UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD Y COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

NURIAN ALEJANDRA HERNÁNDEZ LOYO

CHIQUIMULA, GUATEMALA, AGOSTO 2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD Y COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

TRABAJO DE GRADUACIÓN

Sometido a consideración del Honorable Consejo Directivo

Por

NURIAN ALEJANDRA HERNÁNDEZ LOYO

Al conferírsele el título de

MÉDICA Y CIRUJANA

En el grado académico de

LICENCIADA

CHIQUIMULA, GUATEMALA, AGOSTO 2021

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
MÉDICO Y CIRUJANO

RECTOR EN FUNCIONES
M.A. PABLO ERNESTO OLIVA SOTO

CONSEJO DIRECTIVO

Presidente:	Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Representante de Profesores:	M.Sc. Mario Roberto Díaz Moscoso
Representante de Profesores:	M.Sc. Gildardo Guadalupe Arriola Mairén
Representante de Graduados:	Ing. Agr. Henry Estuardo Velásquez Guzmán
Representante de Estudiantes:	A.T. Zoila Lucrecia Argueta Ramos
Representante de Estudiantes:	Br. Juan Carlos Lemus López
Secretaria:	M.Sc. Marjorie Azucena González Cardona

AUTORIDADES ACADÉMICAS

Coordinador Académico:	M. A. Edwin Rolando Rivera Roque
Coordinador de Carrera:	M.Sc. Ronaldo Armando Retana Albanés

ORGANISMO COORDINADOR DE TRABAJOS DE GRADUACIÓN

Presidente y revisor:	Ph.D. Rory René Vides Alonzo
Secretario y revisor:	M.Sc. Christian Edwin Sosa Sancé
Vocal y revisor:	M.Sc. Edvin Danilo Mazariegos Albanés
Vocal y revisor:	M.Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio

Chiquimula, Chiquimula, agosto de 2021

Señores
Miembros Consejo Directivo
Centro Universitario de Oriente
Universidad San Carlos de Guatemala
Chiquimula, Chiquimula

Respetables señores:

En cumplimiento de lo establecido por los estatutos de la Universidad de San Carlos de Guatemala y el Centro Universitario de Oriente, presento a consideración de ustedes, el trabajo de graduación titulado **"ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD Y COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2".** El tema de desarrollo plantea describir cuales son las principales complicaciones tromboembólicas derivadas del estado de hipercoagulabilidad inducido por SARS-CoV-2 y los mecanismos fisiopatológicos de tales complicaciones.

Como requisito para conferírseme el título de Médica y Cirujana en grado académico de Licenciada.

Atentamente,

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Nurian Alejandra Hernández Loyo
Registro académico 201445492

Chiquimula, Chiquimula, 14 de julio de 2021

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Dirección
Centro Universitario de Oriente
Universidad de San Carlos de Guatemala

En atención a la designación efectuada por la Comisión de Trabajos de Graduación para asesorar a la Perito Contador con Orientación en Computación, Nurian Alejandra Hernández Loyo, carné 201445492 en el trabajo de graduación titulado **"ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD Y COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2"**, tengo el agrado de dirigirme a usted para informarle que he procedido a revisar y orientar a la mencionada sustentante, sobre el contenido de la presente monografía de compilación.

En este sentido, el tema de desarrollo plantea describir cuales son las principales complicaciones tromboembólicas derivadas del estado de hipercoagulabilidad inducido por SARS-CoV-2 y los mecanismos fisiopatológicos de tales complicaciones, por lo que en mi opinión reúne los requisitos exigidos por las normas pertinentes, razón por la cual recomiendo su aprobación para proceder a la fase subsiguiente.

Atentamente,

Dra. Claudia L. Mazariegos I.
Ms. en Infectología de Adultos
Col. 12,076

Dra. Claudia Lorena Mazariegos
Maestra en Medicina Interna y Especialista en Infectología de Adultos
Colegiado 12,076

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

Chiquimula, 05 de Agosto del 2021
Ref. MYC-11-2021

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente CUNORI

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que la estudiante **Nurian Alejandra Hernández Loyo** identificada con el número de carné 201445492 quien ha finalizado La Monografía de Compilación del Trabajo de Graduación denominado **"ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD Y COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2"**, el estudio fue asesorado por Dra. Claudia Lorena Mazariegos López, colegiado 12,076 quien avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana en el grado de Licenciado.

Sin otro particular, atentamente.

"Id y Enseñad a Todos"

Ph.D. Rory René Vides Alonzo
-Presidente del Organismo Coordinador de Trabajos de Graduación-
Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI

Finca El Zapotillo, zona 5, Chiquimula
PBX 78730300 – Extensión 1027 Carrera de Médico y Cirujano
www.cunori.edu.gt

Cc/ Archivo-mdo.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
CARRERA DE MÉDICO Y CIRUJANO

Chiquimula 17 de agosto del 2021
Ref. MYC-64-2021

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
Director
Centro Universitario de Oriente CUNORI

Reciba un cordial saludo de la Coordinación Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente deseándole éxitos y bendiciones en su diaria labor.

Por medio de la presente es para notificarle que la estudiante **NURIAN ALEJANDRA HERNÁNDEZ LOYO** identificada con el número de carné 201445492 ha finalizado el Informe Final del Trabajo de Graduación denominado **"ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD Y COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2"**, estudio asesorado por la Especialista en Medicina Interna y Maestra en Infectología de Adultos, Dra. Claudia Lorena Mazariegos, colegiado 12,076, quien dictamina y avala el estudio de manera favorable.

Considerando que el estudio cumple con los requisitos establecidos en el Normativo de Trabajo de Graduación de la Carrera de Médico y Cirujano del Centro Universitario de Oriente CUNORI, se autoriza su aprobación para ser discutido en el Examen General Público previo a otorgársele el Título de Médica y Cirujana en el grado de Licenciada.

Sin otro particular, atentamente.

"Id y Enseñad a Todos"

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA · CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE · COORDINACIÓN · CARRERA MÉDICO Y CIRUJANO

MSc. Ronaldo Armando Retana Albanés
-Coordinador-
Carrera de Médico y Cirujano-CUNORI-

Cc/ Archivo-mdo.

CUNORI
CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE
UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

D-TG-MyC-128/2021

EL INFRASCRITO DIRECTOR DEL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE DE LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA, POR ESTE MEDIO HACE CONSTAR QUE: Conoció el Trabajo de Graduación que efectuó la estudiante **NURIAN ALEJANDRA HERNÁNDEZ LOYO** titulado **"ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD Y COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2",** trabajo que cuenta con el aval de el Revisor y Coordinador de Trabajos de Graduación, de la carrera de Médico y Cirujano. Por tanto, la Dirección del CUNORI con base a las facultades que le otorga las Normas y Reglamentos de Legislación Universitaria **AUTORIZA** que el documento sea publicado como **Trabajo de Graduación** a Nivel de Licenciatura, previo a obtener el título de **MÉDICA Y CIRUJANA.**

Se extiende la presente en la ciudad de Chiquimula, el treinta de agosto del dos mil veintiuno.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

Universidad de San Carlos de Guatemala
Centro Universitario de Oriente
Chiquimula

Ing. Agr. Edwin Filiberto Coy Cordón
DIRECTOR
CUNORI - USAC

c.c. archivo
EFCC/ars

AGRADECIMIENTOS

A DIOS

A MIS PADRES

A MIS HERMANAS

A MIS SOBRINOS

A MIS FAMILIARES

A MIS AMIGOS

A MIS CATEDRÁTICOS

A MIS PADRINOS DE GRADUACIÓN

AL COORDINADOR DE LA CARRERA Y CATEDRÁTICO

M.Sc. Ronaldo Retana Albanés

A LOS REVISORES

Ph.D. Rory René Vides Alonzo

M.Sc. Christian Edwin Sosa Sancé

M.Sc. Carlos Iván Arriola Monasterio

M.Sc. Edvin Danilo Mazariegos Albanés

A MI ASESORA

M.Sc. Claudia Lorena Mazariegos López

A LA UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

AL CENTRO UNIVERSITARIO DE ORIENTE

AL HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA

AL HOSPITAL NACIONAL DE CHIQUIMULA

ACTO QUE DEDICO

A DIOS: Por darme la vida y bendecirme con sabiduría, inteligencia, fortaleza y perseverancia para siempre luchar por salir adelante. Doy eternas gracias a Dios, por guiar cada uno de mis pasos y no abandonarme nunca. A Dios sea toda la honra y toda la gloria siempre.

A MI MADRE: Nurian Aracely Loyo de Hernández, mi eterno amor y gratitud. Gracias por ser el pilar y ángel de mi vida, por cada una de tus noches de desvelo a mi lado mientras tenía que estudiar, por estar a mi lado en los momentos buenos y por cada palabra de aliento en los momentos malos. Gracias por orientarme cuando siento que me desvío de mis metas. Gracias por celebrar cada uno de mis éxitos y por apoyarme en mis derrotas. Gracias por pelear conmigo cada una de mis batallas. Gracias por tu amor incondicional y por todo tu sacrificio, el cual dedicaré toda mi vida a compensar. Hoy quiero reconocer tu esfuerzo y tu amor cumpliendo uno más de nuestros sueños, hoy este triunfo está dedicado a ti. Gracias por ser mi mejor ejemplo y mi mayor inspiración.

A MI PADRE: Francisco Javier Hernández. Gracias por tu amor incondicional y por cada uno de tus sacrificios. Gracias por tus desvelos a mi lado mientras tenía que estudiar o en cada uno de mis turnos. Expresar en palabras el inmenso amor y agradecimiento resulta imposible, sólo quiero que sepas que todo lo que hago y todo lo que logro es por y para ti. Nunca me cansaré de agradecerle a Dios, por haberme dado un padre como tú.

A MIS HERMANAS: María José Hernández y Gabriela Hernández, gracias por su apoyo incondicional y consejos en todo momento. Gracias por ser cómplices en mis aventuras, por celebrar conmigo cada uno de mis triunfos y llorar conmigo mis derrotas. Son una bendición en mi vida y agradezco a Dios habérmelas dado como hermanas. Mi amor y agradecimiento eterno para ustedes.

A MI SOBRINO: Diego André Salguero Hernández, gracias por dar alegría a mi vida haciéndome reír hasta en los peores momentos. Gracias por tu apoyo y quiero decirte que te amo mucho y me siento orgullosa de ti y mi anhelo es verte triunfar en la vida. Eres una gran persona y siempre tendrás mi apoyo y amor incondicional.

A MIS ÁNGELES: Josué Sebastián Salguero Hernández, "mi Sebas", mi sobrino hermoso, el tiempo que Dios te puso en mi vida fue muy corto pero el amor que te tengo es infinito. Gracias porque a pesar de no estar físicamente conmigo, eres uno de los motores que siempre me impulsa a salir adelante, vivirás para siempre en mi mente y corazón. A mi cuñado, Luis Alberto Salguero Aldana, que difícil fue aceptar tu reciente partida, gracias por el apoyo y los ánimos en los momentos difíciles de la carrera, por estar siempre dispuesto a ayudar y servir, prometo que tu familia siempre contará con mi amor y mi apoyo. Salvador Loyo, Guillermo Franco, Blanca Lidia Hernández, María Alejandra de Paz, Elvis Moisés Cordón, gracias por su cariño y apoyo incondicional. Que Dios les dé el descanso eterno disfrutando de su presencia porque vivir es Cristo y morir es una ganancia. Besos y abrazos hasta el cielo, siempre vivirán en mi corazón.

A MI ABUELA: Carmen de la Cruz, "Carmencita", gracias por su amor y su apoyo incondicional, por inculcarme disciplina y valores. Gracias por ser el pilar de la familia y por motivarme siempre a salir adelante y a cumplir cada una de mis metas. Quiero decirle que la amo y respeto mucho y estoy agradecida con Dios por tenerla en mi vida.

A MIS TÍAS: Alba Leticia Loyo, Mirna Loyo y Miriam Loyo. Gracias por su amor de madre. Gracias por su apoyo incondicional y consejos a lo largo de mi vida académica. Mi amor y respeto eterno para ustedes.

A MIS TÍOS: Hilver Velásquez y Moisés Cordón. Gracias por sus sabios consejos y el apoyo brindado en cada etapa de mi vida, tanto en lo académico como en lo personal. Gracias por su cariño y por siempre estar dispuestos a brindarme su

ayuda. No me queda más que decirles que los amo y que estoy agradecida de tenerlos en mi vida.

A MIS PRIMOS: Heydi Lorena Cordón, Luis Fernando Franco, Edwin Salvador Velásquez. Gracias por cada uno de los buenos momentos de mi vida, por su confianza en mí y por siempre motivarme a lograr mis sueños. Los quiero.

A PERSONAS ESPECIALES: Milvian Castro, Juan Velásquez, Ana de Velásquez, Reina García, Julio Escobar. Gracias por su fe en mí, por cada una de sus muestras de cariño y por su apoyo incondicional tanto en lo personal como en lo profesional.

A MIS PADRINOS DE GRADUACIÓN: Dra. Claudia Lorena Mazariegos, Dr. Mario Caballero. Gracias por compartir conmigo su conocimiento y por enseñarme a exigirme cada día más como médico. Gracias por enseñarme disciplina y que estudiar es una obligación para ofrecer lo mejor a nuestros pacientes. Al Lic. Moisés Cordón, gracias por su apoyo incondicional y sus consejos durante cada paso de mi carrera, gracias por siempre motivarme a seguir adelante y a tomar todo con calma y alegría a pesar de las adversidades. Mi respeto y admiración para ustedes.

A MIS MEJORES AMIGOS: María José Ramírez, Darleny Robles, Luisa Lara, Cecilia Díaz, Brenda Ramírez, Maleny Acosta y Felipe Sandoval, gracias por ser mis hermanos desde el primer día que nos presentamos a la universidad con el sueño de convertirnos en médicos. Gracias porque a lo largo del camino han estado para mi en los buenos y malos momentos, gracias por su amor incondicional y por siempre alegrarse de mis triunfos, así como también yo me alegro de los suyos. Deseo que la vida nos brinde la oportunidad de muchos años más de hermandad y anhelo verlos triunfar en sus vidas personales y profesionales. Los quiero mucho y saben que siempre cuentan con mi apoyo y cariño incondicional. A Stefanni Sosa y José Manfredo Muñoz, gracias por su calidad humana, apoyo, amistad y cariño incondicional, gracias por ser mis compañeros de aventuras y espero que esta historia de amistad aún tenga muchos más capítulos por escribir. Gracias por

motivarme cada día a lograr mis metas y por sus palabras de apoyo en los momentos de adversidad. Mi cariño, respeto y agradecimiento eterno a Dios por ponerlos en mi vida.

A MIS INTERNOS: María Fernanda Vivas, Jocelyn Gabriela Pérez, Hany Peña, Ángela Duarte y Kerim Orellana. Gracias por compartir conocimientos conmigo, por iniciarme en la práctica hospitalaria y sobre todo por haberme brindado su amistad incondicional. Mi respeto y admiración para ustedes como seres humanos y como profesionales.

EXTERNOS QUE SE VOLVIERON AMIGOS: Stefany Juárez, Kelin Monterroso, Claudia Argueta, Itzel Pinituj, Marielos Vásquez, Julia Paz, Francisco Ortíz, Ruth Gómez, Aylín Solis, José Gudiel, Belén Pérez, Ilsia Sandoval, Gabriela Alas y Vinicio Hernández. Gracias por su buena actitud y voluntad por aprender cosas nuevas día con día. Gracias porque más allá del ámbito académico logramos crear una bonita amistad, porque académicamente me hicieron esforzarme más para poder compartir conocimientos con ustedes. En mí siempre tienen una amiga que ansía verlos llegar muy lejos. Sigan adelante, ya falta poco.

A DOCTORES Y CATEDRÁTICOS: Dra. Claudia Mazariegos, Dra. Nuria Chávez, Dra. Judith Paiz, Dra. Mary Gudiel, Dra. Grace Icaza, Dra. Sindy Franco, Dra. Victoria Ellington, Dra. Hannabell Muñoz, Dra. Mayra Franco, Dra. Johanna Romero, Dra. Nora Herrera, Dra. Luisa Poitevin, Dra. Luisa Archila, Dra. Flor Lemus, Dra. Nancy Ramírez, Dra. Nilda Osorio, Dra. María José Quijada, Dra. Jacklyn García, Dra. María Rosa Berganza, Dra. Karina Linares, Dra, Rocío Barrera, Dra, Karem Duarte, Dra. Patricia Sánchez, Licda. Nineth Canjura, Dr. Mario Caballero, Dr. Jonathan Sanabria, Dr. Luis Navas, Dr. Cristian Marín, Dr. Fernando Mérida, Dr. Ángel Chitay, Dr. Erick Rodríguez, Dr. Luis Garnica, Dr. Edwin González, Dr. Mario Vásquez, Dr. Saúl Soto, Dr. Roberto Pineda, Dr. Selvin Fuentes, Dr. Pedro Mateo, Dr. Edwin Mazariegos, Dr. Julio Baeza, Dr. Marco Somoza, Dr. Silver Ramos, Dr. Servio Argueta y Lic. Álvaro Patzán. Gracias a todos por su paciencia, por su amor

por la academia, por sus enseñanzas y compartir conmigo sus experiencias profesionales. Mi gratitud, respeto y admiración para ustedes.

A MIS ASESORA: Dra. Claudia Lorena Mazariegos, gracias por su valiosa contribución en mi formación profesional y por enseñarme a buscar siempre la excelencia. Gracias sobre todo por su apoyo y asesoría en el desarrollo de este trabajo de graduación. Mi respeto y admiración a su persona.

AL HOSPITAL REGIONAL DE ZACAPA Y HOSPITAL NACIONAL DE CHIQUIMULA: Gracias por abrirme sus puertas y brindarme sus recursos para lograr mi formación académica. Gracias al personal que labora en dichas instituciones por su amor al paciente y su apoyo en cada uno de los días de mi externado e internado.

Nuvian Alejandra Hernández Loyo

ESTADO DE HIPERCOAGULABILIDAD Y COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS EN EL PACIENTE CON INFECCIÓN POR SARS-CoV-2

Nurian A. Hernández Loyo[1], M.Sc. Claudia L. Mazariegos[2], M.Sc. Ronaldo A. Retana[3], Ph.D. Rory R. Vides[4], M.Sc. Carlos I. Arriola[4], M.Sc. Christian E. Sosa[4], M.Sc. Edvin Mazariegos[4].
Universidad San Carlos de Guatemala, Centro Universitario de Oriente, CUNORI, Finca El Zapotillo, Zona 5, Chiquimula, teléfono 7873-0300 extensión 1027.

RESUMEN

La actual pandemia de COVID-19, producida por el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2), ha generado en todo el mundo, en el siglo 21, una severa crisis económica, social y sanitaria nunca antes vista. Se inició en China a fines de diciembre de 2019, en la provincia de Hubei (ciudad de Wuhan) donde se reportó un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida; para responder a esta emergencia sanitaria, que para entonces se consideraba controlada, el 7 de enero de 2020 el Ministerio de sanidad de China identifica oficialmente el nuevo coronavirus, el cual presenta tal grado de infecciosidad que aún frente a las medidas extremas de aislamiento tomadas en Wuhan y frente a todo pronóstico, la Organización Mundial de la Salud declara al COVID-19 desde marzo de 2020 como una nueva pandemia mundial. La pandemia de la enfermedad COVID-19, ha preocupado al personal de salud por la alta incidencia de coagulopatía que se presenta en los pacientes y que ha representado hasta un aumento del 7% en la tasa de mortalidad a nivel mundial. La coagulopatía es principalmente trombótica, inicialmente en pulmón y posteriormente sistémica, macro y microvascular, asociada a daño endotelial, inflamación, trampas extracelulares de neutrófilos, activación de macrófagos y tormenta de citocinas que perpetúan un círculo vicioso de trombosis e inflamación. Se ha evidenciado un incremento de eventos trombóticos entre pacientes COVID-19, incluyendo principalmente eventos cerebrovasculares, embolismo pulmonar, así como también microtrombosis cutánea y alveolar. Varios estudios reportan un amplio rango de complicaciones tromboembólicas incluyendo trombosis venosa (embolia pulmonar

y trombosis venosa profunda) y trombosis arterial. La microtrombosis en los pulmones ha sido identificada en 80% de las autopsias de pacientes fallecidos por COVID-19; también se ha identificado que la embolia pulmonar se puede presentar hasta en 80% de los pacientes y la trombosis venosa profunda en 31% de los infectados por SARS-CoV-2 ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

La Sociedad Internacional de Hematología y Trombosis confirma que la enfermedad COVID-19 se asocia con un aumento de la inflamación lo que a su vez aumenta el riesgo de trombosis venosa y arterial. Distintos metaanálisis realizados en busca de explicar a profundidad la enfermedad COVID-19, concuerdan que entre las principales complicaciones tromboembólicas asociadas a pacientes con infección por SARS-CoV-2, las que se han identificado con mayor frecuencia son: isquemia aguda de las extremidades, trombosis aórtica abdominal y torácica, isquemia mesentérica, síndrome coronario agudo, tromboembolismo venoso, evento cerebrovascular agudo y coagulopatía intravascular diseminada que puede conducir a la falla multiorgánica. El conocimiento de estas complicaciones en COVID-19 puede mejorar el reconocimiento y el manejo de estos trastornos trombóticos por parte de los médicos de servicios de emergencia y el abordaje temprano de los pacientes.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV-2, trombosis, coagulación, hipercoagulabilidad, embolia, tormenta de citocinas, respuesta inflamatoria, isquemia, estado hipercoagulable, coagulopatía, pandemia, microtrombosis, falla multiorgánica.

[1] Investigadora

[2] Asesora de monografía

[3] Coordinador de la Carrera de Médico y Cirujano, CUNORI

[4] Revisores de monografía

HYPERCOAGULABILITY STATUS AND THROMBOEMBOLIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH SARS-CoV-2 INFECTION

Nurian A. Hernández Loyo[1], M.Sc. Claudia L. Mazariegos[2], M.Sc. Ronaldo A. Retana[3], Ph.D. Rory R. Vides[4], M.Sc. Carlos I. Arriola[4], M.Sc. Christian E. Sosa[4], M.Sc. Edvin Mazariegos[4].
University of San Carlos of Guatemala, Eastern University Center, CUNORI. Zapotillo farm, Zone 5, Chiquimula, tel. 78730300 ext. 1027.

ABSTRACT

The current COVID-19 pandemic, caused by the new severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has generated throughout the world, in the 21st century, a serious economic, social and health crisis never seen before. It began in China at the end of December 2019, in Hubei province (Wuhan city) where a group of 27 cases of pneumonia of unknown etiology was reported; to respond to this health emergency, that was considered controlled by then, on January 7th, 2020, the Chinese Ministry of Health officially identifies the new coronavirus, so contagious that even with the extreme isolation measures taken in Wuhan and against all odds, the World Health Organization declares COVID-19 since March 2020 as a new global pandemic. The pandemic of the COVID-19 disease, has concerned health workers due to the high incidence of coagulopathy that occurs in patients and that has represented an increase in 7% in the worldwide mortality rate. Coagulopathy is mainly thrombotic, initially in the lung and later systemic, macro and microvascular, associated with endothelial damage, inflammation, extracelular neutrophil traps, macrophage activation and cytokine storm that perpetuate a vicious cycle of thrombosis and inflammation. There has been and increase in thrombotic events among COVID-19 patients, including mainly cerebrovascular events, pulmonary embolism, as well as cutaneous and alveolar microthrombosis. Several studies report a wide range of thromboembolic complications including venous thrombosis (pulmonary embolism and deep vein thrombosis) and arterial thrombosis. Microthrombosis in the lungs has been identified in 80% of autopsies of patients who died from COVID-19; it has also been identified that pulmonary embolism can occur

in up to 80% of patients and deep vein thrombosis in 31% of those infected with SARS-CoV-2 admitted to an Intensive Care Unit (ICU).

The International Society for Hematology and Thrombosis confirms that COVID-19 disease is associated with increased inflammation, which in turn increases the risk of venous and arterial thrombosis. Different meta-analyzes carried out in order to explain in depth the COVID-19 disease, agree that among the main thromboembolic complications associated with patients with SARS-CoV-2 infection, those that have been most frequently identified are: acute ischemia of the limbs, abdominal and thoracic aortic thrombosis, mesenteric ischemia, acute coronary syndrome, venous thromboembolism, acute cerebrovascular event, and disseminated intravascular coagulopathy that can lead to multiorgan failure. Knowledge of these complications in COVID-19 can improve the recognition and management of these thrombotic disorders by emergency service physicians and the early management of patients.

Key Words: COVID-29, SARS-CoV-2, thrombosis, coagulation, hypercoagulability, embolism, cytokine storm, inflammatory response, ischemia, hypercoagulability status, multi-organic failure.

[1] Researcher

[2] Monograph adviser

[3] Coordinator of the Medical and Surgeon Career, CUNORI

[4] Monograph reviewers

ÍNDICE

Contenido **Página**

INTRODUCCIÓN i

I. JUSTIFICACIÓN 1

II. OBJETIVOS 3

a. Objetivo general 3

b. Objetivos específicos 3

III. PLAN DE CONTENIDO 4

Capítulo I: Virus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2) 4

1.1 Agente etiológico 4

1.2 Estructura viral 5

1.3 Respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2 6

1.4 Tormenta de citocinas 10

1.5 Definición de caso COVID-19 11

Capítulo II: Estado de hipercoagulabilidad 14

2.1 Definición 14

2.2 Epidemiología 14

2.3 Fisiopatología 15

2.4 Diferencias entre la coagulopatía asociada a COVID-19 y la coagulopatía asociada a sepsis 18

2.5 Manifestaciones clínicas de trombosis 21

Capítulo III: Métodos diagnósticos 23

3.1 Diagnóstico del estado de hipercoagulabilidad 23

3.2 Biomarcadores 24

Capítulo IV: Complicaciones tromboembólicas en el paciente con infección por SARS-CoV-2 30

4.1 Trombosis Venosa Profunda (TVP) 30

4.1.1 Definición 30

4.1.2 Trombosis venosa profunda y SARS-CoV-2 32

4.2 Tromboembolia pulmonar (TEP) 37
4.2.1 Definición 37
4.2.2 Tromboembolia pulmonar y SARS-CoV-2 38
4.3 Síndrome Coronario Agudo (SCA) 42
4.3.1 Definición 42
4.3.2 Síndrome coronario agudo y SARS-CoV-2 43
4.4 Isquemia mesentérica aguda (IMA) 46
4.4.1 Definición 46
4.4.2 Isquemia mesentérica aguda y SARS-CoV-2 47
4.5 Evento cerebrovascular isquémico agudo (ECV) 50
4.5.1 Definición 50
4.5.2 Evento cerebrovascular isquémico agudo y SARS-CoV-2 51
4.6 Trombosis aórtica abdominal aguda 55
4.6.1 Definición 55
4.6.2 Trombosis aórtica abdominal aguda y SARS-CoV-2 56
4.7 Coagulación intravascular diseminada 57
4.7.1 Definición 57
4.7.2 Coagulación intravascular diseminada y SARS-CoV-2 58
IV. CONCLUSIONES 61
V. RECOMENDACIONES 62
VI. REFERENCIAS 63
VII. ANEXOS 76
Anexo 1. Cronograma de actividades 76
Anexo 2. Recursos 77

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla		Página
1	Diferencias entre la coagulopatía asociada a COVID-19 y la coagulopatía intravascular diseminada y la inducida por sepsis	21
2	Criterios de Wells para el diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda	31
3	Escala de Padua para riesgo de Trombosis Venosa Profunda	33
4	Escala CURB-65 para Neumonía Adquirida en la Comunidad	34
5	Puntaje diagnóstico para Coagulopatía Intravascular Diseminada de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia	59

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
1	Mecanismo de la coagulopatía por SARS-CoV-2	18

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

- **AI:** Angina inestable
- **AMS:** Arteria mesentérica superior
- **CAC:** Coagulopatía asociada a COVID-19
- **CAC:** Coagulopatía asociada a COVID-19
- **CID:** Coagulopatía intravascular diseminada
- **CIP:** Coagulopatía intravascular pulmonar
- **CIS:** Coagulopatía inducida por sepsis
- **CIS:** Coagulopatía inducida por sepsis
- **CMH I:** Complejo mayor de histocompatibilidad I
- **CMH II:** Complejo mayor de histocompatibilidad II
- **ECA 2:** Enzima convertidora de angiotensina 2
- **ECV:** Evento cerebrovascular
- **EP:** Embolia pulmonar
- **ETV:** Enfermedad trombótica venosa
- **HIF:** Factores inducibles por hipoxia
- **IAM:** Infarto agudo de miocardio
- **IFN-γ:** Interferón gamma
- **IL:** Interleucina
- **IMA:** Isquemia mesentérica aguda
- **LMWH:** Heparina de bajo peso molecular
- **MAC:** Complemento de ataque de membrana
- **MERS:** Síndrome respiratorio de Oriente Medio
- **NET:** Trampas extracelulares de neutrófilos
- **NET:** Trampas extracelulares de neutrófilos
- **NK:** Asesinas naturales
- **OMS:** Organización Mundial de la Salud
- **PCR-RT:** Reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa
- **PDF:** Producto de degradación de fibrina

- **PDF:** Productos de degradación de fibrina
- **RITAC:** Respuesta inmune trombótica asociada a COVID-19
- **SAM:** Síndrome de activación macrofágica
- **SARS:** Síndrome respiratorio agudo severo
- **SARS-CoV-2:** Coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo
- **SCA:** Síndrome coronario agudo
- **SCACEST:** Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST
- **SCASEST:** Síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST
- **SIAC:** Sociedad Interamericana de Cardiología
- **SIAC:** Sociedad Interamericana de Cardiología
- **SITH:** Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia
- **TEP:** Tromboembolia pulmonar
- **TEV:** Tromboembolismo venoso
- **TLR:** Receptores tipo Toll
- **TNF-α:** Factor de necrosis tumoral alfa
- **TP:** Tiempo de protrombina
- **TTPa:** Tiempo parcial de tromboplastina activada
- **TVP:** Trombosis venosa profunda
- **UCI:** Unidad de cuidado intensivo

INTRODUCCIÓN

La pandemia de Coronavirus (COVID-19) originada por el virus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 2 (SARS-CoV-2), ha sido una de las más devastadoras de este siglo, desafiando a los sistemas de salud para acelerar los estudios necesarios para entender la fisiopatología de la infección viral por SARS-CoV-2 y las pautas de tratamiento, basándose en experiencias previas con las epidemias del Síndrome Respiratorio Agudo Severo 1 (SARS-CoV-1) y la del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio (MERS). Desde los primeros casos reportados en Wuhan, China, la expansión local y finalmente mundial llegó rápidamente a niveles alarmantes. Sólo para el 11 de enero de 2020 ya se conocía la primera víctima mortal. Debido a su alta infecciosidad, el 30 de enero, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró al COVID-19 como emergencia de salud pública de alcance internacional y ya para el 11 de marzo de 2020 con 37,364 casos reportados fuera de China, se catalogó oficialmente como pandemia (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

Al ser una enfermedad que se ha visto en la necesidad de ser estudiada en tiempo real, el estudio exhaustivo del SARS-CoV-2 permitió en un inicio, identificar que este virus, a través de sus proteínas de superficie, infectaba a las células del huésped por medio de la unión a los receptores para enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2), receptores presentes en los neumocitos tipo II del pulmón, manifestándose clínicamente como neumonías atípicas. Sin embargo, los receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 no son exclusivos del pulmón, también se les puede encontrar, aunque en menor número, en el riñón, intestino, corazón, útero, cerebro, glándulas suprarrenales y principalmente en el endotelio vascular, lo que explica la inflamación sistémica con una gran liberación de citocinas que provocan un deterioro rápido, insuficiencia respiratoria, circulatoria y principalmente alteraciones de la coagulación con una letalidad cercana al 7% (Vargas-Lara *et al.* 2020).

La presencia de coagulopatía en pacientes con infección por COVID-19 se asocia a un mayor riesgo de muerte. Además, la relevancia de dichas anomalías se ha convertido en un factor determinante en el desenlace de los pacientes más críticos, a medida que una proporción sustancial de pacientes con manifestaciones clínicas graves desarrollan complicaciones tromboembólicas venosas y arteriales que muchas veces no son diagnosticadas sino hasta en hallazgos post mortem. Aunque en la patogenia primaria se pensó que el SARS-CoV-2 se limitaba a una lesión pulmonar inducida a través de la lesión de los neumocitos tipo II, con una consecuente neumonía viral que progresaba a síndrome respiratorio agudo severo que conducía a la coagulopatía intravascular diseminada (CID), la evidencia patológica que revelan diversos estudios retrospectivos de autopsias de pacientes COVID-19, muestran que el mecanismo patogénico principal es la coagulopatía intravascular pulmonar (CIP), que es un tipo de trombosis inmune que es distinta de la CID clásica. Las alteraciones de la hemostasia que se observan en COVID-19 son principalmente trombóticas y pueden presentarse en todos los lechos vasculares (arterias, venas y microcirculación), incluso en pacientes en unidades de cuidados intensivos con tratamiento anticoagulante. Respecto a las principales complicaciones o manifestaciones tromboembólicas que se han presentado en pacientes COVID-19, el embolismo pulmonar ha sido la manifestación trombótica más común, con una incidencia hasta del 80% entre los pacientes críticos, seguido de la trombosis venosa profunda con 31%, evento cerebrovascular isquémico con una incidencia hasta del 3.7% y en menor frecuencia se ha documentado la presencia de infarto agudo de miocardio con 1.1% de incidencia entre los pacientes críticos; porcentajes que varían según las características y factores de riesgo de la población estudiada (Gonzáles-Villalva *et al.* 2020).

La coagulopatía en COVID-19 se caracteriza por el daño endotelial local y sistémico, lo cual predispone a activación plaquetaria, trombosis e insuficiencia de la fibrinólisis. El daño celular induce inflamación con formación de trampas extracelulares de neutrófilos, la hiperactivación de monocitos y macrófagos que generan una tormenta de citocinas que perpetúa el daño endotelial y promueve un estado de hipercoagulación, así se hace un círculo vicioso entre inflamación y trombosis (Gonzáles-Villalva *et al.* 2020).

Por lo tanto, resulta importante comprender que la infección por SARS-CoV-2 no se limita a un cuadro de neumonía por el ataque del virus a los neumocitos tipo II, sino que el eje de la respuesta inflamatoria sistémica yace en la lesión del endotelio vascular con la subsecuente activación de las vías intrínseca y extrínseca de la coagulación, afectando así cada uno de los aspectos de la tríada de Virchow como son la lesión endotelial, estasis sanguínea y estado hipercoagulable con el desarrollo subsecuente de complicaciones tromboembólicas que han favorecido la mortalidad de los pacientes con COVID-19 versus aquellos que no desarrollan complicaciones tromboembólicas (Gonzáles-Villalva *et al.* 2020).

I. JUSTIFICACIÓN

La actual pandemia de COVID-19, producida por el nuevo coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2), ha generado en todo el mundo, en el siglo 21, una severa crisis económica, social y sanitaria nunca antes vista. Se inició en China a fines de diciembre de 2019, en la provincia de Hubei (ciudad de Wuhan) donde se reportó un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, con siete pacientes graves; para responder a esta emergencia sanitaria que para entonces se consideraba controlada, el 7 de enero de 2020 el Ministerio de sanidad de China identifica oficialmente el nuevo coronavirus, que aún frente a las medidas extremas de aislamiento tomadas en Wuhan y frente a todo pronóstico, la Organización Mundial de la Salud declara al COVID-19 desde marzo de 2020 como una nueva pandemia mundial.

La gran mayoría (80%) de los casos de COVID-19 son asintomáticos o tienen cuadros leves con malestar general y tos ligera, en tanto que el 15% hace un cuadro moderado con fiebre, tos seca persistente, fatiga sin neumonía y el 5% hacen cuadros severos, caracterizados por fiebre constante, tos, disnea severa, daño cardiovascular y falla multiorgánica lo que eleva la mortalidad hasta 3-4% en los pacientes. De vital importancia es entender que el COVID-19 va más allá de la afectación pulmonar, por el contrario, el fallo multisistémico que se desencadena en las formas más graves de la enfermedad se debe a que el SARS-CoV-2 ocasiona una respuesta inmunitaria exagerada que provoca la liberación de citocinas, factor tisular y activación plaquetaria que favorecen el establecimiento de un estado de hipercoagulabilidad que es el responsable del desarrollo de trombosis micro y macrovascular que limita la perfusión orgánica y desencadena el fallo sistémico.

Por lo anteriormente mencionado y en respuesta a la crisis sanitaria mundial derivada de la pandemia de COVID-19, es importante reconocer la existencia del estado hipercoagulable y entender los mecanismos fisiopatológicos que llevan a su establecimiento a fin de lograr su detección temprana y monitoreo continuo para diseñar

las mejores estrategias terapéuticas y lograr la disminución de la tasa de mortalidad debido a eventos relacionados a la coagulopatía asociada a COVID-19.

Es importante entender que el estado de hipercoagulabilidad inducido por SARS-CoV-2 se considera responsable de un aumento en el porcentaje de mortalidad de hasta el 3-7% debido a la presencia de complicaciones tromboembólicas tales como tromboembolia pulmonar, síndrome coronario agudo, trombosis venosa profunda, isquemia mesentérica, evento cerebrovascular isquémico agudo, trombosis aórtica abdominal aguda o el desarrollo de coagulopatía intravascular diseminada que concluye con la falla multiorgánica. Actualmente es importante reconocer que la infección por SARS-CoV-2 no se limita a un cuadro de distrés respiratorio; las manifestaciones clínicas de los pacientes pueden ser variadas y en su mayoría derivadas del daño endotelial y estasis sanguínea que provoca la invasión del virus al ser humano y que resulta en el estado de hipercoagulabilidad que favorece el desarrollo de eventos trombóticos, comprender esto facilitará la detección temprana de pacientes que se presentan con síntomas no relacionados a un cuadro respiratorio.

Hoy en día, conocer completamente la forma en la que el SARS-CoV-2 infecta al ser humano, la forma en la que el sistema inmune a través de su respuesta innata y adaptativa se defiende ante el virus y desencadena una respuesta inflamatoria de grandes dimensiones que deriva en daño endotelial y por lo tanto en la hiperactivación de la cascada de la coagulación, es el principal eje para prever las principales complicaciones que pueden presentar los pacientes con COVID-19 y con ello hacer uso de las mejores técnicas diagnósticas para el establecimiento de adecuados planes de abordaje y tratamiento de los pacientes.

II. OBJETIVOS

a. Objetivo general

Describir el estado de hipercoagulabilidad y complicaciones tromboembólicas que se presentan en el paciente con infección por SARS-CoV-2.

b. Objetivos específicos

1. Describir la patogenia de la infección por SARS-CoV-2.

2. Describir el estado de hipercoagulabilidad que se produce en el paciente con infección por SARS-CoV-2.

3. Identificar los métodos diagnósticos utilizados en la detección del estado de hipercoagulabilidad en la infección por SARS-CoV-2.

4. Identificar las principales complicaciones tromboembólicas que se presentan en el paciente con infección por SARS-CoV-2

III. PLAN DE CONTENIDO

Capítulo I: Virus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-CoV-2)

1.1 Agente etiológico

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad COVID-19, se ubica taxonómicamente en la familia *Coronaviridae.* Esta familia se subdivide en cuatro géneros: *Alphacoronavirus, Betacoronavirus, Gammacoronavirus y Deltacoronavirus.* Muchos coronavirus de los cuatro géneros mencionados son causantes de enfermedades en animales domésticos y por lo tanto son principalmente de interés veterinario. Los coronavirus de importancia médica conocidos hasta hoy son siete y pertenecen a uno de los dos primeros géneros mencionados. Desde el punto de vista ecoepidemiológico se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

Los coronavirus humanos circulan libremente en la población de todos los continentes, suelen causar enfermedad respiratoria leve. Se estima que producen entre el 10% y el 30% de los casos de resfriado común. Por el contrario, los coronavirus zoonóticos circulan transitoriamente, pero pueden generar grandes epidemias de enfermedad respiratoria grave (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

El origen de los coronavirus de importancia médica, incluidos los coronavirus humanos, parece ser zoonótico. En particular, los betacoronavirus zoonóticos están filogenéticamente relacionados con coronavirus de murciélagos, los cuales podrían haber sido la fuente para el hombre, ya sea directamente o a través de un hospedero intermediario; dicho intermediario para el SARS-CoV fue la civeta, un animal silvestre del grupo de los vivérridos, y para el MERS-CoV fue el dromedario (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

Aún no es claro cuál pudo haber sido el intermediario para el SARS-CoV-2, o si pasó directamente del murciélago al humano (Díaz-Castrillón y Toro-Montoya 2020).

1.2 Estructura viral

El SARS-CoV-2 es un virus envuelto, con un diámetro de aproximadamente 60-140 nanómetros (nm), cuya forma puede ser esférica, elíptica o pleomórfica. El genoma viral tiene aproximadamente de 27-32 kilobases (kb) y codifica proteínas estructurales y no estructurales; por su importancia, las primeras se describen a continuación (Alvarado *et al.* 2020):

- **Espícula (proteína S):** Se proyecta a través de la envoltura viral y forma las espículas de la corona; se encuentra glucosilada y es la encargada de mediar la unión del receptor, así como su fusión con la célula del huésped.
- **Proteína de membrana (M):** Posee dos extremos, un dominio N-terminal corto que se proyecta en la superficie externa de la envoltura y un extremo C-terminal largo interno; juega un papel importante en el ensamblaje del virus.
- **Proteína de la nucleocápside (N):** Se asocia con el genoma de ARN para formar la nucleocápside; se piensa que puede estar involucrada en la regulación de la síntesis de ARN e interactúa con la proteína M al momento de la replicación viral.
- **Proteína de envoltura (E):** Es una proteína que funciona como porina, formando canales iónicos, se desconoce su función específica; sin embargo, en el virus SARS-CoV-2 esta proteína participa en el ensamblaje del virus.

Aún se encuentran en estudio sus propiedades fisicoquímicas; se ha propuesto que el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2, es sensible a la radiación ultravioleta y a la exposición a altas temperaturas (Alvarado *et al.* 2020).

Algunos estudios describen que el virus puede inactivarse a una temperatura de 56 ˚C durante media hora, y con el uso de solventes lipídicos como etanol al 75%, desinfectantes con cloro, ácido peroxiacético y cloroformo; no obstante, no es sensible al uso de clorhexidina (Alvarado *et al.* 2020).

El espectro de enfermedades generadas por la infección de coronavirus es principalmente respiratorias agudas y crónicas, entéricas, hematológicas y del sistema nervioso central (Alvarado *et al.* 2020).

1.3 Respuesta inmunológica ante la infección por SARS-CoV-2

El SARS-CoV-2 se transmite a través de la vía inhalada y como otros coronavirus, ingresa a las células gracias a sus espículas (S), que corresponden a glucoproteínas transmembranales. Cada monómero S se conforma por 2 dominios: S1 (dominio superficial) y S2. La entrada del virus depende, en principio de la interacción de S1 con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) como receptor de entrada a las células. La ECA 2 se localiza principalmente en los neumocitos, en el endotelio y en los macrófagos, aunque su expresión no está limitada al pulmón; se ha detectado también en otras células del sistema respiratorio, enterocitos, células musculares lisas, entre otras. Al interactuar la proteína S1 con la ECA 2, se lleva a cabo el procesamiento de las proteínas S por medio de la serina proteasa tipo 2 (TMPRSS2), favoreciendo la fusión de la envoltura viral con la membrana celular, por lo que se forman endosomas por los que ingresa el virus. Ya en el interior de las células, la actividad de otras proteasas como la catepsina lisosomal favorecen la liberación del genoma viral y el daño celular inicial. Hasta el 80% de las personas con la infección por SARS-CoV-2 son asintomáticas o presentan una enfermedad leve. La progresión hacia una neumonía viral ocurre aproximadamente en el 20% de los pacientes con síntomas respiratorios (Espinosa-Rosales 2020):

- **Respuesta inmune innata:** El virus SARS-CoV-2 se une y penetra al epitelio respiratorio a través de la unión con el receptor de la ECA 2, que se expresa de forma más abundante en los adultos y, sobre todo, en varones; esto explica por qué este grupo de personas es el más afectado.

  Al unirse a su receptor, el virus penetra la célula y es censado por los receptores PAMPS (patrones moleculares asociados a patógenos). En este caso, principalmente por los receptores tipo toll (TLR) TLR3, TLR7 y TLR8, que se activan después del contacto con el ARN viral. La vía de señalización de los TLR induce en la célula infectada la producción de citocinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNFα) y la interleucina 6 (IL-6) y también, la producción de interferones de tipo inflamatorio o tipo I (α y ß).

  Las citocinas proinflamatorias inducen una señal de alarma para atraer a células vecinas y activan el endotelio para atraer a células del sistema inmune adaptativo, que ayudan en la lucha contra el organismo invasor. Los interferones tipo I, inhiben la síntesis de proteína viral, inducen la degradación del ARN del virus, inhiben la expresión de genes y el ensamble de viriones. También inducen una disminución general del metabolismo celular que se traduce en un estado antiviral de las células vecinas. El sistema de complemento puede activarse por la vía alterna, cuando el daño tisular es mayor y por activación mediada por complejos inmunitarios de inmunoglobulina G (IgG) con el virus. La activación del complemento ayuda a opsonizar a las células infectadas por virus y permite una mejor citotoxicidad. La activación masiva del complemento se ha propuesto como una de las explicaciones más probables de la activación de trombina y los fenómenos trombóticos que se observan en pacientes con formas graves de COVID-19.

La infección de la célula epitelial y la producción de interferón, citocinas proinflamatorias y quimiocinas, inducen cambios en la microcirculación local, activan el endotelio y facilitan la salida de células del sistema inmune como son células asesinas naturales (NK), monocitos, linfocitos y neutrófilos, activando a los macrófagos y células dendríticas residentes, que tendrán un perfil inflamatorio y contribuirán a la producción de más citocinas inflamatorias que pueden disparar una respuesta de hiperinflamación, responsable de las formas graves de la enfermedad. El sistema inmune innato y la forma en que se activa inicialmente, es la que determina el tipo de respuesta contra el SARS-CoV-2. Si la activación es moderada, inducirá una respuesta temprana y eficiente de interferón tipo I, se atraerá al sistema inmune adaptativo y habrá inflamación moderada que contribuirá a la erradicación de las células infectadas por el virus y reparación posterior del daño.

Cuando la respuesta del interferón es tardía o insuficiente y el daño tisular causado por el virus es muy grande, o la respuesta inflamatoria es desproporcionada, se genera una señal de daño muy grande que generará un estado hiperinflamatorio local, que generará una activación desproporcionada del sistema inmune adaptativo y el cuadro descrito de síndrome de activación macrofágica, similar a lo que se observa en una linfohistiocitosis hemofagocítica.

- **Respuesta inmune adaptativa:** Luego que el sistema inmune innato, en especial los macrófagos en el tejido afectado, fagocita las células muertas por la infección viral y se activan, expresando en su superficie marcadores de activación (moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad tipo II CMH-II), viajan por capilares linfáticos a los ganglios cercanos buscando linfocitos T cooperadores cuyo receptor reconozca péptidos del virus que están colocados en la superficie del CMH-II.

Cuando estas dos células se encuentran, se lleva a cabo la sinapsis inmunológica, donde el macrófago u otra célula presentadora de antígenos profesional (linfocito B o célula dendrítica) activada, le enseña a los linfocitos T cooperadores, un péptido viral. Cuando los linfocitos T cooperadores reciben las señales adecuadas se activan y empiezan a proliferar y a producir diferentes patrones de citocinas. Si en el microambiente donde se lleva a cabo esta presentación de antígeno existen muchas citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNFα e IL-12), el linfocito T cooperador se diferencia como T cooperador tipo 1 y produce grandes cantidades de IL-2 e interferón gamma (IFN-ɤ) que estimulan a las células asesinas naturales y linfocitos CD8+ o linfocitos T citotóxicos para llevar a cabo la citotoxicidad y muerte por apoptosis de las células infectadas por el virus.

Los linfocitos T citotóxicos viajan al sitio donde está la infección y detectan células infectadas por el virus que expresan en su superficie, complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (CMH-I) con péptidos del virus.

Por lo general, al activarse la respuesta inmune en el ganglio, también existen en el microambiente citocinas (IL-4, IL-6, IL-10 y IL-13) que favorecen la diferenciación de algunos linfocitos T cooperadores hacia un perfil de linfocitos T cooperadores tipo 2. Los linfocitos T cooperadores tipo 2 producen más IL-4 y IL-10 que, en conjunto con el IFN-ɤ de los linfocitos T cooperadores tipo 1, favorecen que los linfocitos B que reconozcan antígenos virales, produzcan anticuerpos tipo IgG. Más adelante, en la mucosa respiratoria se producirá, predominantemente IgA, ya que allí predomina durante la activación de los linfocitos B, la IL-10 y el factor transformante de crecimiento beta (TGF-ß).

Para resumir, la adecuada respuesta adaptativa incluye una buena respuesta T cooperadora tipo 1 y la inducción de citotoxicidad mediada por linfocitos T citotóxicos y células asesinas naturales, así como una adecuada producción de anticuerpos tipo inmunoglobulina M (IgM) inicialmente, que activan el complemento por la vía clásica, opsonizan células infectadas y producen complejos inmunitarios IgM-SARS-CoV-2 y más adelante IgG de memoria, que evitará la viremia y generará protección de largo plazo. También es importante la producción de IgA en mucosas que evite la adherencia del SARS-CoV-2 a su receptor (ECA 2), en caso de volver a tener contacto con el virus en el futuro.

1.4 Tormenta de citocinas

La tormenta de citocinas es causada por una extensa activación del sistema inmune que genera como resultado una excesiva producción de citocinas y quimiocinas. Puede conllevar a insuficiencia multiorgánica y aumentar la mortalidad de los pacientes. La primera respuesta antiviral del cuerpo se da por la respuesta inmune innata, sin embargo, cuando estas respuestas se dan sin regulación y son aberrantes, al contrario de generar un bien, producen daño al organismo (Triana-Bedoya y León-Cardona 2020).

Las citocinas juegan un papel importante en la respuesta inmune que se presenta hacia los virus, sin embargo, cuando estas se encuentran en altas cantidades se ha podido demostrar que generan un daño considerable, esto quiere decir que la gravedad de la enfermedad no solo se debe a la infección viral sino también a la respuesta que genere el huésped. En individuos con infección por SARS-CoV-2 se encuentra un aumento de IL-6, IL-8 y TNF-α durante la enfermedad y se encuentran más elevados en los pacientes que mueren a causa de esta; y en el proceso de recuperación disminuyen (Triana-Bedoya y León-Cardona 2020).

Estos pacientes también presentan un recuento mayor de monocitos (CD14+ y CD16+) que aquellos pacientes no graves, estas células son las encargadas de secretar quimiocinas inflamatorias las cuales contribuyen a la tormenta de citocinas (Triana-Bedoya y León-Cardona 2020).

Los pacientes infectados por SARS-CoV-2 que presentan neumonía grave y/o síndrome respiratorio agudo severo, tienden a presentar una respuesta inflamatoria sistémica exagerada que se relaciona con una elevación sostenida de IL-1ß, IL-2, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-17, TNF-α e IFN-ɤ y una disminución en el recuento de células T CD4+ y T CD8+. El cuadro clínico de estos pacientes está acompañado de edema e insuficiencia pulmonar, hepatoesplenomegalia, adenopatías, citopenias, alteración de la función hepática y activación de la cascada de coagulación (Triana-Bedoya y León-Cardona 2020).

El síndrome respiratorio agudo severo que se ve en los pacientes más graves infectados por el virus, es un resultado final asociado a la tormenta de citocinas como consecuencia de la desregulación del sistema inmune en donde se genera una respuesta inflamatoria sistémica exagerada y descontrolada que puede incluso generar una falla multiorgánica (Triana-Bedoya y León-Cardona 2020).

1.5 Definición de caso COVID-19

Se definen como casos de COVID-19 los siguientes (Galdamez *et al.* 2020):

- **Caso confirmado por laboratorio:** Una persona con confirmación de laboratorio de infección por SARS-CoV-2, independientemente de signos y síntomas clínicos.

- **Caso confirmado por nexo epidemiológico:** Caso sospechoso que no requiere hospitalización, contacto de un caso confirmado por laboratorio.

- **Caso sospechoso:**
  - **A.** Persona con infección respiratoria aguda de cualquier nivel de gravedad que incluya fiebre (≥38 ºC) y al menos uno de los siguientes signos/síntomas: tos, dolor de garganta, dificultad respiratoria, anosmia, ageusia.
  - **B.** Persona con infección respiratoria aguda moderada o grave y que requiere hospitalización.
  - **C.** Todo trabajador de la salud con contacto directo con paciente confirmado, quien tenga temperatura >37.5 ºC e infección respiratoria aguda.

- **Caso probable:**
  - **A.** Es una persona fallecida con síntomas respiratorios sin muestra adecuada para prueba de SARS-CoV-2 y que fue contacto de un caso confirmado.
  - **B.** En el que la causa básica de muerte registrada en el certificado de defunción, es COVID-19.

- **Definición de contacto:**
  - **A. Contacto con caso confirmado:** Un contacto es una persona que experimentó cualquiera de las siguientes exposiciones en el período comprendido de 2 días anteriores al inicio de los síntomas (o a la toma de muestra para un caso asintomático) y la recuperación de un caso confirmado: vivir en el mismo hogar o ser un compañero íntimo de un caso confirmado, brindar atención sin equipo de protección personal adecuado a un caso confirmado en o fuera de un entorno médico, contacto cercano sin uso de mascarilla (dentro de 1.5 metros durante 15 minutos o más) con un caso confirmado.

- **Caso recuperado:** Es un caso confirmado que cumple con uno de los siguientes criterios:

    A. **Para pacientes sintomáticos:** En el caso de pacientes sintomáticos leves, llevar al menos 10 días desde el inicio de los síntomas y al menos 3 días sin síntomas (sin necesidad de hacer una prueba control). Para pacientes hospitalizados quienes fueron clasificados como casos moderados o severos, con requerimiento de oxigenoterapia, la evidencia actual disponible ha demostrado viabilidad viral hasta el día 20 (media de 8 días) desde el inicio de los síntomas, con una probabilidad de detección del virus infectante por debajo del 5% después de 15 días desde el inicio de los síntomas, por lo que para estos pacientes, se considerará como caso recuperado a aquel que lleve al menos 3 días sin síntomas y se encuentre al menos en el día 15 desde el inicio de los síntomas (sin prueba control), o bien tenga la posibilidad de realizarse una titulación de anticuerpos neutralizantes totales con un valor de al menos 1:20.

    B. **Para pacientes asintomáticos:** Llevar al menos 10 días desde la toma de la muestra que salió positiva (sin necesidad de hacer una prueba control).

- **Transmisión comunitaria:** Se refiere a los países, áreas o territorios que presenten brotes extensos de transmisión local definidos a través de una evaluación de factores que incluyen, pero no se ven limitados a: alto número de casos confirmados no enlazables a cadenas de transmisión; alto número de casos confirmados diagnosticados en un laboratorio centinela y grupos múltiples no relacionados en diferentes áreas del país, área o territorio.

Capítulo II: Estado de hipercoagulabilidad

2.1 Definición

Gauna y Bernava llaman al estado de hipercoagulabilidad, respuesta inmune trombótica asociado a SARS-CoV-2 (RITAC), cuyos criterios diagnósticos, en paciente con infección confirmada de SARS-CoV-2, se basa en la presentación de uno o más de los siguientes criterios (Barco-Moreno *et al.* 2020):

- Dímero D > 1,000 ng/mL.
- Ferritina > 500 ng/mL.
- Disnea de rápida progresión.
- Hipoxemia refractaria.
- Fenómenos trombóticos.
- Shock.

2.2 Epidemiología

Aproximadamente uno de cada cinco pacientes infectados por el coronavirus SARS-CoV-2 desarrolla una infección grave, caracterizada por neumonía, sepsis, síndrome respiratorio agudo y coagulación intravascular diseminada (CID), cuyo curso puede resultar fatal. Asimismo, se ha establecido que los pacientes hospitalizados que presentan manifestaciones respiratorias o sistémicas graves muestran una coagulopatía que se asocia a complicaciones trombóticas, fundamentalmente tromboembolismo venoso (TEV), en hasta el 25-30% de los casos. Dicha coagulopatía es multifactorial, ya que están alterados los tiempos de coagulación y la cifra de plaquetas; también se observa un marcado aumento de dímero D, un producto de degradación de la fibrina, reflejando una activación del mecanismo de coagulación y fibrinolisis (Páramo 2020).

Un pequeño porcentaje de pacientes desarrollan el cuadro CID, caracterizada por consumo de plaquetas, factores de coagulación, aumento de fibrinolisis y microtrombosis generalizada asociada con fallo multiorgánico y elevada mortalidad (Páramo 2020).

2.3 Fisiopatología

Si bien el mecanismo de la coagulopatía no se ha establecido con precisión, es conocido que las infecciones virales inducen una respuesta inflamatoria sistémica acompañada de una tormenta de citocinas, que provoca una alteración del equilibrio entre los mecanismos pro y anticoagulantes y ello conlleva a disfunción endotelial, elevación del factor de Von Willebrand y factor tisular, estimulación plaquetaria y alteraciones de la fibrinólisis, eventos que culminan con la generación de fibrina a nivel vascular. A su vez, la hipoxemia induce liberación de factores inducibles por hipoxia (HIF) que también promueven la activación de la coagulación, contribuyendo, asimismo, a la generación de fibrina y favoreciendo la trombosis. Finalmente, las plaquetas actuarían como sensores que, tras reconocer antígenos virales, interaccionarían con los leucocitos favoreciendo su activación, lo que se ha denominado inmunotrombosis. Por consiguiente, las interacciones entre macrófagos, monocitos, células endoteliales, plaquetas y linfocitos juegan un papel determinante en el efecto procoagulante de las infecciones víricas (Páramo 2020).

La infección por SARS-CoV-2 tiene un efecto en cada uno de los aspectos de la tríada de Virchow como son: lesión endotelial, estasis y estado hipercoagulable, teniendo un efecto directo en la coagulación (Barco-Moreno *et al.* 2020):

- **Lesión endotelial:** Existe evidencia de invasión directa a las células endoteliales por parte del virus, lo que puede conducir a una lesión celular. Otras fuentes de lesión endotelial incluyen catéteres intravasculares y mediadores de la respuesta inflamatoria sistémica aguda, como las citocinas y otros reactivos de fase aguda.

También se ha sugerido la contribución de la lesión endotelial mediada por el complemento, puesto que el complemento de ataque de membrana (MAC) C5b-9 puede inducir la lisis de las células endoteliales, mientras que cantidades sublíticas de MAC pueden activar las células para liberar P-selectina proinflamatoria y el factor de Von Willebrand procoagulante alterando la función normal de la barrera de las células endoteliales.

- **Estasis:** La inmovilización puede causar lentitud o estancamiento del flujo sanguíneo en todos los pacientes hospitalizados y en estado crítico, independientemente de si tienen o no SARS-CoV-2.

- **Estado de hipercoagulabilidad:** Se han propuesto varios cambios en los factores protrombóticos circulantes en pacientes con SARS-CoV-2 grave como:
    - ✓ Factor VIII elevado.
    - ✓ Fibrinógeno elevado.
    - ✓ Micropartículas protrombóticas circulantes.
    - ✓ Trampas extracelulares de neutrófilos (NET).

Complementando lo anterior, algunos estudios mencionan que los pacientes infectados con SARS-CoV-2 que se agravan rápidamente presentan datos clínicos y de laboratorio compatibles con el Síndrome de Activación Macrofágica (SAM), caracterizado por la proliferación incontrolada de células T, activación excesiva de los macrófagos e hipersecreción de citocinas proinflamatorias como IL-1ß, IL-6, interferón y factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), este síndrome se acompaña de una respuesta macrofágica descontrolada y una activación patológica de la trombina, que se traduce en múltiples episodios trombóticos. Algunos expertos han denominado a este estado de tromboinflamación como coagulopatía asociada a COVID-19 o respuesta inmune trombótica asociada a COVID-19 (RITAC) (Barco-Moreno *et al.* 2020).

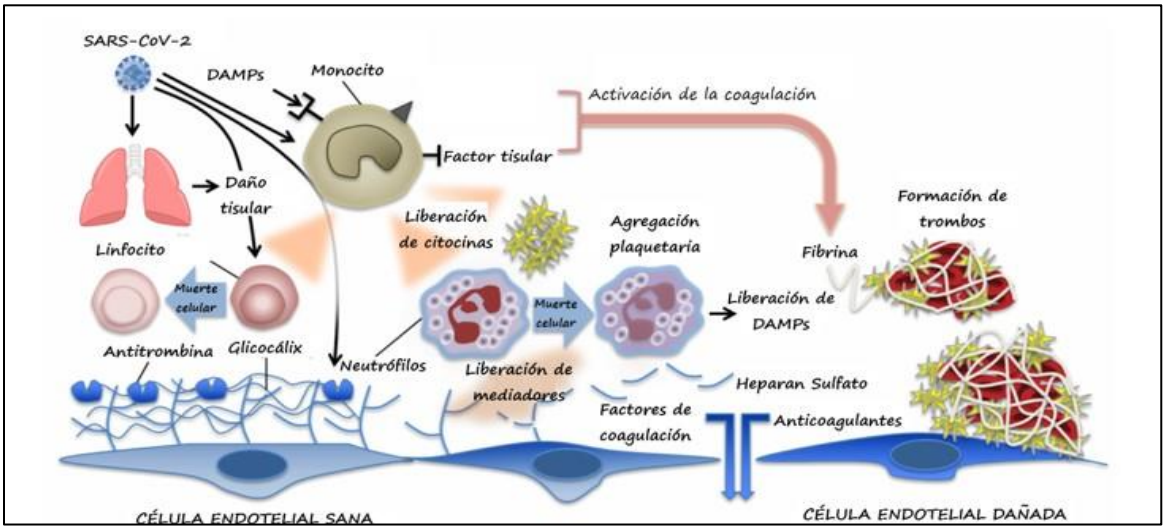
Se ha documentado que un consumo excesivo de factores de la coagulación conduce al riesgo de desarrollar coagulación intravascular diseminada. Esta alteración hematológica produce como consecuencia una activación excesiva del mecanismo hemostático y de la incapacidad de los inhibidores fisiológicos de neutralizar la coagulación. La consecuencia es el depósito patológico de fibrina en la microcirculación que causa isquemia tisular y contribuye al desarrollo de la disfunción multiorgánica (Barco-Moreno *et al.* 2020).

El exceso de trombina y el subsiguiente depósito de fibrina, favorecen la agregación plaquetaria y el consumo de factores de la coagulación. La hiperfibrinólisis como consecuencia de la respuesta contrarreguladora, favorece la aparición de hemorragias (Barco-Moreno *et al.* 2020).

Se produce además un desbordamiento de los mecanismos de control y regulación de trombina y plasmina, por lo que estas proteínas circulan libremente por el torrente circulatorio, mediando el síndrome clínico de coagulopatía intravascular diseminada (CID). Durante la fibrinólisis los coágulos lisados por acción de la plasmina inducen la generación de Productos de Degradación de la Fibrina (PDF) y dímero D, cuya presencia indicaría la coexistencia de trombina y plasmina en la circulación (Barco-Moreno *et al.* 2020).

En la figura 1 se presenta el mecanismo de la coagulopatía inducida por la unión de SARS-CoV-2 a los receptores de enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA 2) (Morejón 2020).

Figura 1: Mecanismo de la coagulopatía por SARS-CoV-2



Fuente: Morejón 2020.

2.4 Diferencias entre la coagulopatía asociada a COVID-19 y la coagulopatía asociada a sepsis

De acuerdo con la Sociedad Interamericana de Cardiología (SIAC), en el transcurso de la pandemia de COVID-19, la descripción de las complicaciones trombóticas evidenciadas en pacientes críticos que se asocian a alta mortalidad, centra el interés en el estudio de un nuevo tipo de coagulopatía que los expertos han denominado como coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC) (Morejón 2020).

Desde los primeros reportes de casos con niveles elevados de dímero D hasta en el 45% de los pacientes, siendo utilizado como marcador de severidad y convirtiéndose en un factor independiente de mortalidad, pacientes con valores de más de 1000 ng/mL tienen incrementado 20 veces el riesgo de muerte comparado con pacientes con menor valor de dímero D (Morejón 2020).

Otros de los hallazgos establecidos por la SIAC han sido incrementos de productos de degradación de fibrina (PDF), su evaluación basal y longitudinal al igual que el dímero D, sumado a bajos niveles de fibrinógeno y de antitrombina III al ingreso han sido asociados con mayor riesgo de muerte, características distintivas de la CAC. Los caminos por los cuáles la infección por SARS-CoV-2 lleva a trombosis micro y macrovascular son múltiples, desde la respuesta inflamatoria exagerada o tormenta de citocinas con activación leucocitaria del endotelio y las plaquetas que resultan en un incremento del factor tisular, activación de la cascada de la coagulación, generación de trombina y fibrina, con fibrinólisis limitada, vasoconstricción hipóxica y los efectos propios del virus que generan activación celular (Morejón 2020).

A pesar que la literatura crece de manera abrumadora, los complejos mecanismos fisiopatológicos de la CAC no son del todo comprendidos. Es importante partir de la premisa, tanto la inflamación como la coagulación son mecanismos esenciales de defensa, su respuesta será proporcional a la enfermedad y, por ende, esta se verá asociada a peores resultados (Morejón 2020).

La hipótesis predominante es que la activación del sistema inflamatorio activa la cascada de la coagulación, similar a lo descrito en otras formas de sepsis; en este aspecto varios estudios han demostrado que los dos sistemas están conectados y se refuerzan mutuamente. Tanto los factores de la coagulación como las plaquetas son inmunomoduladores, es decir, poseen funciones proinflamatorias independientes de sus efectos hemostáticos (Morejón 2020).

Por otro lado, la reacción inflamatoria exagerada, también estimula la expresión de factor tisular en monocitos, macrófagos y células endoteliales, lo que permite el inicio de la cascada de la coagulación. Es decir, la endoteliopatía y la hipercoagulabilidad son el resultado de los cambios inflamatorios/hemostáticos de manera vinculante y no excluyente (Morejón 2020).

En esta interacción, el complemento parece tener un rol fundamental, su activación perpetúa el daño endotelial, la inflamación y la formación de trombos, coagulación intravascular con lo cual contribuiría al daño orgánico descrito en esta enfermedad, describiéndose que el bloqueo de la vía final del complemento podría ser una diana terapéutica. Si bien las alteraciones del dímero D y productos de degradación de la fibrina dieron la pauta para indagar en este campo, con respecto a otros parámetros se ha evidenciado que la mayoría de los pacientes tiene un tiempo de protrombina (TP) normal o ligeramente prolongado, el tiempo parcial de tromboplastina activado (TTPa) normal o ligeramente bajo, sin que sean asociados a la severidad de la enfermedad (Morejón 2020).

Con los reportes de caso iniciales, los expertos consideraban que se enfrentaban a la ya conocida, coagulopatía intravascular diseminada. En la CID el recuento plaquetario, el TP prolongado se correlacionan con la severidad y mortalidad en sepsis, no así los PDF ni los niveles de fibrinógeno como ocurre en la CAC. Al menos en estadios finales de COVID-19 los pacientes no presentan CID típica, básicamente el recuento plaquetario y la concentración de fibrinógeno no están significativamente disminuidos a pesar del marcado incremento del dímero D (Morejón 2020).

Además, cabe mencionar que se estima que únicamente el 20% de los pacientes en Unidad de Cuidados Intensivos con COVID-19 reúne criterios de coagulopatía inducida por sepsis (CIS). Por lo que es posible que la progresión de CIS a CID no necesariamente ocurra (Morejón 2020).

De acuerdo a los estudios realizados sobre la CAC, se puede inferir que la falta de consumo de plaquetas y de factores de la coagulación, el primero de ellos el fibrinógeno, la muy baja incidencia y principalmente el compromiso de la microcirculación pulmonar que lleva a una microangiopatía localizada, son características propias de esta nueva entidad. La coagulopatía asociada a COVID-19 no es una coagulopatía de consumo, lo que claramente la diferencia de la CID/CIS. En la tabla 1 se resumen las principales diferencias entre la coagulopatía

asociada a COVID-19 y la coagulopatía intravascular diseminada y la asociada a sepsis (Morejón 2020).

Tabla 1: Diferencias entre la coagulopatía asociada a COVID-19 y la coagulopatía intravascular diseminada y la inducida por sepsis

DIFERENCIAS ENTRE COAGULOPATÍAS			
Marcador	**Coagulopatía intravascular diseminada (CID)**	**Coagulopatía inducida por sepsis (CIS)**	**Coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC)**
Recuento plaquetario	↓↓	↓	↔
TTPa	↑↑	↑	↔
TP/INR	↑↑	↑	↔
Niveles de fibrinógeno	↓↓	↓	↑↑↑
Niveles de Dímero-D	↑↑	↑↑	↑↑↑
Sangrado	Común	Algunas veces	Raro

Fuente: Morejón 2020.

2.5 Manifestaciones clínicas de trombosis

Desde el inicio de la pandemia de COVID-19, serias complicaciones trombóticas han sido reportadas en pacientes infectados, especialmente en aquellos pacientes críticamente enfermos. Las autopsias de pulmón de pacientes que fallecieron por COVID-19 revelan edema alveolar difuso, trombosis y formación de membrana hialina propias del síndrome respiratorio agudo severo. En la infección por SARS-CoV-2 ocurre microcoagulación secundaria a la trombosis de la microvasculatura pulmonar (Mondal *et al.* 2020).

De hecho, la microtrombosis algunas veces progresa a macrotrombosis que no sólo se limita al pulmón, sino que también se puede presentar de forma diseminada en otros tejidos. Se ha evidenciado un incremento en los reportes de caso de eventos trombóticos entre pacientes COVID-19, incluyendo principalmente eventos cerebrovasculares, embolismo pulmonar, así como también microtrombosis cutánea y alveolar. Varios estudios reportan un amplio rango de complicaciones tromboembólicas incluyendo trombosis venosa (embolia pulmonar y trombosis venosa profunda) y trombosis arterial. La microtrombosis en los pulmones ha sido identificada en 80% de las autopsias de pacientes fallecidos por COVID-19; también se ha identificado que la trombosis venosa profunda se puede presentar hasta en 31% de los pacientes y la embolia pulmonar en 80% de los infectados por SARS-CoV-2 ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos (Mondal *et al.* 2020).

Distintos metaanálisis realizados por expertos en el área de la hematología como la Sociedad Internacional de Hematología y Trombosis confirman que la enfermedad de COVID-19 se asocia con un aumento de la inflamación lo que a su vez aumenta el riesgo de trombosis arterial y venosa. Estas complicaciones pueden aumentar el riesgo de morbilidad y mortalidad e incluyen principalmente: isquemia aguda de las extremidades, trombosis aórtica abdominal y torácica, isquemia mesentérica, síndrome coronario agudo, tromboembolismo venoso, evento cerebrovascular agudo y coagulopatía intravascular diseminada que puede conducir a la falla multiorgánica (Avila *et al.* 2021).

El conocimiento de estas afecciones en COVID-19 puede mejorar el reconocimiento y el manejo de estos trastornos trombóticos por parte de los médicos de los servicios de emergencia (Avila *et al.* 2021).

Capítulo III: Métodos diagnósticos

3.1 Diagnóstico del estado de hipercoagulabilidad

De acuerdo con la Asociación Colombiana de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, la hipercoagulabilidad es un problema importante en pacientes con infección por COVID-19 y el sistema hemostático se desplaza notablemente hacia el lado procoagulante en estos pacientes. El patrón más común de coagulopatía observado en pacientes hospitalizados con COVID-19 se caracteriza por elevaciones en los niveles de fibrinógeno y dímero D, lo cual está correlacionado con un aumento de biomarcadores de inflamación, como la proteína C reactiva (PCR) y la ferritina (Sáenz *et al.* 2020).

A diferencia del patrón observado en la CID clásica asociada a sepsis o trauma, la prolongación del tiempo parcial de tromboplastina o tiempo de protrombina es mínima, la trombocitopenia es leve y con poca probabilidad de marcadores de microangiopatía. En muy raras ocasiones, los pacientes con infección grave por COVID-19 y fallo multiorgánico progresan a una coagulopatía que cumple con los criterios de CID según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia. Esto se refleja en la trombocitopenia moderada a severa (recuento de plaquetas $<50 \times 10^9$/l).

La utilidad de las pruebas viscoelásticas, como la tromboelastografía, se está investigando, pero todavía no está considerada para el uso rutinario (Sáenz *et al.* 2020).

En cuanto a las anomalías de la coagulación en este tipo de pacientes, la elevación del dímero D junto con la carga viral son los factores más fuertemente relacionados con aumento de la mortalidad (Sáenz *et al.* 2020).

3.2 Biomarcadores

- **Dímero D:** Es el principal producto de la degradación de la fibrina por la plasmina y es generado en el paso final de la formación de trombos (Tello-González *et al.* 2011).

  Los valores de dímero D plasmáticos, por lo tanto, son un índice de activación de fibrina en la circulación. Se han demostrado niveles circulantes elevados de dímero D en casos, condiciones clínicas que pueden cursar con trombosis y fibrinólisis, tales como tromboembolismo venoso agudo, embarazo, traumatismo, neoplasias, sepsis, coagulación intravascular diseminada y eventos coronarios agudos (Tello-González *et al.* 2011).

  Estudios recientes, indican que las muertes por enfermedad grave por SARS-CoV-2 se asocian de forma frecuente a la presencia de coagulopatía y coagulación intravascular diseminada. Diferentes publicaciones, así como diversos protocolos locales, proponen la implementación de diferentes pautas de anticoagulación empírica o tromboprofilaxis con dosis altas de heparina de bajo peso molecular solo con base en el nivel de dímero D (Moreno *et al.* 2021).

  Se recomienda monitorizar los niveles de dímero D al ingreso y cada 24-48 horas como herramienta en la evaluación del pronóstico y de la progresión de la enfermedad. Cada vez es mayor el conocimiento sobre las alteraciones de la coagulación relativamente frecuentes en pacientes con COVID-19, en especial aquellos casos más graves (Moreno *et al.* 2021).

La infección por SARS-CoV-2 parece producir un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, ya que se han reportado alteraciones de la coagulación, nivel elevado de dímero D en gran proporción de pacientes e incremento gradual relacionados con la progresión de la enfermedad (Moreno *et al.* 2021).

Según Cochrane Iberoamérica, los pacientes de COVID-19 que tienen peor pronóstico han mostrado unos niveles sanguíneos de dímero D mucho más altos que los pacientes con enfermedad menos grave (Cochrane Iberoamérica c2021).

Diferentes estudios han encontrado niveles de dímero D elevados de forma significativa en pacientes con COVID-19 grave, en comparación con aquellos cuyos síntomas fueron más leves y con los sujetos sanos. En la carta al lector de Lippi y Plebani acerca de las anormalidades de laboratorio en los pacientes con la infección por SARS-CoV-2 publicada en febrero del 2020, los autores recopilaron los distintos reportes conocidos hasta ese momento, que hablaban de un aumento del dímero D entre un 36-43%. Guan y colaboradores presentaron en New England Journal of Medicine un estudio con 1099 pacientes de 552 hospitales de China, en donde analizaron las características clínicas de la enfermedad provocada por el COVID-19. Los niveles de dímero D se encontraron elevados en el 46% de todos los pacientes, en el 60% de los pacientes que presentaron enfermedad severa y en el 69% de los pacientes que alcanzaron el punto final primario compuesto: admisión en unidad de cuidados intensivos, requerimiento de ventilación mecánica o muerte (Rosa 2020).

Finalmente, uno de los últimos trabajos publicado en agosto en 2020, sobre el valor pronóstico del dímero D en pacientes hospitalizados con COVID-19, fue el de Berger y colaboradores, en el que estudiaron 2377 pacientes adultos en un sistema hospitalario de New York. El 76% tuvieron valores

mayores al punto de corte del método al ingreso (dímero D >230 ng/ml). Los pacientes que presentaron valores de dímero D elevados al ingreso tuvieron 2.4 veces más probabilidad de tener enfermedad crítica que aquellos con dímero D normal al ingreso ($p<0.001$). También tuvieron 1.9 más probabilidad de desarrollar cualquier evento trombótico ($p<0.001$), 2.4 veces más riesgo de injuria renal aguda ($p<0.001$) y 2.1 veces más riesgo de mortalidad ($p<0.001$) (Rosa 2020).

En contraste los individuos con dímero D normal fueron más probablemente dados de alta sin desarrollar enfermedad crítica. Individuos con dímero D > 2000 ng/ml tuvieron los riesgos más altos de enfermedad crítica (66%), eventos trombóticos (38%), injuria renal aguda (58%) y mortalidad (47%) (Rosa 2020).

- **Tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa):** Es el tiempo requerido para la aparición de fibrina tras mezclar plasma con sustitutos de los fosfolípidos plaquetarios. Se usa como screening de alteración en las vías intrínseca y común de la coagulación, para monitorizar el tratamiento con heparina sódica y para evaluar la presencia de anticoagulante lúpico (Santos *et al.* 2019).

  Un tiempo parcial de tromboplastina activada prolongado puede indicar una deficiencia del factor de coagulación o la presencia de un inhibidor de la coagulación que sea específico (por ejemplo, anticuerpo contra el factor VIII) o inespecífico (por ejemplo, anticoagulante lúpico) (Santos *et al.* 2019).

  El anticoagulante lúpico puede afectar a las pruebas in vitro de coagulación sanguínea, pero generalmente no está asociado con el sangrado. En estudios se ha demostrado que, debido a esto, los pacientes con infección por COVID-19 manifiestan prolongación del tiempo parcial de tromboplastina activada y a menudo tenían una deficiencia de factor XII asociada. Es

importante tener en cuenta que ninguna observación está asociada con una tendencia a sangrado, por el contrario, se ha observado una tendencia al estado hipercoagulable (Sáenz *et al.* 2020).

En un estudio realizado por Tang y colaboradores, el TPTa fue más largo en el grupo de pacientes con COVID-19 que fallecieron respecto al grupo de supervivientes, aunque la diferencia no fue estadísticamente importante. Los expertos de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia no consideran que el TPTa sea una prueba que se deba realizar en todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 (Windyga 2020).

El análisis de datos ha demostrado que el 91% de los pacientes con COVID-19 y con un TPTa prolongado son positivos para anticoagulante lúpico y presentan deficiencia de factor XII de la coagulación asociada (MSP 2020).

Se ha concluido que un TPTa prolongado no debe ser obstáculo para la realización de terapias de anticoagulación en el tratamiento y prevención de la trombosis venosa en pacientes con COVID-19 (MSP 2020).

- **Plaquetas:** Alrededor del 5% de los pacientes presentan un recuento de plaquetas menor de 100,000 plaquetas/litro. Sin embargo, se puede encontrar en el 70-95% de los pacientes con infección por COVID-19 grave, trombocitopenia leve (un recuento de plaquetas de <150,000 plaquetas/litro). Sin embargo, no se ha encontrado que la trombocitopenia en COVID-19 sea un predictor importante de progresión de la enfermedad o resultado adverso (Sáenz *et al.* 2020).

  En un estudio realizado en Wuhan, China, con una amplia cohorte de pacientes, se encontró que el 20.7% presentó trombocitopenia; en los grupos de recuento de plaquetas de 0-50; 50-100; 100-150 y >150, los índices de mortalidad fueron de 92.1%, 61.2%, 17.5% y 4.7% respectivamente. Luego

de considerar la edad y el sexo, la tendencia en los índices de mortalidad intrahospitalaria se correlacionó, de manera directa, con la magnitud de descenso del recuento de plaquetas. Es posible que la infección por SARS-CoV-2 se asocie con compromiso de las células en la médula ósea. En un estudio de coagulopatía asociada con COVID-19, el 71.4% de los pacientes que fallecieron reunieron los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para coagulación intravascular diseminada asociada con mayor consumo de plaquetas. SARS-CoV-2 induce daño alveolar difuso, atrapamiento de megacariocitos y dificultades para la liberación de las plaquetas de los megacariocitos (Yang *et al.* 2020).

El mecanismo responsable de la trombocitopenia en el COVID-19 y su importancia en el pronóstico del paciente con SARS-CoV-2 permanece desconocido. Sin embargo, la maduración de megacariocitos desregulada que existe en el paciente con infección por SARS-CoV-2, incrementa la destrucción plaquetaria, lo que conduce a coagulación intravascular (Bao *et al.* 2020).

Por lo tanto, la trombocitopenia en pacientes con COVID-19 puede ser usada como un biomarcador efectivo para determinar el daño a la médula ósea, severidad de la enfermedad, desarrollo de coagulopatía intravascular diseminada y mortalidad del paciente COVID-19 (Bao *et al.* 2020).

- **Fibrinógeno:** El fibrinógeno es el factor I de la coagulación. Es una glicoproteína fibrosa y adhesiva que está en el plasma en una cantidad aproximada de 200 a 400 mg/dL y que tiene un importante papel en todas las fases de la hemostasia. Es una proteína de síntesis hepática con un peso molecular de 340 kDa, su vida media es de 100 horas y tiene cuatro funciones principales: es la proteína estructural que da origen a la fibrina, participa como puente entre plaquetas para la agregación plaquetaria. El fibrinógeno también tiene una función en el sistema inmune; los leucocitos tienen una

integrina a través de la cual los leucocitos pueden integrarse al coágulo en el sitio de la lesión uniéndose al fibrinógeno/fibrina. Los leucocitos (principalmente monocitos y macrófagos) unidos al fibrinógeno activan vías intracelulares proinflamatorias, lo cual resulta en la producción de citocinas inflamatorias como IL-1ß y el TNF-α con capacidad de amplificar el proceso inflamatorio (Vargas-Ruiz 2016).

En un estudio realizado en un hospital de Wuhan de enero a febrero de 2020 y en el cual se incluyeron 183 pacientes, se encontró que los no sobrevivientes tenían niveles significativamente más altos de dímero D y tiempos de protrombina más largos frente a los sobrevivientes (Sáenz *et al.* 2020).

Además, se observó una reducción significativa de los niveles de fibrinógeno en los no sobrevivientes durante las últimas etapas de la hospitalización, lo cual es compatible con un diagnóstico clínico de coagulación intravascular diseminada. Se observó una disminución repentina en el fibrinógeno plasmático a concentraciones inferiores a 1 gramo/litro poco antes de la muerte en varios pacientes en China (Sáenz *et al.* 2020).

Capítulo IV: Complicaciones tromboembólicas en el paciente con infección por SARS-CoV-2

4.1 Trombosis Venosa Profunda (TVP)

4.1.1 Definición

La trombosis venosa profunda (TVP) es la formación de un trombo en el sistema venoso profundo de los miembros superiores e inferiores. No debe confundirse con las varicoflebitis porque éstas son entidades inflamatorias de una vena superficial. Si la TVP se localiza por debajo de la rodilla se denomina distal; si afecta a las venas por arriba de este nivel se denomina TVP proximal (Majluf y García 2010).

El estudio inicial de un paciente con TVP comienza con un interrogatorio apropiado y una exploración física meticulosa. Deben interrogarse los antecedentes personales y familiares de trombosis. Los datos clínicos más frecuentes en una TVP aguda son edema, dolor localizado en la pierna, rodilla o muslo, cambios en la temperatura de la piel, signo de Homans positivo (dolor en la pierna al efectuar la dorsiflexión del pie con la rodilla estirada) y dilatación venosa. Una herramienta útil para establecer el diagnóstico de TVP es la aplicación de los criterios de Wells expuestos en la tabla 2 (Majluf y García 2010).

Tabla 1: Criterios de Wells para el diagnóstico de Trombosis Venosa Profunda

CRITERIOS DE WELLS	
Elemento	**Puntaje**
Cáncer activo	1
Parálisis o inmovilización de miembro inferior	1
Reposo en cama > 3 días o cirugía mayor en el último mes	1
Dolor en el trayecto del sistema venoso profundo	1
Edema en toda la extremidad	1
Pantorrilla con aumento > 3 cm de la extremidad afectada	1
Edema con fóvea	1
Circulación venosa colateral superficial	1
Diagnóstico menos probable o más que TVP	-2
Probabilidad clínica	
Riesgo alto de 85%	≥ 3
Riesgo moderado de 33%	1-2
Riesgo bajo de 5%	0

Fuente: Majluf y García 2010.

4.1.2 Trombosis venosa profunda y SARS-CoV-2

Un estudio realizado en el West Branch of Union Hospital, uno de los principales centros dedicados a la atención de pacientes graves con COVID-19 en la ciudad de Wuhan durante el estallido epidémico de la enfermedad en la ciudad y el cual fue diseñado para valorar la prevalencia de trombosis venosa profunda entre los pacientes ingresados por COVID-19 y analizar los posibles factores de riesgo asociados y el posible impacto en el pronóstico de los pacientes, encontró que la prevalencia de TVP entre los pacientes fue de 46.1% (66/143 estudiados) (Zhang *et al.* 2020).

En el estudio realizado del 29 de enero al 29 de febrero de 2020, se encontró que entre el 46.1% de los pacientes que desarrollaron TVP, los factores de riesgo fueron ser del grupo de edad entre 63+/-14 años, ser del género masculino (51.7%), tener comorbilidades como hipertensión, diabetes mellitus, coronariopatías, enfermedad neoplásica, hepatopatía crónica y enfermedad renal crónica. En pacientes hospitalizados con COVID-19, la prevalencia de TVP es alta y se asocia con resultados adversos. También se encontró una asociación entre la TVP y una puntuación CURB-65 al ingreso de 3 a 5 puntos, una puntuación en la escala de riesgo de Padua ≥4 y nivel de dímero D > 1.0 ng/mL. Una combinación de la puntuación CURB-65, la puntuación de predicción de Padua y el dímero D proporcionó una sensibilidad del 88.52% y una especificidad del 61.43% para el diagnóstico de TVP. La profilaxis para enfermedad trombótica venosa (ETV) puede ser protectora en pacientes con un Padua ≥4 después de ingreso. Debido a que la prevalencia de TVP es mayor en esta cohorte que en otros grupos respiratorios graves o críticos o de alto riesgo, se cree que COVID-19 es un factor de riesgo adicional de TVP en pacientes hospitalizados (Zhang *et al.* 2020).

Para una mejor interpretación de lo expuesto anteriormente, en la tabla 3 se presenta la escala de Padua para valorar el riesgo de trombosis venosa profunda (Martínez-Maldonado *et al.* 2018).

Tabla 3: Escala de Padua para riesgo de Trombosis Venosa Profunda

Escala de Padua	
Condiciones de base	**Puntaje**
Cáncer activo (metástasis local o distante en quienes se ha realizado quimioterapia los últimos 6 meses)	3
Tromboembolismo venoso (excepto superficial)	3
Movilidad disminuida por al menos 3 días	3
Condición trombofílica conocida	3
Trauma o cirugía reciente (< 1 mes)	2
Edad > 70 años	1
Falla respiratoria o cardiaca	1
Infarto agudo de miocardio o evento cerebrovascular	1
Infección aguda y/o enfermedad reumatológica	1
Obesidad (IMC > 30 kg/m^2)	1
Tratamiento hormonal	1
Interpretación clínica	
< 4 puntos	Bajo riesgo
≥ 4 puntos	Alto riesgo

Fuente: Martínez-Montalvo *et al.* 2018.

En la tabla 4 se presenta a continuación los parámetros de la escala CURB-65 para valoración del paciente con neumonía adquirida en la comunidad (Hernández y Torres 2008).

Tabla 4: Escala CURB-65 para Neumonía Adquirida en la Comunidad

Escala CURB-65		
C	Confusión	+ 1 punto
U	Nitrógeno de Urea > 19 mg/dL	+ 1 punto
R	Respiración > 30 rpm	+1 punto
B	Presión arterial sistólica < 90 o presión arterial diastólica < 60 mmHg	+ 1 punto
65	Edad > 65 años	+ 1 punto
Interpretación:		
0 puntos	Mortalidad 0.6%. Riesgo bajo: Tratamiento ambulatorio.	
1 punto	Mortalidad 2.7%. Riesgo bajo: Tratamiento ambulatorio.	
2 puntos	Mortalidad 6.8%. Riesgo intermedio: Hospitalización de corta estancia o tratamiento ambulatorio con supervisión estricta.	
3 puntos	Mortalidad 14.0%. Neumonía grave: Hospitalización.	
4 puntos	Mortalidad 27.8%. Neumonía severa: Hospitalización.	
5 puntos	Mortalidad 57.0%. Neumonía muy grave: Ingreso a UCI.	

Fuente: Hernández y Torres 2008.

Diversos estudios han revelado alta incidencia de complicaciones tromboembólicas en pacientes con COVID-19 severo y crítico. Wichmann y colaboradores encontraron trombosis venosa profunda en 7 de 12 autopsias consecutivas de pacientes con COVID-19, lo que destaca la necesidad de poder estimar el riesgo de que el paciente COVID-19 desarrolle complicaciones trombóticas a su ingreso al

centro hospitalario ya que muchos pacientes son diagnosticados hasta en el período post mortem (Kerbikov *et al.* 2021).

Por su parte, Kerbikov y colaboradores encontraron TVP en 65% de los pacientes (22 de 34 pacientes) admitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (Kerbikov *et al.* 2021).

En contraste, hoy en día no existe suficiente información o casos documentados de incidencia de TVP en pacientes con formas no severas de la enfermedad por SARS-CoV-2 (Kerbikov *et al.* 2021).

Se realizó un estudio en el Hospital de Investigación Clínica Estatal Federal ubicado en la ciudad de Moscú, Rusia y que incluyó a casi todos los pacientes admitidos con diagnóstico de COVID-19 en la primera mitad de mayo de 2020 y que fueron sometidos a doppler venoso en los primeros 7 días de admisión hospitalaria, se excluyó a su vez a los pacientes críticos que requirieron admisión en la Unidad de Cuidados Intensivos con más del 75% de los pulmones afectados, pacientes con antecedente de TVP y pacientes con reciente trauma de cadera o miembros inferiores. En los 75 pacientes incluidos en el estudio, el ultrasonido venoso reveló que en el 70% de los pacientes había estasis sanguínea y remarcable disminución del flujo sanguíneo venoso, que son dos factores claves para el desarrollo del estado de hipercoagulabilidad como nos menciona la triada de Virchow ya que el flujo sanguíneo adecuado es uno de los principales mecanismos anticoagulantes. La TVP fue diagnosticada en el 20% de los pacientes incluidos en el estudio. El 86.7% de los pacientes desarrolló trombosis de la vena tibial posterior y 13.3% desarrolló trombosis íleo femoral. También se detectó que 2 pacientes presentaron trombosis de las extremidades superiores. En este estudio no se mostró significancia estadística respecto a un grupo etario en específico y comorbilidades, como factores de riesgo para el desarrollo de TVP. Sin embargo, existió una significativa diferencia estadística respecto a los niveles de dímero D y proteína C reactiva en los pacientes que desarrollaron TVP respecto a los que no la desarrollaron, lo que es consistente con otros estudios publicados y lo que ha

sugerido usar tales marcadores como medidores del riesgo trombótico (Kerbikov *et al.* 2021).

La pandemia de COVID-19, debido al coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) ha tenido consecuencias mundiales. Las características clínicas y fisiopatológicas de la infección se han esclarecido de forma gradual (Parekh *et al.* 2021).

Mientras que el COVID-19 infecta el tracto respiratorio causando neumonía en la mayoría de los pacientes, otros también sufren severas complicaciones neurológicas, cardiovasculares y/o gastrointestinales debido a los estados de hiperinflamación e hipercoagulabilidad. Los trastornos de la coagulación han sido identificados en 23-49% de los pacientes COVID-19 independientemente del uso de heparina de bajo peso molecular (LMWH). Eventos tromboembólicos venosos y arteriales son más comunes que los eventos hemorrágicos como demuestran las estadísticas elevadas en las unidades de cuidados intensivos. Pacientes hospitalizados por COVID-19 han tenido mayores niveles de trombosis venosa profunda (31% en un estudio realizado en Nueva York, Estados Unidos) que los pacientes hospitalizados por otra causa diferente al COVID-19 (19%) (Parekh *et al.* 2021).

La mayoría de las trombosis venosas profundas secundarias a COVID-19, ocurren en extremidades inferiores, debido al incremento del estrés gravitacional y la actividad fibrinolítica en el tejido endotelial, comparada con las venas de las extremidades inferiores. Sólo 4-10% de las trombosis venosas profundas ocurre en las extremidades superiores, las cuales pueden ser primarias (20%) o secundarias (80%). Las trombosis venosas profundas de las extremidades superiores, han sido identificadas en 2 pacientes por cada 100.000, son idiopáticas o debido a lesiones por esfuerzo o variantes anatómicas, como el Síndrome de Paget-Schroetter. Las trombosis venosas profundas de extremidades superiores de origen secundario pueden ser causadas por procesos neoproliferativos malignos, o más comúnmente por catéteres endovenosos o marcapasos, especialmente después de su inserción (Parekh *et al.* 2021).

Aunque la incidencia de trombosis venosa profunda de extremidades superiores es baja, ésta presenta mayores complicaciones como embolia pulmonar, síndrome post trombótico y mayor mortalidad. El embolismo pulmonar puede ocurrir en hasta 30% de los pacientes con COVID-19 y trombosis venosa profunda de extremidades superiores y puede ser fatal. El rango de mortalidad en pacientes con COVID-19 y trombosis venosa profunda de extremidades superiores varía de 15-50%, fuertemente asociada a factores de riesgo como malignidad, infección y fallo orgánico (Parekh *et al.* 2021).

4.2 Tromboembolia pulmonar (TEP)

4.2.1 Definición

La tromboembolia pulmonar (TEP) es la oclusión de una o varias arterias pulmonares por un émbolo que se originó, casi siempre, en una trombosis venosa profunda de un miembro inferior. El trombo de la TVP se desprende o fragmenta desde su sitio de origen, viaja por la circulación venosa, alcanza la aurícula y llega hasta el ventrículo derecho para ser bombeado a la circulación arterial pulmonar. Como los vasos arteriales pulmonares disminuyen gradualmente su calibre a medida que se hacen más distales, el émbolo venoso ocluye tarde o temprano una parte del sistema arterial pulmonar. Así, casi siempre la TEP es consecuencia de una TVP, razón por la que a esta patología en conjunto se le define mejor como enfermedad tromboembólica venosa (Majluf y García 2010).

La TEP aguda interfiere tanto la circulación como el intercambio de gases. Se considera que la insuficiencia del ventrículo derecho (VD) debida a sobrecarga por presión es la causa primaria de la muerte por TEP grave. La prolongación del tiempo de contracción del VD hacia la diástole temprana en el ventrículo izquierdo (VI) da lugar a una inclinación hacia la izquierda del septo interventricular (ESC 2015).

La desincronización de los ventrículos puede exacerbarse por la aparición de bloqueo de la rama derecha del haz. Como resultado, el llenado del VI se encuentra impedido en la diástole temprana, y esto puede dar lugar a una reducción del gasto cardiaco y contribuir a la hipotensión sistémica y a la inestabilidad hemodinámica (ESC 2015).

4.2.2 Tromboembolia pulmonar y SARS-CoV-2

La TEP es la más prevenible de las causas de muerte intrahospitalaria y es, sin duda, el principal punto de aplicación de una estrategia para mejorar la seguridad del paciente hospitalizado (Majluf y García 2010).

La Sociedad Española de Radiología Médica realizó un estudio retrospectivo en un hospital de tercer nivel que tenía como objetivo conocer la prevalencia de tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19; determinar su posible relación con la gravedad de la enfermedad pulmonar y los niveles de dímero D, y analizar la localización del TEP en pacientes COVID-19 comparándolos con los pacientes sin COVID-19. Se realizaron un total de 492 tomografías de arterias pulmonares por sospecha de TEP en 1.5 meses durante la pandemia de COVID-19, del 15 de marzo al 30 de abril de 2020; tres de ellas se excluyeron por no ser válidas para diagnóstico (dos por pacificación vascular subóptima y otra por importantes artefactos de movimiento). Del total de las 489 tomografías incluidas en el estudio, 342 (69.9%) correspondieron a pacientes diagnosticados de COVID-19. Dentro del grupo COVID-19, se clasificaron como pacientes con COVID-19 confirmado por positividad de la PCR, 240 (70.2%) pacientes y como pacientes con COVID-19 probable, 102 (29.8%) pacientes, de los cuales 76 (22.2%) presentaron PCR negativa y 26 (7.6%) no tenían realizada la prueba. Dentro del grupo COVID-19 negativo, hubo 137 (93.2%) pacientes con PCR negativa y 10 (6.8%) con PCR no realizada (Martínez *et al.* 2020).

Presentaron TEP agudo en la angiotomografía pulmonar 89 de los 342 pacientes con COVID-19 (26%, de intervalo de confianza al 95%, 21.7-30.1%) y 25 de 147 de los pacientes sin infección COVID-19 (16.3%, intervalo de confianza al 95%, 11.2-23.1%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0.0197). De los 89 pacientes con TEP del grupo COVID-19, la PCR fue positiva en 68 (76.4%) pacientes. La PCR fue negativa en los 24 pacientes con TEP del grupo COVID-19 negativo (Martínez *et al.* 2020).

Entre los pacientes con TEP, fue más frecuente el sexo masculino, tanto en el grupo con COVID-19 (65.2%) como en el grupo COVID-19 negativo (58.3%) (p=0.54). Los pacientes de ambos grupos mostraron una edad media similar (62.4 +/- 16 años frente a 67.2 +/- años, respectivamente, p=0.21). Los émbolos pulmonares en los pacientes con COVID-19 mostraron una distribución bilateral en 46 (51.7%) pacientes, derecha en 33 (37.1%) pacientes e izquierda en 10 (11.2%) pacientes, y afectaron al árbol arterial pulmonar proximal en 17 (19.1%) pacientes, medio en 41 (46.1%) pacientes y distal en 31 (34.8%) pacientes (Martínez *et al.* 2020).

La distribución y localización de los émbolos pulmonares no mostraron diferencias significativas con la de los pacientes del grupo COVID-19 negativo. Once pacientes (9.7%) mostraron signos de sobrecarga cardíaca derecha en la tomografía: 4 pacientes con COVID-19 confirmado (5.9%), 2 pacientes con COVID-19 probable (9.5%) y 5 pacientes del grupo sin COVID-19 (20.8%), aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística (p=0.26). Todos los pacientes con TEP de ambos grupos mostraron elevación de los niveles de dímero D (mediana de 6083 ng/mL en el grupo de enfermos COVID-19 y de 4491 ng/mL en el grupo sin infección COVID-19), pero la diferencia en la elevación no fue significativa (p=0.41). El tiempo medio transcurrido desde el inicio de la clínica hasta la aparición del TEP fue de 19.2 +/- 11.2 días en los pacientes con COVID-19. Se concluyó, pues, que los pacientes con COVID-19 tienen una prevalencia aumentada de TEP (26%) y la mayoría (78.7%) presentan una extensión moderada o grave de afectación pulmonar en la tomografía computarizada (Martínez *et al.* 2020).

No hay diferencias significativas en la localización del material embólico ni en el grado de elevación de dímero D respecto a los pacientes sin COVID-19. Todo lo anterior subraya la importancia de la valoración radiológica en el manejo de los pacientes con enfermedad COVID-19, tanto para evaluar el grado de afectación pulmonar como para descartar complicaciones sobreañadidas, como el TEP o incluso descartar otras patologías. Algunos autores sugieren la indicación de angiotomografía pulmonar en todos los pacientes con COVID-19 con elevación del dímero D (Martínez *et al.* 2020).

En otro estudio realizado durante la primera oleada de casos de COVID-19 en Italia, se buscó establecer la asociación entre el embolismo pulmonar y la neumonía severa por SARS-CoV-2. Una cohorte de 114 pacientes (edad media 61 años; 26.3% mujeres) con neumonía severa por COVID-19 fueron evaluados. De los pacientes estudiados 25 (21.9%) fueron hospitalizados, 72 (63.2%) dados de alta, 17 (14.9%) murieron; 88 de los pacientes (77.2%) tenían al menos una comorbilidad, siendo las cardiovasculares (44.7%) las más frecuentes como hipertensión arterial (35.9%), diabetes mellitus (14.9%) y obesidad (11.4%) (Valle *et al.* 2021).

La angiotomografía reveló embolismo pulmonar en 65 pacientes (57%) de los estudiados. A diferencia del estudio realizado por la Sociedad Española de Radiología Médica, este estudio mostró relación estadísticamente significativa entre los niveles de dímero D y la ocurrencia de tromboembolia pulmonar (Valle *et al.* 2021).

Según un metaanálisis publicado por la editorial británica BioMed Center, que incluyó 19 artículos principalmente europeos, se concluyó que los pacientes con COVID-19 pueden tener una mortalidad de 45% secundaria al desarrollo de tromboembolia pulmonar que se puede presentar en el 80% de los pacientes con SARS-CoV-2 crítico. Por lo tanto, los proveedores de salud de primera línea, deben estar vigilantes acerca de la ocurrencia de manifestaciones clínicas de embolia pulmonar como complicación de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 (Liao *et al.* 2020).

Un estudio retrospectivo multicéntrico realizado en 7 hospitales italianos y que incluyó a 224 pacientes (edad media de 69 +/- 14 años, sexo masculino 62%); entre los cuales se diagnosticó TEP en 32 casos (14%). Los pacientes con tromboembolia pulmonar fueron hospitalizados posterior a un período largo desde que se establecieron los síntomas (3-11 días) y mostraron niveles elevados de dímero D que establecieron relación estadística significativa con el desarrollo de embolismo pulmonar ($p<0.001$) (Scudiero *et al.* 2021).

En la publicación titulada resultados clínicos de pacientes mexicanos con COVID-19 y embolismo pulmonar, se resumen los resultados de un estudio retrospectivo de pacientes COVID-19 y embolia pulmonar realizado en un instituto de salud mexicano de tercer nivel. Se identificó que un total de 26 pacientes (100%) fueron diagnosticados con embolia pulmonar y COVID-19 durante el período de estudio, 21 pacientes (81%) fueron hombres y la edad media fue de 56.8 años. En término de las comorbilidades de los afectados, se determinó que 10 pacientes (38%) eran obesos, 5 pacientes (19%) tenían hipertensión arterial y 5 (19%) tenían diabetes mellitus tipo 2. Relacionado a factores de riesgo específicos para enfermedad tromboembólica venosa, 1 paciente (4%) tenía enfermedad trombofílica, 2 pacientes (8%) tenían movilidad limitada y 18 (69%) presentaba falla cardiaca o respiratoria al ingreso, ningún paciente tenía historia reciente de trauma, reemplazo hormonal o eventos previos de enfermedad tromboembólica venosa (Bobadilla-Rosado *et al.* 2021).

En términos de hallazgos de laboratorio, el valor medio de dímero D fue de 15,140 ng/mL, la media de lactato deshidrogenasa fue de 615 UI/L, la media de conteo de plaquetas fue 236,576 /ml, la ferritina media fue de 1707.2 mcg/l, la creatinina media fue de 1.2 mg/dl y la proteína C reactiva media fue de 18.19 mg/L. Se observó que 12 pacientes (46%) estaban recibiendo profilaxis y anticoagulación total respectivamente antes del diagnóstico de tromboembolia pulmonar (Bobadilla-Rosado *et al.* 2021).

Posterior a diagnóstico de TEP, sólo 2 pacientes (8%) fueron tratados con alteplasa (forma recombinante del activador tisular del plasminógeno t-PA) y 24 pacientes (81%) fueron tratados únicamente con anticoagulantes. Un promedio de 7 días fue encontrado entre la admisión y el desarrollo de tromboembolia pulmonar en el grupo de estudio. Durante la hospitalización, 12 pacientes (46%) fueron admitidos en la unidad de cuidados intensivos por más de 3 días, con un promedio de estancia de 17 días; 13 pacientes (50%) fueron intubados y puestos bajo soporte ventilatorio mecánico y 8 pacientes (31%) fallecieron a causa del evento tromboembólico pulmonar (Bobadilla-Rosado *et al.* 2021).

4.3 Síndrome Coronario Agudo (SCA)

4.3.1 Definición

El síndrome coronario agudo (SCA) comprende un conjunto de entidades producidas por la erosión o rotura de una placa de ateroma, que determina la formación de un trombo intracoronario, causando una angina inestable (AI), infarto agudo de miocardio (IAM) o muerte súbita, según la cantidad y duración del trombo, la existencia de circulación colateral y la presencia de vasoespasmo en el momento de la rotura (Vidán 2006).

La definición de síndrome coronario agudo engloba el espectro de condiciones compatibles con isquemia miocárdica aguda y/o infarto, debido a la reducción abrupta del flujo sanguíneo coronario (Coll *et al.* 2016).

El infarto agudo de miocardio es la necrosis de las células del miocardio como consecuencia de una isquemia prolongada producida por la reducción súbita de la irrigación sanguínea coronaria, que compromete una o más zonas del miocardio (Coll *et al.* 2016).

El término infarto agudo de miocardio se debe usar cuando haya daño miocárdico agudo con evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda y detección de un aumento o caída de los valores de troponinas cardio específicas con al menos un valor por encima del límite superior del percentil 99 y al menos una de las siguientes condiciones: síntomas de isquemia miocárdica, cambios isquémicos nuevos en el electrocardiograma, aparición de ondas Q patológicas, evidencia por imagen de pérdida de miocardio viable o anomalías regionales de la motilidad de la pared nuevas siguiendo un patrón compatible con una etiología isquémica e identificación de un trombo coronario por angiografía o autopsia (ESC *et al.* 2019).

4.3.2 Síndrome coronario agudo y SARS-CoV-2

Los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica o aquellos con probabilidad de enfermedad aterosclerótica, presentan un mayor riesgo de desarrollar un SCA. La infección produce aumento de los requerimientos miocárdicos de oxígeno, habitualmente vinculado a insuficiencia respiratoria, pudiendo desencadenar un infarto agudo de miocardio tipo II, secundario a desequilibrio en la oferta/demanda de oxígeno. Por otro lado, la respuesta inflamatoria sistémica puede desestabilizar las placas ateroscleróticas coronarias provocando un infarto de miocardio tipo I. En una serie de 19 pacientes con SCA con elevación del ST e infección por SARS-CoV-2, se observó amplia variabilidad en la presentación, con alta prevalencia de enfermedad coronaria no obstructiva y mal pronóstico (72% de mortalidad intrahospitalaria). Los autores destacan la presencia casi constante de dímero D elevado (18/19 pacientes) (Noria *et al.* 2020).

El incremento de los niveles de troponinas cardíacas, péptidos natriuréticos y dímero D tiene un valor pronóstico en pacientes con infección por SARS-CoV-2 (COVID-19) con un aumento en el riesgo de infarto agudo de miocardio (Bono *et al.* 2020).

Es fundamental reconocer cuándo coexisten el compromiso cardiaco y pulmonar en un mismo paciente, ya que las infecciones virales sobre el sistema cardiovascular pueden incrementar el riesgo de infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, arritmias cardíacas, por mecanismos diversos (Bono *et al.* 2020).

Los pacientes que sufren un infarto de miocardio y están infectados por el SARS-CoV-2 presentan una mortalidad cinco veces superior de aquellos pacientes con infarto que no tienen COVID-19. Así lo pone de manifiesto un estudio del Grupo de Trabajo de la Asociación de Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (SEC). La investigación analizó un total de 1,010 pacientes con infarto de miocardio que llegaron a los hospitales españoles entre el 14 de marzo y el 30 de abril de 2020. Del total de pacientes con infarto de miocardio atendidos, el 10.9% tenía PCR positiva. Estos pacientes presentaron una mortalidad intrahospitalaria del 23.1%, mientras que la tasa de mortalidad durante el ingreso en los infartos sin COVID-19 se situó en el 5.7%. Pero, además, a su llegada al hospital, los pacientes con coronavirus presentaban más insuficiencia cardiaca y también tuvieron más complicaciones tras el tratamiento del infarto de miocardio. La trombosis del stent y el shock cardiogénico son algunas de las complicaciones más temidas del intervencionismo coronario percutáneo por sus consecuencias catastróficas. Estos resultados tienen un gran impacto en la práctica clínica diaria porque plantean que el tratamiento antitrombótico en pacientes con infarto de miocardio debería ser probablemente más agresivo en aquellos pacientes con COVID-19 para prevenir complicaciones (Rodríguez 2020).

Entre el 1 de marzo y el 15 de mayo de 2020, ingresaron 3,108 pacientes con infección por SARS-CoV-2 en el Hospital Universitario Fundación Alarcón y en el Hospital Universitario Infanta Leonor, en Madrid, con reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa (PCR-RT) positiva para SARS-CoV-2 o cuadro clínico altamente sugestivo con PCR-RT negativa. No se excluyó a ningún paciente (De Cortina *et al.* 2021).

Todos los pacientes que sufrieron un SCA durante el transcurso de la infección en el período de ingreso hospitalario (grupo SCA-COVID) se registraron en base de datos específica, asignándoles un código numérico. Se obtuvieron los datos clínicos de los pacientes mediante la revisión de las historias clínicas electrónicas. A aquellos pacientes con SCA y COVID-19 dados de alta se les contactó telefónica o presencialmente a los 3 meses de seguimiento. Se revisaron los SCA intrahospitalarios en el mismo intervalo del 2019 (grupo SCA-2019) en pacientes hospitalizados por causa no cardiológica, y se comparó la incidencia de SCA, características basales, manejo y pronóstico entre ambas poblaciones (De Cortina *et al.* 2021).

En la cohorte de 3,108 pacientes COVID-19, durante el período de estudio, 10 pacientes se diagnosticaron con SCA en su evolución hospitalaria, lo que supone una incidencia de 3.31%. Predominantemente eran varones, con edad mediana de 68 años y mayoritariamente hipertensos (70%). En el mismo período de 2019 ingresaron 6,952 pacientes en ambos centros, diagnosticándose 7 SCA durante su ingreso, lo que supone una incidencia del 1.01%. La diferencia de incidencias entre ambas poblaciones resultó estadísticamente significativa ($p=0.013$), destacando mayor incidencia de SCA entre los pacientes COVID-19. Los pacientes del grupo SCA-2019 tenían mayor edad, con perfil de riesgo cardiovascular más desfavorable y más antecedentes de enfermedad coronaria previa. Destacó una mayor proporción de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCASEST) en los pacientes SCA-2019, con similares tasas de realización de coronariografía, pero menor porcentaje de enfermedad multivaso. Se analizaron los marcadores analíticos de daño miocárdico y de inflamación con una tendencia a mayor elevación en SCA-COVID-19, sobre todo el dímero D (3709 ng/mL). En el ingreso hubo mayor número de complicaciones y de muertes en la población SCA-COVID, frente a SCA-2019 (De Cortina *et al.* 2021).

En el grupo SCA-COVID hubo predominio de clínica respiratoria, con neumonía en casi todos los pacientes y criterios de infección grave o crítica en 6 pacientes. El tiempo medio desde el inicio de COVID-19 hasta SCA fue de 9.7 días. La mayoría fueron tratados con hidroxicloroquina y heparina de bajo peso molecular (De Cortina *et al.* 2021).

El tiempo medio de seguimiento en el grupo SCA-COVID fue de 113+/- 14 días, con 2 reingresos y un fallecimiento por insuficiencia cardiaca aguda. Por tanto, la mortalidad a 3 meses del grupo SCA-COVID fue del 30%, con una tasa de reingresos del 20%. (De Cortina *et al.* 2021).

4.4 Isquemia mesentérica aguda (IMA)

4.4.1 Definición

La isquemia mesentérica aguda (IMA) se puede definir como el déficit del aporte sanguíneo que depende de la arteria mesentérica superior (AMS), y conduce a una afectación de intestino delgado y/o colon derecho, frecuentemente de curso rápido y mortal (Cano-Matías *et al.* 2019).

La IMA es una emergencia vascular cuyo diagnóstico sigue siendo un reto clínico, tanto diagnóstico como terapéutico. Los síntomas son poco específicos y la falta de reconocimiento antes del desarrollo de necrosis intestinal es responsable de la mortalidad de la enfermedad, inaceptablemente alta (50-80%) a pesar del avance en técnicas diagnósticas y tratamientos endovasculares y quirúrgicos. Las causas de isquemia mesentérica aguda se pueden dividir en arterial (90-95%) y venosa (5-10%). De ellas, las causas arteriales de origen embólico representan casi el 50% de los episodios de IMA, de las cuales, las arritmias suelen ser el factor precipitante más frecuente (Cano-Matías *et al.* 2019).

Son pacientes con antecedentes personales de enfermedades cardiovasculares (infarto de miocardio, insuficiencia cardiaca, fibrilación auricular, endocarditis, etc.) con émbolos que se alojan habitualmente a 3-10 cm distalmente al origen de la AMS, respetando colon proximal y yeyuno (irrigado por ramas pancreático duodenales). El 15% suele presentarse como trombosis de AMS y, en su mayoría, son pacientes de edad avanzada, con arterioesclerosis importante y episodios previos de dolor abdominal postprandial. El trombo suele localizarse al inicio de la AMS, siendo más frecuente una isquemia mayor (Cano-Matías *et al.* 2019).

La trombosis venosa mesentérica representa menos del 10% de los casos, y puede ser aguda, subaguda y crónica. La primera cursa similar a la IMA (provocada por alteración en la coagulación como causa primaria o por procesos inflamatorios-infecciosos intraabdominales, como causa secundaria). El 20% son idiopáticas (Cano-Matías *et al.* 2019).

4.4.2 Isquemia mesentérica aguda y SARS-CoV-2

Las complicaciones tromboembólicas han sido reconocidas cada vez más en pacientes con neumonía por COVID-19. Además de la trombosis venosa profunda y la tromboembolia pulmonar, la isquemia mesentérica aguda (IMA) ha sido reportada en los pacientes con COVID-19 severo. La IMA es una complicación poco frecuente pero devastadora con un alto grado de mortalidad, por lo que la sospecha clínica, diagnóstico y tratamiento temprano es esencial para evitar la morbimortalidad asociada a este trastorno. El mecanismo fisiopatológico exacto responsable de la IMA en presencia de SARS-CoV-2 aún no se ha identificado con certeza. Tentativamente se han considerado cuatro mecanismos responsables del desarrollo de IMA (Parry *et al.* 2020):

- Primero, la hipercoagulabilidad inducida por el estado inflamatorio, lesión endotelial, la hipoxia y la inmovilización pueden precipitar trombosis vascular mesentérica. Preliminarmente la evidencia patológica ha evidenciado necrosis intestinal con trombosis de pequeño vaso, involucrando las arteriolas submucosas.
- Segundo, los niveles elevados del factor de Von Willebrand han sido reportados en pacientes con la forma severa de COVID-19. El factor de Von Willebrand es liberado por los cuerpos de Weibel-Palade en respuesta al daño endotelial. El endotelio vascular expresa enzima convertidora de angiotensina 2, el receptor objetivo para el SARS-CoV-2, lo cual posiblemente explica el tropismo celular endotelial del SARS-CoV-2 en la subsecuente disfunción endotelial con la resultante trombosis vascular.
- Tercero, la expresión de enzima convertidora de angiotensina 2 en los enterocitos del intestino delgado, que son receptores objetivos de SARS-CoV-2, puede resultar en tropismo intestinal y daño intestinal directo.
- Cuarto, el shock o compromiso hemodinámico que comúnmente se asocia con neumonía severa por COVID-19 puede llevar a isquemia mesentérica no oclusiva.

Los pacientes con COVID-19 severo complicado con isquemia mesentérica aguda pueden presentarse con dolor abdominal, nausea/vómitos, diarrea, distensión abdominal o empeoramiento sistémico (sepsis). Las pruebas sanguíneas pueden mostrar elevación de los niveles de lactato y de los productos de degradación de la fibrina (dímero D). Sin embargo, ambos test no son específicos y pueden estar elevados en COVID-19 severo sin que este se presente complicado por isquemia mesentérica aguda. En la tomografía computarizada, el engrosamiento de la pared intestinal, edema y dilatación intestinal (>3 cm) debe elevar la sospecha de isquemia mesentérica aguda en el paciente COVID-19 (Parry *et al.* 2020).

La presencia de neumatosis intestinal o gas portal sugiere isquemia intestinal. Pero la presencia de neumatosis debe ser interpretada con precaución ya que puede también ser secundario a la ventilación mecánica en los pacientes con COVID-19 (Parry *et al.* 2020).

Un metaanálisis que incluyó un total de 792 artículos, encontró 22 estudios, incluyendo 3 estudios de cohorte, 3 series de casos, 12 reportes de caso y 4 cartas para editores aludiendo a la isquemia mesentérica aguda que ocurre en los pacientes con COVID-19 severo. Se encontró que los 31 pacientes que presentaron IMA tenían una edad media de 59 +/- 12.7 años (rango de edad: 28-80) y de los cuales 23 pacientes eran hombres (74.2%), 7 pacientes (22.5%) mujeres y 1 paciente en el cuál no se documentó el género. La presentación común de afectación gastrointestinal en estos pacientes con COVID-19 fue fiebre (10 pacientes, 32.2%), tos seca (9 pacientes, 29%), y dificultad para respirar (8 pacientes, 25.8%). Adicionalmente, los síntomas gastrointestinales fueron, dolor abdominal (19 pacientes, 61.3%) y nauseas/vómitos (10 pacientes, 32.2%). Los estudios de imagen evidenciaban trombosis mesentérica arterial o venosa, seguido de signos imagenológicos de isquemia del intestino delgado (Keshavarz *et al.* 2021).

Además; 11 pacientes (35.4%) requirieron admisión directa en la unidad de cuidados intensivos, 9 pacientes (29%) demostraron compromiso arterial resultando en isquemia con evidente tromboembolismo mesentérico arterial, 6 pacientes (19.3%) mostraron trombos que ocluían el sistema portal o la vena mesentérica superior. En los pacientes restantes, no se identificó hallazgos anormales o compatibles con isquemia mesentérica aguda en los estudios de imagen (Keshavarz *et al.* 2021).

Eventualmente, 5 pacientes (16.1%) fueron dados de alta del hospital, de los cuales 4 pacientes (12.9%) presentaron readmisión. Otros 5 pacientes (16.1%) permanecieron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos al momento de la publicación de los reportes de caso, y 12 pacientes (38.7%) murieron (Keshavarz *et al.* 2021).

La realización de laparotomía y resección intestinal parcial fue practicada en 22 pacientes, de los cuales 6 pacientes (27.2%) murieron en los primeros días después de la resección, 8 pacientes fueron transferidos a la unidad de cuidados intensivos después de la cirugía y 1 paciente fue exitosamente dado de alta después de la resección de 80 centímetros de yeyuno isquémico y 7 días de estancia en unidad de cuidados intensivos (Keshavarz *et al.* 2021).

Como se mencionó anteriormente, 12 pacientes (38.7%) de la población incluida en la revisión sistemática, fallecieron debido a isquemia mesentérica aguda. Todos estos casos demostraron síntomas gastrointestinales moderados y severos, de los cuales 11 pacientes (35.5%) murieron en los primeros días después de la resección intestinal debido a choque séptico refractario o fallo multiorgánico. Se concluyó que tanto los eventos trombóticos macro y microvasculares son comunes en los pacientes infectados por SARS-CoV-2. Ha sido reportado que las complicaciones microvasculares son detectadas es estadios tempranos de la enfermedad, y los eventos macrovasculares son frecuentemente observados en pacientes severamente enfermos. Hoy en día es bien conocido que el estado de hipercoagulabilidad inducido por la infección por SARS-CoV-2 resulta en complicaciones micro y macrovasculares. En estudios recientes, se ha sugerido que todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 deben ser sometidos a una revisión del perfil de coagulación y a tromboprofilaxis (Keshavarz *et al.* 2021).

4.5 Evento cerebrovascular isquémico agudo (ECV)

4.5.1 Definición

El evento cerebrovascular (ECV) o Stroke, se define como un síndrome clínico de origen vascular, caracterizado por la aparición de signos y síntomas rápidamente progresivos, debidos a una pérdida de una función focal y que dura más de 24 horas (Ministerio de Salud, Argentina 2017).

Es la necrosis tisular producida como resultado de un aporte sanguíneo regional insuficiente al cerebro (Muñoz 2010).

La enfermedad vascular cerebral isquémica se define como el conjunto de afecciones clínicas caracterizadas por un déficit neurológico de inicio súbito secundario a la oclusión total o parcial de una arteria cerebral. En el espectro clínico de esta enfermedad se incluyen el evento cerebral isquémico y el ataque isquémico transitorio, que clásicamente eran diferenciados con base en la duración del cuadro clínico, no obstante, actualmente se usan los hallazgos radiológicos para clasificarlos. De esta manera, se entiende como evento vascular cerebral isquémico al deterioro neurológico súbito y focal con evidencia de un infarto en los estudios de imagen, mientras que el ataque isquémico transitorio se caracteriza por un déficit transitorio seguido de recuperación rápida de las funciones neurológicas (generalmente en menos de una hora) sin evidencia de cambios permanentes asociados con infarto en las imágenes cerebrales (Choreño-Parra *et al.* 2019).

4.5.2 Evento cerebrovascular isquémico agudo y SARS-CoV-2

Una revisión de casi 28,000 registros del departamento de emergencia muestra que menos del 2% de los pacientes diagnosticados con COVID-19 sufrieron un evento cerebrovascular isquémico, pero los que lo hicieron tuvieron un mayor riesgo de requerir atención a largo plazo después del alta hospitalaria. Esos son los hallazgos de un estudio realizado por investigadores de la Facultad de Medicina de la Universidad de Missouri en los Estados Unidos de América (Ortiz *et al.* 2020).

Los investigadores se asociaron con el Instituto Missouri de Ciencia de Datos e Informática y el Instituto Tiger para la innovación en salud de Estados Unidos de América para revisar los datos de 54 instalaciones de atención médica. Encontraron que 103 pacientes (1.03%) desarrollaron un evento cerebrovascular isquémico entre 8,103 pacientes con COVID-19 (Ortiz *et al.* 2020).

Comparativamente, 199 pacientes (1.0%) desarrollaron un evento cerebrovascular entre 19,513 pacientes que no tenían COVID-19. De acuerdo con el Doctor Adnan Qureshi, profesor de neurología clínica en la Escuela de la Universidad de Missouri, los pacientes con COVID-19 que desarrollaron un evento cerebrovascular isquémico agudo eran mayores, de raza negra y tenían mayor frecuencia de factores de riesgo cardiovascular (Adnan *et al.* 2020).

Similares resultados se obtuvieron en un estudio retrospectivo que tenía como objetivo comparar la tasa de accidente cerebrovascular isquémico entre pacientes con COVID-19 y pacientes con influenza, una enfermedad viral respiratoria previamente asociada con accidente cerebrovascular isquémico y el cuál fue realizado en el estado de Nueva York, en donde, entre 1,916 pacientes con visitas al departamento de emergencias u hospitalizaciones con COVID-19, 31 pacientes (1.6%; IC 95%, 1.1%-2.3%) tuvieron un evento cerebrovascular isquémico agudo. La media de edad de los pacientes con accidente cerebrovascular fue de 69 años (rango intercuartil, 66-78 años); 18 (58%) eran hombres. El accidente cerebrovascular fue el motivo de presentación hospitalaria en 8 casos (26%). En comparación, 3 pacientes de 1,486 con gripe (0.2%; IC 95%, 0.0%-06%) tuvieron un accidente cerebrovascular isquémico agudo. Después del ajuste por edad, sexo y raza, la probabilidad de accidente cerebrovascular fue mayor con la infección por COVID-19 que con la infección por influenza (odds ratio, 7.6; IC 95%, 2.3-25.2). La asociación persistió en los análisis de sensibilidad ajustando los factores de riesgo vascular, la sintomatología viral y el ingreso en la unidad de cuidados intensivos (Merkler *et al.* 2020).

En Colombia, los pacientes con COVID-19 desarrollan tal respuesta inflamatoria sistémica que puede generar un estado de hipercoagulabilidad. Con niveles elevados de proteínas protrombóticas, como dímero D y fibrinógeno, que han sido identificados como marcadores de mal pronóstico (Ortiz *et al.* 2020).

Un estudio de enfermos críticos mostró alteraciones en el fibroelastograma con menor tiempo de formación del coágulo y mayor firmeza de este, reflejando un profundo estado de hipercoagulabilidad. Clínicamente esto se ve reflejado en el aumento de la morbilidad, ya que hasta 31% de los sujetos críticamente enfermos presentan alguna complicación trombótica (Ortiz *et al.* 2020).

El evento cerebrovascular isquémico agudo tiene una incidencia de 3.7 a 5% en pacientes con COVID-19. La relación entre la infección por SARS-CoV-2 con el ECV es preocupante. Se ha visto una disminución en los pacientes que acuden al servicio de urgencias con síntomas de ECV, una teoría pueden ser el miedo de salir de sus casas, lo cual impacta su desenlace. La Revista Colombiana de Neurología realizó una revisión de la literatura sobre el desarrollo de ECV en el paciente con COVID-19 e inicialmente se identificaron 9 estudios los cuales se revisaron completamente. Todos los estudios fueron reportes de caso o series de casos. La población total incluida fue de 43 pacientes con una edad promedio de 67.4 años, y la mayoría fueron hombres (58%). En los hospitales de Wuhan, lugar donde se inició la propagación del virus SARS-CoV-2, el promedio fue de 76 años. Los países de origen de los estudios fueron: 2 de China (n=14), 2 de Estados Unidos (n=9), 1 de Reino Unido (n=6), 1 de España (n=1), 1 de Italia (n=9) y 1 de Turquía (n=4). En relación con las comorbilidades, sólo se reportaron para cada individuo en 7 de los 8 estudios, es decir en 28 pacientes. De estos, 15 eran hipertensos, 8 diabéticos, 5 tenían dislipidemia, 5 antecedente de ECV y 6 antecedente de enfermedad cardiovascular. Dentro de los principales hallazgos, se encontró que el 45.5% de los casos con información de la etiología del ECV (n=11) corresponden a enfermedad de vaso grande, mientras que la etiología cardioembólica y enfermedad de vaso pequeño, representa el 27.3% cada una. Por otro lado, en la localización del ECV solo 8 de los 23 casos, con datos de esta variable, presentaron afectación en múltiples territorios vasculares (35%). Adicionalmente, la mortalidad alcanzó un 27.5% de los 40 pacientes (Ortiz *et al.* 2020).

La severidad de la enfermedad por SARS-CoV-2 en pacientes con ECV se informó en 24 pacientes de los cuales un 16.6% presentó enfermedad crítica y un paciente con enfermedad moderada-severa, tuvieron antecedente de ECV previo a la infección. Adicionalmente, en los 14 pacientes que tuvieron COVID-19 clasificada como severa, el promedio de días entre la manifestación de la enfermedad viral y el desarrollo de ECV fue de 11.7 días con un rango intercuartil de 7.7 días. Mientras que, en los pacientes en que la enfermedad por SARS-CoV-2 se clasificó como crítica (n=4), el promedio de días hasta la presentación de ECV fue de 21.2 días con un rango intercuartil de 10.2 días. En el caso de pacientes con enfermedad no severa (n=6), el promedio de días entre el inicio de los síntomas por COVID-19 y el ECV fue de 1.5 días con un rango intercuartil de 0.75 (Ortiz *et al.* 2020).

En cuanto a los paraclínicos, llamó la atención la elevación del dímero D en 22 de los 29 pacientes (76%) en los que se presentó el dato. Así como niveles de fibrinógeno por encima del límite superior en 12 de 13 casos (92%) con este laboratorio. Por otra parte, se identificaron anticuerpos antifosfolípidos en 4 de 7 pacientes. La proteína C reactiva, se encontró elevada en los 19 pacientes con dato disponible. El lactato deshidrogenasa en 9 de 11 pacientes (82%) y ferritina en 10 de 17 (59%), todos estos marcadores de inflamación. Diez pacientes reportaron datos de tomografía axial computarizada (TAC) (25%), 3 resonancia magnética (RM) (7%). Los principales hallazgos fueron la presencia de trombos en 8 de 14 (57%) y el compromiso de la arteria cerebral media en 7 de 14 (50%) pacientes. Sumado a esto, en 37 de 43 (86%) se informó cuál tratamiento recibieron para el ECV; 13.5% recibió trombólisis intravenosa y 16% tratamiento endovascular. Veintisiete pacientes recibieron únicamente tratamiento farmacológico de 37 (73%); 46% fue tratado con terapia anticoagulante y 51% antiagregante. Este estudio mostró que la población mayor de 66 años tenía más comorbilidades que aquellos pacientes jóvenes encontrados (Ortiz *et al.* 2020).

Sin embargo, llama la atención que 2 pacientes de los 4 descritos tenían antecedente de diabetes. Esto es importante ya que dentro de la fisiopatología del ECV, la diabetes se considera uno de los factores de riesgo más relevantes (Ortiz *et al.* 2020).

La hipertensión arterial como comorbilidad fue anotada con mayor frecuencia dentro de los estudios. Si bien se conoce que la hipertensión crónica pobremente controlada causa principalmente ECV menores en territorio de cápsula interna, tálamo, puente y cerebelo, en los casos mencionados en este estudio asociados a SARS-CoV-2, se encontró principalmente la oclusión de vaso grande (Ortiz *et al.* 2020).

4.6 Trombosis aórtica abdominal aguda

4.6.1 Definición

La oclusión aguda de la aorta abdominal es una entidad poco frecuente si se la compara con los otros territorios arteriales. Dentro de las causas más frecuentes se mencionan la embolia de origen cardiaco, en segundo lugar, la trombosis de la aorta, producto de enfermedad ateromatosa subyacente de ésta, trombosis in situ por síndrome de hipercoagulabilidad y con menos frecuencia, la disección de la aorta torácica extendida a la aorta abdominal, el aneurisma de la aorta abdominal trombosado, trauma y como rareza, embolia proveniente de mixoma cardiaco (Marín *et al.* 2004).

Es un cuadro de difícil diagnóstico que puede simular un evento neurológico, renal o un abdomen agudo quirúrgico, sin embargo, tiene un patrón común que es la isquemia de las extremidades inferiores. Tiene una morbimortalidad alta, como consecuencia de los grandes territorios isquemiados y de la misma reperfusión de éstos cuando se hace en forma tardía (Marín *et al.* 2004).

4.6.2 Trombosis aórtica abdominal aguda y SARS-CoV-2

La trombosis aórtica abdominal aguda es una enfermedad atípica con morbilidad entre 30% y 74% y una mortalidad de 34% a 62% (Sainz-González *et al.* 2020).

La incidencia reportada por algunas publicaciones sobre el desarrollo de trombosis aórtica abdominal aguda y SARS-CoV-2 es baja. COVID-19 es una enfermedad con un alto índice de mortalidad en pacientes críticos. Cerca de 20% de los pacientes se presenta con complicaciones, incluidas los trastornos de la coagulación. Los procesos trombóticos e inflamatorios también están fuertemente asociados a COVID-19. Existe un consenso general de que el proceso inflamatorio que se desarrolla después de una infección viral es desencadenado por una activación masiva de macrófagos que genera una tormenta de citocinas. A pesar de que la tromboembolia pulmonar es la complicación trombótica más frecuente en el paciente COVID-19, la trombosis arterial puede ser aún más importante y el desarrollo de la trombosis aórtica abdominal aguda y sus repercusiones son evidencia de ello. El síndrome antifosfolípido, una condición autoinmune que genera hipercoagulabilidad es causado por anticuerpos dirigidos contra las proteínas unidas a fosfolípidos de las membranas celulares. Algunas infecciones virales son causas conocidas de síndrome antifosfolípidos. Recientemente, se ha publicado estudios de series de casos de pacientes COVID-19 con trombosis isquémica de miembros inferiores en quienes se detectaron anticuerpos antifosfolípidos. En 3 casos, la trombosis aórtica abdominal aguda acompañada de anticoagulante lúpico positivo podría ser consistente con síndrome antifosfolípidos. El tiempo de presentación de la trombosis es interesante. En un análisis retrospectivo de pacientes con COVID-19 con trombosis isquémica de miembros inferiores, el tiempo medio entre el establecimiento de las manifestaciones clínicas del COVID-19 y el desarrollo de manifestaciones trombóticas, especialmente isquemia de miembros inferiores, fue de 19 días (Sainz-González *et al.* 2020).

4.7 Coagulación intravascular diseminada

4.7.1 Definición

La coagulación es un proceso fisiológico en el que participan las plaquetas, los leucocitos, el endotelio vascular, el sistema de coagulación, el sistema de anticoagulación y el sistema fibrinolítico, cuyo objetivo es evitar la pérdida de sangre ante la lesión del endotelio vascular. La coagulación puede ser activada durante los estadios inflamatorios, las enfermedades malignas o las infecciones; esa activación está mediada por diversas moléculas, como el factor de necrosis tumoral (TNF), la interleucina 1 (IL-1), la IL-6, la IL-8, entre otros. En la mayoría de los casos no hay complicaciones, debido a que es un proceso fisiológico y ocurre cotidianamente (Álvarez-Hernández y Herrera-Almanza 2018).

En ocasiones, esta activación puede llegar a ser patológica con características sistémicas y se denomina coagulación intravascular diseminada, que es un síndrome caracterizado por la activación de la cascada de coagulación y fibrinólisis, que ocasiona la formación de trombos y embolización de los mismos en el lecho microvascular, este proceso puede originar amputaciones, gangrena e incluso la muerte por el daño de la perfusión de tejidos y órganos vitales, de ahí la importancia de un diagnóstico y tratamiento oportunos. Para llegar al diagnóstico de la coagulación intravascular diseminada se requiere la asociación del cuadro clínico del paciente, pruebas de coagulación y hemograma (Álvarez-Hernández y Herrera-Almanza 2018).

La coagulación intravascular diseminada (CID) es desencadenada por complicaciones, como sepsis, quemaduras, traumatismos graves, cáncer, malignidades hematológicas, medicamentos como rifampicina, rituximab y quimioterapia, entre otras, por tanto, el tratamiento oportuno de esas enfermedades o la suspensión de los fármacos implicados son la piedra angular del tratamiento de la CID (Álvarez-Hernández y Herrera-Almanza 2018).

4.7.2 Coagulopatía intravascular diseminada y SARS-CoV-2

Pocos estudios informan sobre la incidencia de coagulopatía intravascular diseminada (CID) de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia y existe poca evidencia de que su presencia se asocie a mayor mortalidad (Baeza *et al.* 2020).

De acuerdo con el Comité Científico y de Estandarización de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (SITH), la coagulopatía intravascular diseminada se define como un síndrome adquirido en el que ocurre una activación intravascular de los sistemas de coagulación de manera sistémica, caracterizada por fenómenos trombóticos o hemorrágicos, junto con alteraciones características en valores de laboratorio, que se acompaña de desarrollo de disfunción orgánica como expresión de la activación de la coagulación. La CID ha demostrado ser un predictor de mortalidad en pacientes con sepsis grave y shock séptico. Algunos estudios difieren en cuanto a la prevalencia de CID y su asociación con el pronóstico del paciente con COVID-19 (Baeza *et al.* 2020).

En la tabla 5 se presentan los criterios y puntajes diagnósticos de coagulopatía intravascular diseminada utilizados por la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (Álvarez-Hernández y Herrera-Almanza 2018).

Tabla 5: Puntaje diagnóstico para Coagulopatía Intravascular Diseminada de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia

PUNTAJE DIAGNÓSTICO PARA COAGULOPATÍA INTRAVASCULAR DISEMINADA				
Puntos	**Plaquetas (por µL)**	**Prolongación TP (sobre el control)**	**Fibrinógeno (mg/dL)**	**Dímero D**
0	>100.000	< 3 segundos	> 100	Normal
1	<100.000	3 – 6 segundos	< 100	
2	< 50.000	> 3 segundos		Incremento leve
3				Incremento marcado
Interpretación: 5 puntos o más son diagnósticos de CID.				
Se considera incremento marcado los valores 10 veces por encima del límite superior normal informado por el laboratorio.				

Fuente: Álvarez-Hernández y Herrera-Almanza 2018.

Tang y colaboradores observaron que una gran proporción de pacientes fallecidos cumplían los criterios internacionales de CID según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (el 71.4% frente al 0.6% de los supervivientes). Se trata de un estudio con bajo nivel de evidencia, ya que el análisis se efectuó cuando una gran proporción de pacientes continuaban ingresados, sin reportar datos sobre la existencia de fallo multiorgánico, sepsis, síndrome de dificultad respiratoria ni clínica asociada a CID (trombosis o hemorragia) (Moreno *et al.* 2021).

Por otro lado, Lodigiani y colaboradores, en su análisis objetivaron una incidencia de CID según los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia mucho menor (2.2%), con mortalidad del 88% de los casos (n=7) (Lodigiani *et al.* 2020).

Lippi y colaboradores han publicado un metaanálisis de 9 estudios sobre 1,779 pacientes con COVID-19, 399 de ellos (22.4%) con enfermedad grave. El análisis reveló que el recuento de plaquetas fue significativamente menor en pacientes menos graves y menor aún en aquellos que fallecieron. En los 4 estudios (n=1,427) que mostraron datos sobre la tasa de trombocitopenia, esta se asoció con un riesgo 5 veces mayor de COVID-19 grave (OR 5.1; IC 95%: 1.8-14.6), sin hacer referencia a otros datos sugestivos de CID. En referencia a los tiempos de coagulación, Hung y colaboradores encontraron tiempos de protrombina más elevados en pacientes críticos. Sin embargo, en otros 2 trabajos se observaron niveles mayores de dímero D y fibrinógeno en los pacientes más graves, pero sin evidenciar alteraciones en los tiempos de coagulación a través de pruebas tradicionales y perfiles de tromboelastometría en un grupo de 22 casos ingresados en unidad de cuidados intensivos por COVID-19 comparados con controles sanos. Los casos mostraron niveles de fibrinógeno y dímero D significativamente más altos en comparación con los controles ($p<0.0001$). Además, se observaron perfiles de tromboelastometría con hipercoagulabilidad, como lo refleja el menor tiempo de formación de coágulos y la mayor firmeza máxima del coágulo ($p<0.001$). Con ello, concluyen que los pacientes con COVID-19 con hiperfibrinogenemia (que resulta en una mayor formación de fibrina y polimerización que puede predisponer a la trombosis) presentan una hipercoagulabilidad grave, en lugar de una coagulopatía de consumo, como es la coagulopatía intravascular diseminada (Moreno *et al.* 2021).

IV. CONCLUSIONES

1. El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2), causante de la enfermedad COVID-19, tiene proteínas estructurales S, M, N y E, a través de las cuales se une y penetra al epitelio respiratorio a través de la unión con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2), produciendo citocinas proinflamatorias.

2. La coagulopatía asociada a COVID-19 es consecuencia de la tormenta de citocinas, desencadenada por la respuesta inmune ante el SARS-CoV-2, la cual provoca lesión endotelial e hiperactivación de la cascada de la coagulación que culmina con generación de fibrina a nivel vascular, favoreciendo así, la estasis sanguínea.

3. En la evaluación del paciente con infección por SARS-CoV-2, se considera al dímero D como el biomarcador de elección para el diagnóstico y monitoreo del estado de hipercoagulabilidad, y el cual en el rango de 230 ng/ml – 2,000 ng/ml, se asocia a mayor riesgo de enfermedad crítica (66%), eventos trombóticos (38%) y mortalidad (47%). Otros métodos diagnósticos, aunque menos sensibles y específicos, son el nivel de fibrinógeno, tiempo parcial de tromboplastina y recuento plaquetario.

4. Las principales complicaciones tromboembólicas en el paciente con SARS-CoV-2 son tromboembolia pulmonar, trombosis venosa profunda, síndrome coronario agudo, evento cerebrovascular isquémico agudo, coagulopatía intravascular diseminada, trombosis aórtica abdominal y torácica; siendo el 80% tromboembolia pulmonar y 31% trombosis venosa profunda las más frecuentes.

V. RECOMENDACIONES

1. Al Colegio de Médicos de Guatemala, capacitar al personal médico sobre la fisiopatología de la respuesta inmune que desencadena la infección por SARS-CoV-2, con el fin de tener claros los efectos y complicaciones extrapulmonares que permitan la detección temprana de los casos positivos.

2. Al Ministerio de Salud Pública de Guatemala, crear protocolos que obliguen a la medición de biomarcadores de la coagulación como dímero D, fibrinógeno, tiempos de coagulación y recuento plaquetario cada 24 a 48 horas, ya que son predictores efectivos del desarrollo de estado hipercoagulable y de mortalidad en el paciente COVID-19.

3. A los directores de los hospitales de la red nacional, establecer programas de capacitación continua sobre las manifestaciones extrapulmonares de la infección por SARS-CoV-2 que, en su mayoría, se trata de eventos tromboembólicos, con el fin de lograr la detección oportuna de los casos y se permita el establecimiento temprano de medidas terapéuticas.

4. Al personal médico que labora en hospitales de la red nacional y hospitales COVID-19, evaluar de forma obligatoria el riesgo tromboembólico en todos los pacientes positivos para SARS-CoV-2, con el uso de la escala de Padua y escala de Wells, para establecer tromboprofilaxis temprana, tanto en casos leves como en casos graves.

VI. REFERENCIAS

Adnan, I; Qureshi, W; Baskett, WI; Huang, W; Shyu, D; Myers, D; Raju, M; Lobanova, I; Suri, FK; Naqvi, H; French, BR; Siddiq, F; Gomez, CR; Shyu, CR. 2021. Acute ischemic stroke and COVID-19: an analysis of 27676 patiwents (en línea). Revista Stroke 52:905-912. Consultado 02 jul. 2021. Disponible en https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.120.031786 DOI:https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031786

Alvarado Amador, I; Bandera Anzaldo, J; Carreto Binaghi, LE; Pavón Romero, GF; Alejandre García, A. 2020. Etiología y fisiopatología del SARS-CoV-2 (en línea). Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica 33(Supl. 1):s5-s9. Consultado 29 jun. 2021. Disponible en https://www.medigraphic.com/pdfs/infectologia/lip-2020/lips201b.pdf

Álvarez-Hernández, LF; Herrera-Almanza, L. 2018. Coagulación intravascular diseminada: aspectos relevantes para su diagnóstico (en línea). Revista Medicina Interna de México 34(5):735-745. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2018/mim185j.pdf

Avila, J; Long, B; Holladay, D; Gottlieb, M. 2021. Thrombotic complications of COVID-19 (en línea). The American Journal of Emergency Medicine 39:213-218. Solo resumen. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0735675720308603 DOI: https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.065

Baeza, C; González, A; Torres, P; Pizzamiglio M; Arribas, A; Aparicio, C. 2020. Acute aortic thrombosis in COVID-19 (en línea). Journal of Vascular Surgery Cases and Innovative Techniques 6(Issue 3):483-486. Consultado 02 jul. 2021. Disponible en https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2468428720301040 DOI: https://doi.org/10.1016/j.jvscit.2020.06.013

Bao, C; Tao, X; Cui, W; Yi, B; Pan, T; Young, KH; Qian, W. 2020. SARS-CoV-2 induced thrombocytopenia as an important biomarker significantly correlated with abnormal coagulation function, increased intravascular blood clot risk and mortality in COVID-19 patients (en línea). Revista Experimental Hematology & Oncology 9(16). Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7366559/pdf/40164_2020_Article_172.pdf DOI: https://doi.org/10.1186/s40164-020-00172-4

Barco-Moreno, A; Cuellar-Canizales, A; Vilas-Cruz, M; Bravo-Rojas, M. 2020. Revisión de tema: hipercoagulabilidad asociada a COVID-19, acercamiento clínico (en línea). Revista Salutem Scientia Spiritus 6(Suppl 1):101-106 Consultado 30 jun. 2021. Disponible en https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus/article/download/2349/2898/

Bobadilla-Rosado, LO; Mier y Teran-Ellis, S; Lopez-Pena, G; Anaya-Ayala, JE; Hinojosa, CA. 2021. Clinical outcomes of pulmonary embolismin mexican patients with COVID-19 (en línea). Revista Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis 27:1-4. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/10760296211008988

Bono, JOE; Barcudi, R; Sarmiento, PE. 2020. Lesión miocárdica en el paciente con COVID-19: sus implicancias clínicas (en línea). Revista Argentina de Terapia Intensiva 37(2):18-23. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/download/718/812/

Cano-Matías, A; Marenco-de la Cuadra, B; Sánchez-Ramírez, M; Retamar-Gentil, M; Pérez-Margallo, E; Oliva-Mompeán, F; López-Ruiz, JA. 2019. Isquemia mesentérica aguda: un desafío aún no resuelto (en línea). Revista Cirugía Andaluza 30(1):57-65. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.asacirujanos.com/admin/upfiles/revista/2019/Cir_Andal_vol30_n1_09.pdf

Choreño-Parra, JA; Carnalla-Cortés, M; Gurdarrama-Ortiz, P. 2019. Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto (en línea). Revista Medicina Interna de México 35(1):61-79. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2019/mim191h.pdf

Cochrane Iberoamérica. c2021. El dímero D alto se asocia con mayor gravedad de COVID-19 (en línea, sitio web). Barcelona, España. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://es.cochrane.org/es/news/el-d%C3%ADmero-d-alto-se-asocia-con-mayor-gravedad-de-covid-19

Coll Muñoz, Y; Valladares Carvajal, FJ; Gonzáles Rodríguez, C. 2016. Infarto agudo de miocardio: actualización de la guía de práctica clínica (en línea). Revista Finlay 6(2):170-190. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en http://scielo.sld.cu/pdf/rf/v6n2/rf10206.pdf

De Cortina Camarero, C; Gómez Mariscal, E; Espejo Bares, V; Núñez García, A; Muñoz Aguilera, R; Botas Rodríguez, J. 2021. Infección por SARS-CoV-2: un factor predisponente para síndrome coronario agudo (en línea). Revista Medicina Clínica (Barcelona) 2021. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7843069/pdf/main.pdf DOI: https://doi.org/10.1016/j.medcli.2021.01.004

Díaz-Castrillón, FJ; Toro-Montoya, AI. 2020. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia (en línea). Revista Medicina & Laboratorio 24(3):183-250. Consultado 29 jun. 2021. Disponible en https://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf

ESC (European Society of Cardiology). 2015. Guía de práctica clínica de la ESC 2014 sobre el diagnóstico y el tratamiento de la embolia pulmonar aguda (en línea). Revista Española de Cardiología 68(1):64.e1-e45. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893214006216

ESC (European Society of Cardiology); ACC (American College of Cardiology); AHA (American Heart Association); WHF (World Heart Foundation). 2019. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio (en línea). Revista Española de Cardiología 72(1):72.e1-e27. Consultado 1 jul. 2021. Disponible en https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893218306365

Espinosa-Rosales, FJ. 2020. Inmunopatología de la infección por virus SARS-CoV-2 (en línea). Acta Pediátrica de México 41(Supl. 1):S42-S50. Consultado 29 jun. 2021. Disponible en https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apms201g.pdf

Galdamez, R; Alemán, A; González, D; Figueroa, P; González, L; Coguox, M; Tobías, A; Argüello, A; Lopez, R; Oliva, G; Salvadó, J; Rodríguez, L; López, A; Catañeda, A; Rosales. 2020. Diagnóstico y manejo de pacientes sospechosos y confirmados de COVID-19 (en línea). Guatemala, IGSS, Comisión de Crisis para el COVID-19 de la Subgerencia de Prestaciones en Salud. 67 p. Consultado 30 jun. 2021. Disponible en https://www.igssgt.org/wp-content/uploads/2020/05/guia-de-diagnostico-y-manejo-de-pacientes-sospechosos-y-confirmados-de-COVID-19-IGSS.pdf?id=731

Gonzáles-Villalva, A; de la Peña-Díaz, A; Rojas-Lemus, M; López-Valdez, N; Ustarroz-Cano, M; García-Peldez, I; Bizarro-Nevares, P; Fortoul, TI. 2020. Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19 (en línea). Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM 63(5):45-57. Consultado 29 jun. 2021. Disponible en https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2020/un205h.pdf

Hernández Peris, M; Torres Relucio, JJ. 2008. Neumonías adquiridas en la comunidad e infecciones pleurales (en línea). *In* Protocolos tratamiento antimicrobiano domiciliario endovenoso (TADE). Mirón Rubio, M; Estrada Cuxart, O; González Ramallo, VJ (coords.). Madrid, España, SEMI. p. 149-159. Consultado 06 jul. 2021. Disponible en https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/publicaciones/capitulo-11.pdf

Kerbikov, O; Orekhov, P; Borskaya, E; Nosenko N. 2021. High incidence of venous thrombosis in patients with moderate-to-severe COVID-19 (en línea). International Journal of Hematology 113(3):344-347. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7778684/ DOI: https://doi.org/10.1007/s12185-020-03061-y

Keshavarz, P; Rafiee, F; Kavandi, H; Goudarzi, S; Heidari, F; Gholamrezanehad, A. 2021. Ischemic gastrointestinal complications of COVID-19: a systematic review on imaging presentation (en línea). Revista Clinical Imaging 73:86-95. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0899707120305052 DOI:https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2020.11.054

Liao, SC; Shao, SC; Chen, YT; Chen, YC; Hung MJ. 2020. Incidence and mortality of pulmonary embolism in COVID-19: a systematic review and meta-analysis (en línea). Revista Critical Care 24(464). Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://ccforum.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13054-020-03175-z.pdf

Lodigiani, C; Iapidichino, G; Carenzo, L; Cecconi, M; Ferrazzi, P; Sebastian, T; Kucher, N; Studt, JD; Sacco, C; Bertuzzi, A; Sandri, MT; Barco, S; Humanitas COVID-19 Task Force. 2020. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy (en línea). Revista Thrombosis Research 191:9-14. Solo resumen. Consultado 02 jul. 2021. Disponible en https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0049384820301407

Majluf Cruz, A; García Chávez, J. 2010. Enfermedad tromboembólica venosa. *In* Hematología básica. Majluf Cruz, A; Pérez Ramírez, OJ (eds.). 2da ed. México, Garmarte Editorial. p. 575-596.

Marín P, J; Eulufi M, A; León Z, P; Olguín L, R; Manriquez C, L; Schweizer H, H. 2004. Oclusión aórtica aguda: una grave emergencia vascular de difícil manejo (en línea). Revista Chilena de Cirugía 56(4):380-384. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://cirujanosdechile.cl/revista_anteriores/PDF%20Cirujanos%202004_04/Rev.Cir.4.04.%2814%29.AV.pdf

Martínez Chamorro, E; Revilla Ostolaza, TY; Pérez Núñez, M; Borruel Nacenta, S; Cruz-Conde Rodríguez-Guerra, C; Ibáñez Sanz, L. 2020. Tromboembolismo pulmonar en pacientes con COVID-19: estudio de prevalencia en un hospital terciario (en línea). Revista Radiología 63:13-21. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.elsevier.es/es-revista-radiologia-119-pdf-S0033833820301405 DOI: https://doi.org/10.1016/j.rx.2020.09.010

Martínez-Montalvo, CM; Mondragón-Cardona, A; Maluche-Osorio, A; Tovar-Medina, JP; Salamanca-Muñoz, DF; Trujillo-Silva, GC; Quintero-Díaz, JM. 2018. Experiencia en el uso de tromboprofilaxis farmacológica en un hospital colombiano de tercer nivel (en línea). Revista Acta Médica Peruana 35(2):108-115. Consultado 06 jul. 2021. Disponible en http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172018000200005

Merkler, AE; Parikh, NS; Mir, S; Gupta, A; Kamel, H; Lin, E; Lantos, J; Schenk, EJ; Goyal, P; Bruce, SS; Kaham, J; Lansdale, KN; LeMoss, NM; Murthy, SB; Stieg, PE; Fink, ME; Iadecola, C; Segal, AZ; Cusick, M; Campion, TR; Diaz, I; Zhang, C; Navi, BB. 2020. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza (en línea). JAMA Neurology 77(11):1366-1372. Consultado 02 jul. 2021. Disponible en https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/2768098

Ministerio de Salud, Argentina. 2017. Accidente cerebrovascular (en línea). Boletín Las Enfermedades Crónicas No Transmisibles no. 12. 6 p. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en http://www.afam.org.ar/textos/10_05_2017/las_enfermedades_cronicas_no_transmisibles.pdf

Mondal, S; Quintili AL; Karamchandani, K; Bose, S. 2020. Thromboembolic disease in COVID-19 patients: a brief narrative review (en línea). Journal of Intensive Care 8(artículo 70). Consultado 30 jun. 2021. Disponible en https://jintensivecare.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40560-020-00483-y

Morejón Barragan, P. 2020. Coagulopatía y covid-19 (en línea, sitio web). México, Sociedad Interamericana de Cardiología. Consultado 30 jun. 2021. Disponible en http://www.siacardio.com/novedades/covid-19/coagulopatia-y-covid-19/

Moreno, G; Carbonell, R; Bodí, M; Rodríguez, A. 2021. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19 (en línea). Revista Medicina Intensiva 45(1):42-55. Consultado 02 jul. 2021. Disponible en https://www.medintensiva.org/es-revision-sistematica-sobre-utilidad-pronostica-articulo-S021056912030187X

MSP (Medicina y Salud Pública). 2020. Pacientes con COVID-19 tuvieron un tiempo prolongado de tromboplastina parcial activada (aPTT) (en línea, sitio web). Ponce, Puerto Rico, MSP. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://medicinaysaludpublica.com/noticias/general/pacientes-con-covid-19-tuvieron-un-tiempo-prolongado-de-tromboplastina-parcial-activada-aptt/6390

Muñoz Collazos, M. 2010. Enfermedades cerebrovasculares (ECV) (en línea). Acta Neurológica Colombiana 26(2):59-61. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87482010000200002

Noria, S; Bachini, JP; Ramos; MV. 2020. Coronavirus y sistema cardiovascular (en línea). Revista Uruguaya de Cardiología 35(2):221-226. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-04202020000200193
DOI:http://dx.doi.org/10.29277/cardio.35.2.13

Ortiz, M; Valencia, N; Moreno, E; Zafra, M; Espinel, L; Villareal, D; Hernández, L; Caro, P; Galindo, M; Sierra, V; Peña, A; Gutiérrez, M; Bayona, H. 2020. ACV y covid-19: una revisión de los estudios observacionales publicados en época de pandemia (en línea). Acta Neurológica Colombiana 36(2):63-74. Consultado 02 jul. 2021. Disponible en http://www.scielo.org.co/pdf/anco/v36n2/2422-4022-anco-36-02-63.pdf
DOI:https://doi.org/10.22379/24224022280

Páramo, JA. 2020. Coagulopatía y trombosis: similitudes y diferencias entre coronavirus patogénicos (en línea). Anales del Sistema Sanitario de Navarra 43(2):245-249. Consultado 30 jun. 2021. Disponible en https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v43n2/1137-6627-asisna-43-02-245.pdf

Parekh, Y; Altomare, NJ; McDonnell, EP; Blaser, MJ; Parikh, PD. 2021. Recurrence of upper extremity deep vein thrombosis secondary to COVID-19 (en línea). Revista Viruses 13(878). Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.mdpi.com/1999-4915/13/5/878/pdf

Parry, AH; Wani, AH; Yaseen, M. 2020. Acute mesenteric ischemia in severe coronavirus-19 (COVID-19): possible mechanisms and diagnostic pathway (en línea). Revista Academic Radiology 27(8). Solo resumen. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7245306/
DOI: https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.acra.2020.05.016

Rodríguez Leor, O. 2020. El infarto de miocardio mata cinco veces más en pacientes con COVID-19 que en pacientes sin infección (en línea, sitio web). Madrid, España, SEC. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://secardiologia.es/comunicacion/notas-de-prensa/notas-de-prensa-sec/11980-el-infarto-de-miocardio-mata-cinco-veces-mas-en-pacientes-con-covid-19-que-en-pacientes-sin-infeccion

Rosa, CM. 2020. Dímero D y COVID-19 (en línea). Buenos Aires, Argentina, Grupo Cooperativo Argentino de Hemostasia y Trombosis. 20 p. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.grupocaht.com/wp-content/uploads/2020/10/DD-y-COVID-19-DMT-Set-2020.pdf

Sáenz Morales, OA; Rubio, AM; Yomayusa, N; Gamba, N; Garay Fernández, M. 2020. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento (en línea). Acta Colombiana de Cuidado Intensivo 285:1-11. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.elsevier.es/es-revista-acta-colombiana-cuidado-intensivo-101-pdf-S012272622030104X

Sainz-González, F; Martínez-Izquierdo, A; Abdelkader-Abu-Sneimeh, A. 2020. Trombosis aorto-ilíaca en relación con COVID-19: a propósito de un caso (en línea). Revista Sanidad Militar 76(3):170-172. Consultado 06 jul. 2021. Disponible en https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1887-85712020000300170

Santos García, A; Millán del Valle, I; Cruzado Vega, L; Ruiz Ferrús, R; Tordera Fuentes, D; Sabater Belmar, A; Valenciano Moreno, R; Mompel Sanjuan, A. 2019. Tiempo parcial de tromboplastina activado prolongado sin coagulopatía subyacente en diálisis peritoneal (en línea). Revista Nefrología 39(2):111-222. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.revistanefrologia.com/es-tiempo-parcial-tromboplastina-activado-prolongado-articulo-S0211699518301255 DOI:10.1016/j.nefro.2018.07.006

Scudiero, F; Silverio, A; Di Maio, M; Russo, V; Citro, R; Personeni, D; Cafro, A; D'Andrea, A; Attena, E; Pezullo, S; Canonico, ME; Galasso, G; Pitì, A; Parodi, G. 2021. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: prevalence, predictors and clinical outcome (en línea). Revista Thrombosis Research 198:34-39. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7669475/ DOI:10.1016/j.thromres.2020.11.017

Tello-González, A; Rubio-Jurado, B; Íñiguez-Franco, P; Rebolloso, E; García Cruz, DE; Salazar-Páramo, M; Nava, A. 2011. Conceptos generales sobre dímero-D, coagulación y patología trombótica (en línea). Revista El Residente 6(1):51-58. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.medigraphic.com/pdfs/residente/rr-2011/rr111i.pdf

Triana-Bedoya, G; León-Cardona, L. 2020. Tormenta de citoquinas y SARS-CoV-2: el desafío inmunológico (en línea). Revista Salutem Scientia Spiritus 6(Supl. 1):161-166. Consultado 30 jun. 2021. Disponible en https://revistas.javerianacali.edu.co/index.php/salutemscientiaspiritus/article/download/2345/2896/

Valle, C; Bonaffini, PA; Dal Corso, M; Mercanzin, E; Franco, PN; Sonzogni, A; Vacca, G; Gianatti, A; Sironi, S. 2021. Association between pulmonary embolism and COVID-19 severe pneumonia: experience from two centers in the core of the infection Italian peak (en línea). European Journal of Radiology 137:1-8. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.ejradiology.com/action/showPdf?pii=S0720-048X%2821%2900093-0 DOI:https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2021.109613

Vargas-Lara, AK; Schreiber-Vellnagel, V; Ochoa-Hein, E; López-Ávila, A. 2020. SARS-CoV-2: una revisión bibliográfica de los temas más relevantes y evolución del conocimiento médico sobre la enfermedad (en línea). Revista Neumología y Cirugía de Tórax 79(3):185-196. Consultado 02 jul. 2021. Disponible en https://www.medigraphic.com/pdfs/neumo/nt-2020/nt203k.pdf DOI:https://dx.doi.org/10.35366/96655

Vargas-Ruiz, AG. 2016. El fibrinógeno: su fisiología e interacciones en el sistema de la coagulación (en línea). Revista Mexicana de Anestesiología 39(Supl. 2):321-323. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2016/cmas162g.pdf

Vidán Astiz, MT. 2006. Síndrome coronario agudo (en línea). *In* Tratado de geriatría para residentes. Madrid, España, SEGG/Editorial International Marketing & Communication. p. 325-332. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en http://ibdigital.uib.es/greenstone/collect/portal_social/index/assoc/segg0022.dir/segg0022.pdf

Windyga, J. 2020. Guías: COVID-19 y trastornos de la hemostasia: parte 1 (en línea). Revista Medycyna Praktyczna 7-8:59-58. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://empendium.com/manualmibe/covid19/244298,guias-covid-19-y-trastornos-de-la-hemostasia-parte-1

Yang, X; Yang, Q; Wang, Y; Wu, Y; Xu, J; Yu, Y; Shang, Y. 2020. Thrombocytopenia and its association with mortality in patients with COVID-19 (en línea). Journal of Thrombosis and Haemostasis 18(Issue 6):1469-1472. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32302435/

Zhang, L; Feng, X; Zhang, D; Jiang, C; Mei, H; Wang, J; Zhang, C; Li, H; Xia, X; Kong, S; Liao, J; Jia, H; Pang, X; Song, Y; Tian, Y; Wang, B; Wu, C; Yuan, H; Zhang, Y; Li, Y; Sun, W; Zhang, Y; Zhu, S; Wang, S; Xie, Y; Ge, S; Zhang, L; Hu, Y; Xie, M. 2020. Deep vein thrombosis in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China (en línea). Revista Circulation 142(Issue 2):114-128. Consultado 01 jul. 2021. Disponible en https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702 DOI:https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702

VII. ANEXOS

Anexo 1. Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	TIEMPO																			
	MARZO				ABRIL				MAYO				JUNIO				JULIO			
	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Inicio de la elaboración de la monografía.																				
Elaboración del capítulo I.																				
Elaboración del capítulo II.																				
Elaboración del capítulo III.																				
Elaboración del capítulo IV.																				
Finalización de monografía y corrección por asesora.																				
Monografía concluida, revisión y última corrección.																				
Entrega de la monografía finalizada a OCTGM.																				
Presentación de la monografía finalizada.																				

Fuente: Elaboración propia.

Anexo 2. Recursos

DESCRIPCIÓN DEL RECURSO	COSTO TOTAL
Equipo técnico:	
1. Internet.	Q 500.00
2. Computadora.	Q 500.00
3. Impresora.	Q 300.00
4. Escáner.	Q 25.00
Papelería y útiles:	
1. Tinta para impresión.	Q 300.00
2. Hojas papel bond tamaño carta.	Q 60.00
3. Lapiceros.	Q 30.00
4. Folders.	Q 20.00
5. Engrapadora.	Q 30.00
6. Ganchos para folder.	Q 15.00
7. Saca bocados.	Q 30.00
8. Encuadernados.	Q 200.00
Recurso humano:	
1. Investigador.	Q 1,000.00
2. Asesoría.	Q 3,000.00
3. Asesoría para la elaboración de bibliografías.	Q 1,000.00
Gastos varios:	
1. Licencia para descarga de revistas médicas.	Q 400.00
COSTO TOTAL	**Q 7,410.00**

Fuente: Elaboración propia.