cumplan criterios de inclusión en 1 abril del 2020 al 31 de mayo del 2020. Se realizó una estimación mediante la formula para una proporción de una población finita, con una población de 165 (ingresos al 30 de abril del 2020 con COVID), con una p 0.12 , q 0.88 precisión de 3% un nivel de significancia del 0.05%.

$$n = \frac{Z_{\alpha}^2 \cdot N \cdot p \cdot q}{i^2 (N - 1) + Z_{\alpha}^2 \cdot p \cdot q}$$

$$Z = 1.96$$

$$N = 165$$

$$p = 0.12$$

$$q = 0.88$$

$$i = 0.05$$

Con lo anterior se requiere un total de 90 pacientes considerando un 10% de potenciales perdidas.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

A) Criterios de inclusión:

- Pacientes con resultado positivo para Covid-19 mediante prueba PCR.
- Mayores de 18 años.

B) Criterios de exclusión:

- Pacientes embarazadas.
- Paciente con neoplasia conocida.
- Paciente con enfermedad autoinmune.
- Paciente con enfermedad hematológica.

C) Criterios de eliminación

- Pacientes con datos incompletos.
- Pacientes que no quieran participar en el estudio.

DEFINICIÓN DE VARIABLES

| Variable dependiente | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición | Unidad de medición |
|--------------------------------------|---|--|------------------|--------------------|--|
| Coagulación intravascular diseminada | Síndrome caracterizado por la activación sistémica de la coagulación sanguínea que genera fibrina intravascular que conduce a la trombosis de vasos pequeños y medianos que finalmente conducen a la falla orgánica múltiple. | Medición de ISTH score mayor de 5 puntos. | Cualitativa. | ordinal | 1.-si 0.-no |
| Variables independientes | Definición conceptual | Definición operacional | Tipo de variable | Escala de medición | Unidad de medición |
| Dimero D | Producto de degradación de la fibrina. | Medición de Dimero D en sangre mayor de 0.5 ng/L. | Cualitativa | Continua | Valor de Dimero D |
| Leucocitos | Celulas heterogéneas inmunitarias (neutrófilos, eosinófilos) | Medición de leucocitos totales en la sangre periférica | Cualitativa. | Continua. | Valor de leucocitos en biometría hemática. |

| | | | | | |
|--------------|---|---|-------------|----------|--|
| | y basófilos) presentes en la sangre. | | | | |
| Hemoglobina | Hematoproteína cuaternaria transportadora. | Medición de hemoglobina en sangre periférica | Cualitativa | Continua | Valor de hemoglobina en sangre periférica |
| Neutrófilos% | Leucocitos de tipo granulocito o polimorfonucleares, en porcentaje. | Medición porcentual de neutrófilos en sangre periférica | Cualitativa | Continua | Valor de Neutrófilos % en sangre periférica. |
| Neutrófilos# | Leucocitos de tipo granulocito en número absoluto | Medición absoluta de neutrófilos en sangre periférica | Cualitativa | Continua | Valor de neutrófilos# en sangre periférica. |
| Linfocitos% | Tipo de leucocito diferenciado linfocitoide de células hematopoyéticas. | Medición porcentual de linfocitos en sangre periférica. | Cualitativa | Continua | Valor de linfocitos% en sangre periférica. |
| Linfocitos# | Tipo de leucocito diferenciado linfocitoide de células hematopoyéticas. | Medición absoluta de linfocitos en sangre periférica | Cualitativa | Continua | Valor de linfocitos # en sangre periférica. |
| Plaquetas | Fragmentos citoplasmáticos irregulares carentes de núcleo derivados de la | Medición en sangre periférica de plaquetas. | Cualitativa | Continua | Valor de plaquetas en Biometría Hemática |

| | | | | | |
|-------------|---|--|-------------|----------|--|
| | fragmentación de megacariocitos. | | | | |
| INR | Índice internacional normalizado para estandarizar los resultados de pruebas de tiempo de protrombina sin importar el método usado. | Medición en sangre periférica el tiempo en segundo del INR. | Cualitativo | Continua | Valor de INR en tiempos de coagulación |
| TP | Tiempo de protrombina. | Medición en sangre periférica del tiempo de protrombina | Cualitativa | Continua | Valor de Tiempo de protrombina en sangre. |
| TTPA | Tiempo de tromboplastina parcial activado | Medición de tiempo de tromboplastina parcial activado en sangre periférica | Cualitativa | Continua | Valor de Tiempo de tromboplastina parcial activado |
| Fibrinogeno | Proteína precursora de la fibrina | Medición del fibrinógeno en sangre periférica | Cualitativa | Continua | Nivel de fibrinógeno en sangre. |
| Ferritina | Proteína transportadora y liberadora de la forma controlada de hierro. | Medición en sangre periférica de niveles de ferritina. | Cualitativa | Continua | Nivel de ferritina. |
| Sexo | Fenotipo del humano | Genero del paciente | Cualitativa | Nominal | 0.Femenino 1.Masculino |

| | | | | | |
|--------------|--|---|--------------|----------|---------------|
| | con sus características físicas, biológicas, sociales que establecen diferencias entre hombres y mujeres. | | | | |
| Edad | Tiempo que ha vivido una persona, animales o vegetales. | Número de años cumplidos consignados en el expediente clínico. | Cuantitativa | Continua | Edad en años. |
| Tabaquismo | Intoxicación crónica producida por el abuso del tabaco. | Antecedente de tabaquismo consignado en expediente clínico. | Cualitativa | Nominal | 1.Si 0.No |
| Diabetes | Trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina | Antecedente consignado en expediente clínico de Diabetes Mellitus | Cualitativa | Nominal | 1.Si 0.No. |
| Hipertensión | Enfermedad de origen | Antecedente consignado | Cualitativa | Nominal | 1.Si 0.No |

| | | | | | |
|--------------------|--|--|--------------|----------|---|
| | multifactorial caracterizada por presentar cifras tensionales elevadas y Con repercusión a órgano blanco | en expediente clínico de Hipertensión Arterial Sistémica | | | |
| Lesión renal aguda | Disminución rápida de la función renal en días o semanas, que conlleva a la elevación progresiva de azoados. | Aumento en la creatinina sérica (SCr) de ≥ 0.3 mg / dl (≥ 26.5 μ mol / l) dentro de las 48 h, o Un aumento de la creatinina sérica a ≥ 1.5 veces el valor inicial, lo que se conoce o se supone haber ocurrido dentro de los 7 días anteriores, o Un volumen de orina de < 0.5 ml / kg / h durante 6 hr. | Cuantitativa | ordinal | 1.si 2.no |
| Creatinina | Compuesto orgánico que se deriva de la degradación | Medición de niveles de creatinina sérica. | Cualitativa | continua | Nivel de creatinina en química sanguínea. |

| | | | | | |
|-------------------------------------|---|---|-------------|---------|---------------|
| | n de creatina | | | | |
| Terapia de remplazo renal continua. | Terapia de circulación extracorporea que sustituye la función renal por hasta por 72 horas. | Aplicación de terapia de remplazo renal continuo con PRISMA FLEX. | Cualitativa | Ordinal | 1.Si 0.No. |

METODOS, TECNICAS O PROCEDIMIENTOS PARA LA RECOLECCION DE DATOS

Previa aprobación del protocolo por el Comité de Ética y Comité Local de Investigación del Centro Medico Nacional Siglo XXI, la presente investigación se desarrollará la tesis de la siguiente manera:

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

EL instrumento de recolección de datos es un formato predeterminado, utilizado para análisis de variables, con el fin de monitorizar parámetros hematológicos y respiratorios.

Coagulación intravascular diseminada:

- Descripción: Síndrome caracterizado por la activación de la coagulación sanguínea que genera fibrina intravascular que conduce a la trombosis de pequeños y medianos vasos que finalmente lleva a la disfunción organica.
- Validación: La validación será llevada a cabo mediante el calculo de SITH score, de niveles de dimero -D , plaquetas e INR, con su correcta certificación por parte de laboratorio mediante la cual se procesó la química sanguínea.
- Aplicación: utilizada para evaluar el cálculo de ISTH score y con un puntaje mayor de 5 puntos se diagnosticara la presencia de CID.

METODO PARA EL CONTROL Y CALIDAD DE DATOS

Acorde a las características del estudio, se asegurará la calidad de los datos con la previa certificación y adecuada calibración de los equipos de laboratorio lo cual permite homogenización y estandarización del método.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

La investigación será realizada por el Médico Residente de segundo año de Medicina crítica, León Rivera Roberto, quien se encargara de la elaboración, redacción del protocolo, recolección de la base de datos, análisis estadístico y relación de variables. Previamente calendarizado acorde a cronograma de actividades. El investigador responsable será la Dr Luis Alejandro Sanchez Hurtado, Médico especialista en medicina crítica, Jefe de la Unidad de cuidados intensivos, trabajador de base del Centro Médico Siglo XXI quien se encargara de la supervisión, orientación y análisis de datos obtenidos de toda la investigación.

Previa autorización del comité de ética en investigación y el comité local de investigación en salud, de manera inicial se identificará la prevalencia de pacientes ingresados con diagnóstico positivo para COVID 19, en un periodo de tiempo del 1 de abril del 2020 al 31 de mayo del 2020. Posteriormente se solicitará química sanguínea, tiempos de coagulación, dímero D, ferritina, gasometría arterial. Se otorgará un número de folio consecutivo a cada paciente que ingrese al estudio. Una vez obtenido los datos solicitados por nuestro método de recolección, serán codificados y se calculará el ISTH score. Se documentará los niveles de plaquetas, INR. Si clasifica con más de 5 puntos del score, se diagnosticará la presencia de CID. Se evaluará la terapéutica empleada. Posteriormente se ingresarán a una base de datos en Excel y a continuación se trabajará en el sistema SPSS 24 donde se obtendrán estadística descriptiva obteniendo medidas de desviación estándar y tendencia central. En conjunto con los asesores se discutirán los resultados obtenidos para concluir si la hipótesis del trabajo es cierta, emitiendo conclusiones finales. Presentando resultados a través de gráficos, tablas, etc...

ASPECTOS ETICOS

El protocolo se realizará con la previa aprobación del Comité local de Investigación Científica del Centro médico Siglo XXI, Ciudad de México.

Se realizará de acuerdo a normas éticas, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, de acuerdo a la declaración de Helsinki de 1975, en el cual este estudio respeta las normas éticas internacionales buscando obtener y aportar información útil en la patología cardiovascular.

Basados en el trabajo de la Comisión Nacional para la Protección de los Sujetos Humanos ante la Investigación Biomédica y de Comportamiento (1974-1978) bajo la publicación del documento "Principios éticos y pautas para la protección de los seres humanos en la investigación" (Informe Belmont) esta investigación se basará en los principios éticos fundamentales en sujetos humanos en la investigación, aunque este estudio es prospectivo se salvaguardará la integridad y privacidad del paciente:

1) Respeto a las personas: En este estudio por características del estudio queda protegida la autonomía de los pacientes, ya que durante la recolección de información se otorgara a cada paciente un folio, respetando este derecho así como también , con la previa autorización mediante el consentimiento informado.

2) Beneficencia: Se cataloga como un “estudio sin riesgo” ya que se trabajara con datos de pacientes únicamente, ya que por las características de la investigación, en ningún momento se realizaran acciones directas sobre el tratamiento médico que lleve el paciente acorde a la patología.

3) Justicia: Este estudio se considera no explotador ya que no cuenta con procedimientos que afecten la integridad física ni económica tanto de los pacientes como de los investigadores.

4) No-maleficencia: No se afectara la integridad humana, ya que este estudio de investigación es observacional y analítico ya que se obtendrá información sin afectar la integridad física de los pacientes.

Respecto a la Autonomía esta se respetara y guardara la privacidad de los pacientes en todo momento ya que se recolectara datos de expedientes clínicos otorgando número de folio a cada paciente por lo que los datos personales de los pacientes no serán integrados al estudio.

Acorde a la “Declaración de Helsinki”, promulgada por la asociación médica mundial , Artículo 6 , 5 y 8 en este estudio se respeta al paciente ya que se busca información de divulgación científica, no afectando la integridad del paciente, aunque el objetivo principal de la investigación médica es generar nuevos conocimientos, este objetivo nunca debe tener primacía sobre los derechos y los intereses de la persona que participa en la investigación, haciendo referencia al Artículo 11 será llevado a cabo con conocimiento científico ya que es supervisado por especialistas en medicina crítica, en el Artículo 16 y 17 se evalúan riesgos, lo cual esta investigación es sin riesgo ya que solo se obtendrá información de estudios de laboratorio y serán registrados en el instrumento de recolección de datos con folio del paciente. El Artículo 19 se busca como beneficio información útil para la comunidad científica obteniendo un valor pronostico al ingreso del paciente, acorde al Artículo 20, 21 y 22 el consentimiento informado, se considera no necesario ya que solo se obtendrá datos de química sanguíneo al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, obteniendo datos de manera secundaria otorgando un número de folio al expediente consultado, respetando y guardando la privacidad y autonomía del paciente.

En mención al “Código de Ética Médica de Núremberg” publicado el 20 de agosto del 1947 en sus 10 puntos de revisión, el consentimiento voluntario en este estudio se respeta y salvaguarda ya que se revisara únicamente expedientes clínicos, con folio de expediente otorgado por el investigador sin exponer datos privados en el trabajo. Se busca beneficio de la sociedad ya que los síndromes isquémicos coronarios agudos son de alta prevalencia en nuestra población afectando a

diversos grupos de edad. No existirá sufrimiento físico y mental ya que solo se obtendrán datos de expedientes clínicos y exámenes de laboratorio. Esta investigación se cataloga sin riesgo ya que no supone riesgo para los pacientes la revisión de expedientes clínicos. El estudio será llevado a cabo por residente de medicina crítica y supervisados por médicos especialistas en el tema.

De acuerdo a La Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud de abril del 2014, en su artículo 13 En esta investigación por características ,prevalecerá el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar, acorde al artículo 14 la presente investigación busca encontrar la prevalencia de CID en los pacientes con COVID buscando como beneficio conocer desde el ingreso estimación pronóstica de la patología, atendiendo a lo mencionado en su fracción V , en relación a consentimiento informado, no amerita por tratarse de registro de química sanguínea ya que se otorgara un número de folio al expediente revisado, salvaguardando los datos personales del paciente no siendo participes en la investigación. En su fracción numero VI, esta investigación se llevara a cabo por profesionales en la salud, con conocimiento y experiencia en esta patología. Se toma también lo mencionado por el Artículo 16, por lo que en esta investigación se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, no utilizando datos personales ya que no es el fin de esta investigación. Se otorgara única y exclusivamente folio seriado para la recolección de datos.

Por otra parte acorde al artículo 17, esta investigación por sus características se clasifica como “investigación sin riesgo” artículo número 23 riesgo mínimo, la comisión de ética, por razones justificadas, podrá autorizar que el consentimiento informado se obtenga sin formularse escrito, y tratándose de investigaciones sin riesgo, podrá dispensar al investigador la obtención del consentimiento informado

RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD.

Recursos humanos:

- Alumno: León Rivera Roberto Residente de segundo año de Medicina Crítica. Elaboración de protocolo, revisión de marco teórico y antecedentes. Recabar registro y revisión de pacientes previamente identificados, buscando cumplimiento de criterios de inclusión al estudio. Aplicación de instrumento de medición y registro de variables en hoja de cálculo Excel y utilización de sistema SPSS para cálculo estadístico. Codificación de datos, redacción de protocolo
- Investigador responsable: Dr. Luis Alejandro Sánchez Hurtado, Especialista en Medicina Crítica ,M.C en Epidemiología Clínica. Revisión de captura de datos y marco teórico. Orientación clínica, revisión y análisis de variables.
- Tutor de la investigación: Dra. Laura Romero Gutiérrez Medico Especialista en Medicina Crítica.

Recursos físicos:

- Centro Médico Nacional Siglo XXI

- Servicio de Terapia Intensiva Bloque A.
- Servicio de laboratorio
- Escritorio, hojas, lapiceros, computadoras.
- Hojas de recolección de datos a través de la estatificación del índice.
- Computadora con acceso a internet.
- Programa de base de datos de Excel.
- Programa de análisis estadístico SPSS 24.
- Papel y lapiceros.

Recursos financieros

- No amerita recurso financiero externo
 - El otorgado por el Instituto para la atención que se brindó en la atención médica.

Factibilidad

- Se cuenta con pacientes con diagnóstico positivo de COVID19
- Cuenta con médicos intensivistas en los 3 turnos.
- Servicio de laboratorio clínico los 365 días del año.
- Residentes de Medicina Crítica.

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

| PREVALENCIA DE COAGULACION INTRAVASCULAR DISEMINADA Y COVID 19 EN CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI | | | | | |
|--|--------------|------------|------------------------------|--------------|------------|
| ID: | NSS | | Iniciales: | | |
| Fecha de ingreso a hospital: | | | Fecha de ingreso a UCI: | | |
| EDAD: | | | (1) Hombre | (2) Mujer | |
| Peso (Kg): | Estimado () | Medido () | Talla (cm): | Estimado () | Medido () |
| Comorbilidades (Charlson) | | | | | |
| Diabetes | Si (1) | No (0) | Hipertensión Arterial | Si (1) | No (0) |
| Complicación cronica de DM | Si (1) | No (0) | Dislipidemia | Si (1) | No (0) |
| Enfermedad arterial periferica | Si (1) | No (0) | Insuficiencia cardiaca IV | Si (1) | No (0) |
| Enfermedad vascular cerebral | Si (1) | No (0) | Cardiopatía isquemica /IAM | Si (1) | No (0) |
| Demencia | Si (1) | No (0) | Insuficiencia renal cronica | Si (1) | No (0) |
| Epilepsia | Si (1) | No (0) | Insuficiencia hepatica aguda | Si (1) | No (0) |
| Enf. Tejido conectivo | Si (1) | No (0) | Cirrosis hepatica | Si (1) | No (0) |
| Hipotiroidismo | Si (1) | No (0) | Lupus | Si (1) | No (0) |
| inmunosupresión | Si (1) | No (0) | infección VIH /SIDA | Si (1) | No (0) |
| RCP previo a ingreso | Si (1) | No (0) | Tumor solido /metastasis. | Si (1) | No (0) |
| Linfoma | Si (1) | No (0) | Leucemia | Si (1) | No (0) |
| Enf. Respiratoria crónica | Si (1) | No (0) | Ulcer gastroduodenal | Si (1) | No (0) |
| Condiciones clínicas presente al ingreso a una area crítica. | | | | | |
| Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda | | | Si (1) | No (0) | |
| Estado de Choque | | | Si (1) | No (0) | |
| Lesión renal aguda (AKIN) | | | Si (1) | No (0) | |
| Estadio de la lesión renal en caso de estar presente: | | | | | |
| Falla orgánica múltiple | | | Si (1) | No (0) | |
| Severidad de la enfermedad al ingreso a UCI | | | | | |
| APACHE II | | | | | |
| SOFA | | | | | |
| Valores de laboratorio al ingreso a UCI | | | | | |

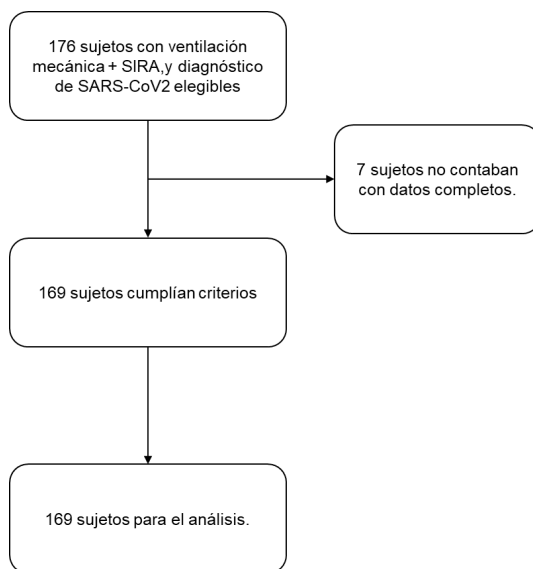
| | | | | | |
|-------------------------------------|--------|--------------|----------------------------|--------|--------------|
| Leucocitos totales | | () No tiene | TP | | () No tiene |
| Hemoglobina | | () No tiene | TTP | | () No tiene |
| Hematócrito | | () No tiene | INR | | () No tiene |
| Vol corpuscular medio | | () No tiene | Fibrinogeno | | () No tiene |
| CMH | | () No tiene | Dimero D | | () No tiene |
| Ancho de distribución eritrocitaria | | () No tiene | Creatinina serica mg/dL | | () No tiene |
| Plaquetas | | () No tiene | Urea mg/dL | | () No tiene |
| Volumen plaquetario medio | | () No tiene | Glucosa md/dL | | () No tiene |
| Neutrofilos totales | | () No tiene | Potasio mEq | | () No tiene |
| Linfocitos totales | | () No tiene | Sodio mEq | | () No tiene |
| Monocitos totales | | () No tiene | Bilirrubinas totales mg/dL | | () No tiene |
| Eosinofilos totales | | () No tiene | Ferritina | | () No tiene |
| Basofilos totales | | () No tiene | | | |
| Lactato al ingreso | | () No tiene | | | |
| Albumina | | () No tiene | | | |
| Factores de riesgo para CID | | | | | |
| Sepsis | Si (1) | No (0) | Agente aislado | Si (1) | No (0) |
| Agente 1: | | | Agente 2: | | |
| Tipo de infección: | | | | | |
| Neumonía | Si (1) | No (0) | Relacionada a cateter | Si (1) | No (0) |
| ivu | Si (1) | No (0) | Neuroinfección | Si (1) | No (0) |
| Bacteremia | Si (1) | No (0) | Abdominal | Si (1) | No (0) |
| | | | | | |
| Cirugía | Si (1) | No (0) | Falla Hepática | Si (1) | No (0) |

| | | | | | |
|---|--------|--------|---|------------|--------|
| Condición obstetrica | Si (1) | No (0) | Tóxicos o Inmunológicos. (Incompatibilidad ABO, Drogas) | Si (1) | No (0) |
| Malignidad (Tumor sólido o Leucemia) | Si (1) | No (0) | Anomalías Vasculares (Aneurisma) | Si (1) | No (0) |
| Trauma. | Si (1) | No (0) | Fármacos | Si (1) | No (0) |
| | Si (1) | No (0) | | Si (1) | No (0) |
| | Si (1) | No (0) | | Si (1) | No (0) |
| | Si (1) | No (0) | | Si (1) | No (0) |
| | Si (1) | No (0) | | Si (1) | No (0) |
| | Si (1) | No (0) | | Si (1) | No (0) |
| Condiciones de egreso | | | | | |
| Condición clínica de egreso de UCI | | | Vivo (0) | Muerto (1) | |
| Fecha de egreso: | | | | | |
| Condición clínica de egreso de Hospital | | | Vivo (0) | Muerto (1) | |
| Fecha de egreso: | | | | | |

Resultados.

Se reunió un total de 176 sujetos, de los cuales 6 fueron eliminados por no contar con los datos completos, considerándose para el análisis, 170 pacientes. La edad promedio de los sujetos fue de 56.36 ± 14.38 años, en cuanto a la distribución por sexo observamos que 61.5% (n= 104) fueron hombres y 38.5% (n= 65) fueron mujeres. La distribución de los pacientes considerados para el análisis se presenta en la figura 1.

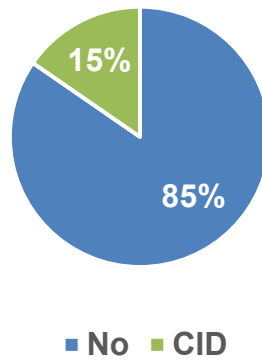
Figura 1. Flujograma de selección de pacientes para el análisis.



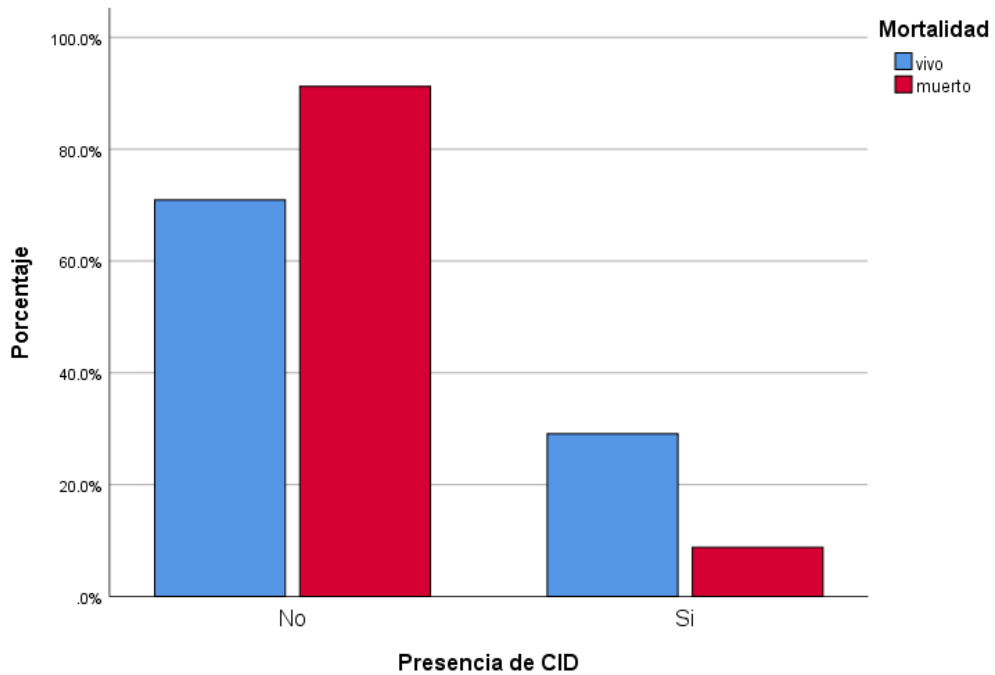
De acuerdo con las comorbilidades analizadas, observamos que el 45.6% (n= 77) eran portadores de hipertensión arterial sistémica y el 34.9% (n=59) eran portadores de diabetes mellitus. El 26% (n= 44) presentaban tabaquismo activo.

Cuando se aplicaron los criterios de diagnóstico e ISTH se evaluó la frecuencia de coagulación intravascular diseminada en este grupo de pacientes con ventilación mecánica y SARS-CoV2 encontramos un 15.4% (n= 26), como se muestra en la figura 2.

Figura 2. Prevalencia de CID en pacientes con SARS-CoV2 y ventilación mecánica.



La mortalidad observada en el grupo completo de los pacientes fue de 67.5% (n= 114). Cuando se analizó y se comparó de acuerdo con la presencia de CID, observamos que el 38.5% (n=10) de los pacientes con CID murieron, como se muestra en la figura 2.



Se realizó la comparación de las características clínicas de acuerdo con la presencia de CID o no, observando que no hubo diferencias en las condiciones basales, sin embargo en la mortalidad tuvo una mayor proporción entre los sujetos que no tenían CID en comparación con los que si la presentaron (72.7% vs 38.5% p=0.001). Los resultados completos se presentan en la tabla 1.

| | Presente | Ausente | p |
|---------------------------------------|--------------|------------|--------|
| Edad (años) | 56.5 (46-72) | 55 (44-65) | 0.69 |
| Sexo | | | |
| Hombres % (n) | 57.7 (15) | 62.2 (89) | 0.66° |
| Mujeres % (n) | 42.3 (11) | 37.8 (54) | |
| Diabetes mellitus % (n) | 46.2(12) | 32.9 (47) | 0.19° |
| Hipertensión arterial sistémica % (n) | 53.8 (14) | 44.1 (63) | 0.36° |
| Tabaquismo % (n) | 30.8 (8) | 25.2 (36) | 0.55° |
| Mortalidad % (n) | 38.5% (10) | 72.7 (104) | 0.001° |

* U de Mann Whitney ° Chi cuadrada. N: número. CID: coagulación intravascular diseminada.

Al mismo tiempo se compararon las características de laboratorio basales, de acuerdo con la presencia o no de CID, donde podemos observar que los pacientes que presentaron CID tenían un valor de INR mayor, una menor concentración sérica de fibrinógeno, mayor concentración de dimero D en comparación con aquellos que no presentaban CID. Otros resultados que mostraron diferencias fue la mayor concentración de azoados, creatinina, urea y BUN entre los sujetos que tenían CID, con diferencia estadísticamente significativa en comparación con aquellos que no lo presentaron. Los resultados completos se presentan en la tabla 2.

Tabla 2. Comparación de características de laboratorio de acuerdo con la presencia o ausencia de CID en pacientes con ventilación mecánica y SARS-CoV2

| | Presente | Ausente | |
|----------------------|-------------------|--------------------|--------|
| INR | 1.45 (1.30-1.56) | 1.13 (1.05-1.21) | 0.001 |
| fibrinógeno | 516 (282-687) | 677 (513.5-787.5) | 0.002 |
| Dímero D | 8.28 (3.90-19.44) | 2.3 (1.36-3.77) | 0.0001 |
| Glucosa | 136 (117-181) | 131 (102-185.5) | 0.51 |
| Urea | 69.15 (47.1-156) | 49.2 (34.2-72.8) | 0.007 |
| Creatinina | 1.02 (0.82-2.16) | 0.85 (0.69-1.28) | 0.03 |
| BUN | 34 (19.4-73) | 23 (16-35) | 0.03 |
| Bilirrubinas totales | 0.88 (0.62-1.1) | 0.61 (0.41-0.98) | 0.03 |
| Albumina | 2.65 (2.3-2.9) | 2.8 (2.5-3.3) | 0.16 |
| LDH | 482 (277-778) | 501 (368.5-674.5) | 0.38 |
| Sodio | 137.5 (135-144) | 140 (136-143) | 0.93 |
| Potasio | 4.35 (3.7-4.9) | 4.3 (3.9-5.0) | 0.71 |
| Cloro | 104 (98-109) | 104 (100-108) | 0.85 |
| Leucocitos totales | 25 (18.24-39.4) | 38.2 (31-42.35) | 0.07 |
| Hemoglobina (g/dl) | 12.3 (9.75-15.75) | 13.2 (11.5-14.6) | 0.52 |
| Hematocrito (%) | 32.1 (29.35.8) | 30.5 (29.2-32.0) | 0.39 |
| VCM | 91.4 (85.1-95) | 91.9 (88.25-96.65) | 0.62 |
| HCM | 29.4 (25.8-30.55) | 29.9 (28.75-30.95) | 0.18 |
| CMHC | 28.8 (15.15-31.2) | 15.5 (13.75-31.3) | 0.05 |
| Plaquetas | 168.5 (59-280) | 322 (222-439.5) | 0.0001 |
| RDW-CV | 14.7 (13.4-16.3) | 14 (13.3-14.9) | 0.33 |
| VPM | 8.6 (8.1-9.55) | 8.5 (7.85-9.1) | 0.19 |
| Neutrófilos totales | 9.22 (7.64-13.04) | 10.2 (7.26-13.74) | 0.49 |
| Neutrófilos % | 87.5 (84.9-91.65) | 87.8 (82.05-91.15) | 0.48 |
| Linfocitos totales | 0.5 (0.2-0.7) | 0.5 (0.35-0.85) | 0.46 |
| Linfocitos % | 4.5 (2.7-6.7) | 4.2 (2.8-6.25) | 0.98 |
| Monocitos totales | 0.05 (0.01-0.33) | 0.07 (0.01-0.37) | 0.81 |
| Eosinófilos totales | 0.02 (0.01-0.05) | 0.03 (0.01-0.06) | 0.48 |

Discusión

Durante la realización del siguiente estudio, se logró documentar la incidencia de afección por Covid por el sexo masculino , de la población total, la principal comorbilidad encontrada fue la hipertensión arterial sistémica, la presencia de CID en nuestra población fue del 15.4%, sin embargo no se encontró relación con la mortalidad. Dentro de nuestra población de estudio, los pacientes presentaron datos de coagulopatía asociada a sepsis, sin presentar criterios de CID , esto dado por los cambios fisiopatológicos del Sars cov 2, ya que presenta alteración del endotelio, disfunción plaquetaria y secundario a respuesta inflamatoria lesión microvascular a varios niveles, principalmente, renal, pulmonar, cardiaco y neurológico. Por lo cual no todos los pacientes presentaron criterios de ISTH para CID, sin embargo se logro documentar que la porción de pacientes en estudio que presento criterios de CID , documentaron mayor alteraciones en pruebas de coagulación como lo es niveles séricos inferiores de fibrinógeno, in INR mas prolongado y niveles de dinero D mayores, lo que con base a la fisiopatología muestra mayor daño endotelial así como también su afectación de manera secundaria a nivel renal con niveles de azoados mayores en comparación con los que no presentaron CID, siendo esto, como se documentó en la literatura internacional la afección renal característica del Covid por micro trombosis.

Lo anterior se reporta en literatura por la coagulopatía propia del Covid que posterior lesión primaria a nivel pulmonar, se muestra cierto trofismo a nivel renal, en donde muestra relevancia en la coagulopatía secundaria a la rección inflamatoria.

En el estudio realizado por Thachil J, Srivastava , en donde se documentan las anormalidades en la hemostasia a nivel pulmonar en pacientes con infección por SARs cov 2, posterior a la evidencia encontrada en las necropsias , la anomalía de la hemostasia asociada a COVID-19 (CAHA) puede en su lugar, resulte en una trombosis localizada en los pulmones, que ha sido reforzado por el hecho de que la anticoagulación oportuna puede tener éxito en la reducción de la mortalidad de

pacientes gravemente enfermos. Los informes post mortem muy recientes de hecho han confirmado este estado de hipercoagulabilidad, con evidencia de trombos pulmonares, principalmente microvasculares, en los cuatro pacientes evaluados. (20)

Como lo documenta en su estudio Tay MZ, Poh CM, Et al, en su revisión de inmunología, inmunidad, inflamación e intervención, en donde refiere receptores de reconocimiento de patrones , como los receptores tipo toll, posteriormente detectan la liberación de patrones moleculares asociados a patógenos y patrones moleculares intracelulares asociados al peligro, como ATP y ácido desoxirribonucleico , que evoca una intensa reacción inflamatoria y desencadena la

liberación de proinflamatorios quimiocinas y citocinas de células vecinas, con lo cual se aumenta la lesión endotelial. (21)

Los resultados encontrados en el presente estudio se pueden asociar a que en nuestro estudio los pacientes cursaron con tiempos de evolución distintos, por lo que acorde a las características metodológicas los datos tomados no fueron en la misma línea de evolución de la enfermedad, así como también el diferente grado de respuesta inflamatoria sistémica que cada paciente presento esto dado por características propias de cada paciente ingresado el estudio, otro punto a considerar es que no se tomaron en cuenta los balances hídricos al momento del ingreso así como el tipo de solución que se utilizó en su fase de reanimación lo cual repercute directamente en la lesión endotelial y al glicocáliz, que en su conjunto lleva a una alteración en la respuesta inflamatoria porque no solo se expone a la lesión inicial de la propia enfermedad, si no también a los efectos deletéreos de la terapéutica empleada. También, la mayoría de nuestros pacientes conto con terapia medica previa a su ingreso lo que bien puede alterar la respuesta inflamatoria ante la infección por Covid,

Nuestro estudio tiene la ventaja que es el primer estudio que se realizó en nuestro medio hospitalario durante la pandemia para documentar la incidencia en nuestra población de CID en pacientes por Covid y así poder evidenciar y compararla con lo reportado en la literatura internacional, logrando documentar la presencia de coagulopatía por sepsis como una de las principales afecciones fisiopatológicas causante de la afección multisistémica que presenta covid. Y así tomar medidas terapéuticas en su manejo como lo es la terapia con heparina de bajo peso molecular. Sin embargo, la desventaja de este trabajo es que se realizó una sola toma de muestra, en tiempo de evolución de la patología distinto, no se llevó a cabo ningún seguimiento a 28 días.

Conclusión

La Coagulación intravascular tiene una incidencia de 15% en la infección por sars cov 2 sin embargo en la mortalidad tuvo una mayor proporción entre los sujetos que no tenían CID en comparación con los que si la presentaron (72.7% vs 38.5% p=0.001).

BIBLIOGRAFIA

1. Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation. *Nat Rev Dis Prim* 2016;2(Dic):1–16.
2. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013;11(4):761–7.
3. Toh C. Recent advances in pathophysiology of disseminated intravascular coagulation : the role of circulating histones and neutrophil extracellular traps [version 1 ; referees : 2 approved] Yasir Alhamdi Referee Status : 2017;6(0):1–11.
4. Dong E, Du H, Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect Dis* 2020.
5. Secretaria Mexicana de Salud, gobierno Federal. www.gob.mx.
6. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;0–2.
7. Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020;579:270–273.
8. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, Bucci E, Piacentini M, Ippolito G, Melino G. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020;
9. Inhibitor P, Hoffmann M, Kleine-weber H, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Article SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. 2020;1–10.
10. Liu Y, Yan LM, Wan L, Xiang TX, Le A, Liu JM, Peiris M, Poon LLM, Zhang W. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect Dis* 2020.
11. 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.
12. Guan W, Ni Z, Hu Y, Liang W, Ou C, He J, et al. Disease 2019 in China. 2020;
13. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020;2020.

14. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan , China : a retrospective cohort study. *Lancet*
15. Bakhtiari K., Meijers J., Jonge E., Levi M., Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med.* 2004; 32; 2416-2421.
16. Levi M., Toh C., Thachil J., Watson H. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Brit Jour Haem.* 2009: 145; 24-33.
17. Levi M., Ten H., Disseminated Intravascular Coagulation. *N engl J Med.* 1999: 341; 586-592.
18. Carpio, L., García J. Coagulación Intravascular Diseminada. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2014: 52; 680-683.
19. Jr FBT, Toh C, Hoots WK, Wada H, Levi M. Scientific and Standardization Committee Communications Towards Definition , Clinical and Laboratory Criteria , and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation * On behalf of the Scientific Subcommittee on Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). 2001;(overt DIC):1327–30.
20. Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus-Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism? *Semin Thromb Hemost.* 2020;46(7):777–80.
21. Tay MZ, Poh CM, Renia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of covid-19: Immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:363-374

