



UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

FACULTAD DE ENFERMERÍA

**Evidencia y relación entre la disfunción endotelial y la
infección por SARS-CoV-2 en seres humanos.**

**Evidence and connection between endothelium disfunction and SARS-
CoV-2 infection in humans.**

Autor: Federico Jose Monteoliva de la Pedraja

Directora: Maria de Mar San Martín Díez de Teran

Curso 2021/2022

AVISO LEGAL

Este documento es el resultado del Trabajo Fin de Grado de un alumno, siendo su autor responsable de su contenido.

Se trata por tanto de un trabajo académico que puede contener errores detectados por el tribunal y que pueden no haber sido corregidos por el autor en la presente edición.

Debido a dicha orientación académica no debe hacerse un uso profesional de su contenido. Este tipo de trabajos, junto con su defensa, pueden haber obtenido una nota que oscila entre 5 y 10 puntos, por lo que la calidad y el número de errores que puedan contener difieren en gran medida entre unos trabajos y otros, La Universidad de Cantabria, el Centro, los miembros del Tribunal de Trabajos Fin de Grado, así como el profesor tutor/director no son responsables del contenido último de este Trabajo.”

CONTENIDO

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVE/ ABSTRACT AND KEY WORDS	3
1.1 RESUMEN	3
1.2 PALABRAS CLAVE	3
1.3 ABSTRACT	3
1.4 KEY WORDS	3
2. INTRODUCCIÓN	4
2.1 OBJETIVOS	5
2.2 METODOLOGÍA	5
2.3 DESCRIPCIÓN DE LOS CAPÍTULOS	6
2.4 JUSTIFICACIÓN	6
3. CAPITULO I: VIRUS DEL SARS-COV-2. DESCRIPCIÓN Y CARACTERÍSTICAS	7
3.1 ESTRUCTURA DEL VIRUS.....	7
3.2 ORIGEN Y TAXONOMÍA DEL VIRUS.....	8
3.3 VARIANTES Y CEPAS DEL SARS-CoV-2	10
3.4 FISIOPATOLOGÍA DEL VIRUS	11
3.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL VIRUS	12
4. CAPITULO II: ENDOTELIO VASCULAR Y SU PAPEL EN LA HOMEOSTASIS.	13
4.1 PAPEL DEL ENDOTELIO EN EL EQUILIBRIO HOMEOSTÁTICO	13
4.2 ALTERACIONES DEL ENDOTELIO Y SUS REPERCUSIONES	15
5. CAPITULO III: ALTERACIÓN FUNCIONAL DEL ENDOTELIO VASCULAR POR SARS-COV-2	16
5.1 INFECCIÓN DEL TEJIDO ENDOTELIAL	16
5.2 DISFUNCIÓN ENDOTELIAL MEDIADA POR SARS-CoV-2, ALTERACIONES Y CONSECUENCIAS	18
5.3 POSIBLES VÍAS DE TRATAMIENTO ACTUAL	23
6. CAPITULO IV: ROL DE LA ENFERMERÍA EN EL CUIDADO DE LOS PACIENTES INFECTADOS CON SARS-COV-2 CON RIESGO TROMBÓTICO	24
7. CONCLUSIONES	27
8. BIBLIOGRAFÍA.....	28

1. Resumen y Palabras Clave/ Abstract and Key Words

1.1 Resumen

A finales del año 2019 se inicia en Wuham, China, un brote de una enfermedad desconocida hasta el momento, el SARS-CoV-2. En pocos meses el nuevo tipo de coronavirus se había extendido a nivel mundial, contagiando a millones de personas y provocando miles de pérdidas en vidas humanas y económicas. La enfermedad en un primer momento se relacionó únicamente con la afectación a nivel respiratorio, sin embargo, pronto se descubrió que el virus tiene una afectación a nivel sistémico importante. Los fenómenos trombóticos y la alteración en la coagulación a causa de la infección por SARS-CoV-2 se han relacionado con la inducción de un estado disfuncional del endotelio vascular.

Un foco de investigación es, si el virus es realmente capaz de infectar directamente las células endoteliales, ya que existen evidencias contradictorias que apoyan y niegan la hipótesis. La necesidad de complementar métodos de investigación para detección del virus para poder determinar definitivamente la capacidad del COVID-19 de infectar células endoteliales es uno de los objetivos de las futuras investigaciones. A pesar de todo ello es innegable que los estados graves de la enfermedad se relacionan con la disfunción endotelial, causada por la capacidad de alterar la homeostasis vascular. La enfermería tiene un papel importante en la detección y abordaje de las complicaciones trombóticas derivadas de la disfunción.

1.2 Palabras clave

Sars-Cov-2; COVID-19; Disfunción endotelial; Trombosis, Enfermería

1.3 Abstract

By the end of 2019, an outbreak of an unknown disease, SARS-CoV-2, began in Wuham, China. In few months, the new type of coronavirus had spread worldwide, infecting millions of people and causing thousands of losses in human lives and economic resources. The disease was initially just related with respiratory affection; however, it was soon discovered that the virus had significant systemic involvement. Thrombotic phenomena and altered coagulation due to SARS-CoV-2 infection have been linked to the induction of a dysfunctional state of the vascular endothelium.

One of the research focuses is whether the virus is really capable of directly infecting endothelial cells, as there is evidence that support and denies the hypothesis. The need to complement researching methods for virus detection in order to definitively determinate the ability of COVID-19 to infect endothelial cells is one of the objectives of future research. Despite all this, it is undeniable that severe diseases states are related to endothelial dysfunction, caused by the ability to alter vascular homeostasis. Nursing has an important role in detection and management of thrombotic complications derived from the dysfunction.

1.4 Key words

Sars-Cov-2; COVID-19; Endothelial dysfunction Thrombosis; Nursing

2. Introducción

La historia del hombre esta estrechamente condicionada por la relación entre los seres humanos y las enfermedades infecciosas. Siendo esta relación la causa, en muchas ocasiones, de cambios sociales, culturales y demográficos que han definido el curso de la historia. El momento y contexto histórico ha definido el alcance, desarrollo y consecuencias de las epidemias y pandemias sufridas, En las circunstancias actuales de globalización, en las que se registra un importante aumento del intercambio y movimiento continuo de gente y productos, el desarrollo y la forma de afrontar las pandemias adopta un enfoque totalmente diferente, al que se podría dar en épocas pasadas. (1)

A finales del año 2019 se comienza a documentar la aparición de casos de neumonía de una etiología desconocida en la ciudad de Wuhan, China. No sería hasta enero de 2020 cuando las autoridades chinas señalan oficialmente al Covid-19 como el responsable de dicha afectación. El virus conocido como SARS-COV-2 pertenece a la familia de los Coronaviridae, del orden de los nidovirales, familia de virus observados por primera vez en 1965. El primer brote que se tiene registro de la aparición de la nueva forma de coronavirus conocido como SARS (Severe acute respiratory syndrome) fue entre finales de 2002 e inicios de 2003, también en china, y a diferencia de la variante de 2019, tuvo menor impacto. (2)(3)

Previamente a la aparición de la variante SARS del coronavirus se creía que esta familia de virus únicamente provocaban una leve infección respiratoria, demostrándose que entre el 15% y el 30% de las infecciones del tracto respiratorio estaban provocadas por esta familia de virus, incluso asociándose con laringotraqueitis aguda (4). No fue hasta la pandemia de SARS de 2002-2003 que se valoraría el alcance real de la enfermedad. (2)

Esta familia de virus tiene cuadro géneros distintos, el SARS-CoV-2 pertenece al grupo de los betacoronavirus (β -CoVs), grupo que se caracteriza por infectar principalmente al sistema nervioso central, respiratorio, cardiovascular y gastrointestinal de mamíferos, y por ente, de humanos. (3)(2)

Recientemente se demostró que la enfermedad no provocaba únicamente una afectación respiratoria, si no que su impacto iba más allá del sistema respiratorio, pudiendo progresar a síndrome de disfunción multiorgánica, con numerosas complicaciones derivadas. Una de las principales complicaciones de la enfermedad es el fallo respiratorio, producido por la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo, así como por la aparición de procesos trombóticos a nivel micro y macro vascular. Estos fenómenos trombóticos e inflamatorios sugieren una afectación del endotelio vascular en estadios avanzados de la enfermedad. (5)

El endotelio vascular es un tejido constituido por una monocapa celular, altamente diferenciada, la cual tapiza la superficie interior de todos los vasos sanguíneos, así como los vasos linfáticos, los cuerpos cavernosos del pene y las cavidades cardiacas, donde se denomina endocardio (6)(7)(8). El endotelio vascular es responsable de múltiples funciones como son el control de la circulación sanguínea, regulación del tono vascular a través de procesos tanto vasoconstrictores como vasodilatadores, con la liberación de sustancias con propiedades específicas (como son NO, PGI₂, EDHF) (9), también presenta propiedades pro y anti agregantes, y participa en el proceso de angiogénesis (9).

El endotelio vascular, también juega un papel fundamental en los procesos de defensa del organismo ya que participa de manera significativa en los fenómenos inflamatorios y en la respuesta inmune, actuando a su vez como barrera protectora al separar el intersticio tisular del

medio externo a nivel del tegumento mucocutáneo, el pulmón, el tracto gastrointestinal y sistema cardiovascular(6)(10).

En el caso de la infección por el SARS-CoV-2, el virus entra al tejido endotelial a través de su endocitosis, facilitada por el receptor ACE-2 que mediará la patogénesis del tejido (11). La afectación del tejido endotelial conlleva una alteración de las funciones, provocando una alteración de la homeostasis vascular, que se traduce en una serie de complicaciones como son procesos inflamatorios o trombogénicos. (5) (11).

2.1 Objetivos

Objetivo general: Describir la afectación del SARS-CoV-2 al endotelio vascular, los métodos que inducen al estado disfuncional del endotelio y las consecuencias que tiene sobre el organismo y la homeostasis vascular.

Objetivos específicos

- Describir características, taxonomía, origen, fisiopatología y manifestaciones clínicas del Virus del SARS-CoV-2
- Describir la participación del endotelio vascular en la homeostasis vascular
- Definir la disfunción endotelial.
- Analizar las vías de tratamiento actual en la disfunción endotelial causada por la infección del SARS-CoV-2
- Analizar el papel de la enfermería en el tratamiento y prevención de las complicaciones derivadas de la disfunción endotelial causada por el virus.

2.2 Metodología

Para la redacción de este trabajo de fin de grado se ha desarrollado una revisión bibliográfica sobre la disfunción endotelial causada por el virus del SARS-CoV2. Para la búsqueda de información se ha recurrido a diferentes bases de datos, como es el caso de Elsevier, Pubmed, SciELO, y a buscadores específicos como Google académico. Para la búsqueda de información se ha utilizado palabras claves, atendiendo a los criterios de los descriptores en MeSH y Ciencias de la Salud (DeCs). Se ha utilizado marcadores booleanos, como "OR" y "AND", para realizar la búsqueda.

En adición, se ha extraído información de páginas web de organismos oficiales, como es el caso de la página web de la Organización Mundial de la Salud, la del Centro para el control y la prevención de enfermedades del gobierno Estadounidense o Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Español.

La búsqueda se ha limitado a artículos desde 2020, debido a la novedad del tema desarrollado. Si embargo, en ciertos casos, como tratados de fisiología o anatomía, se ha recurrido a fechas anteriores cerciorándose previamente de que no estén desfasados. En casos concretos, como es la información del virus del SARS-CoV-1, se ha recurrido a artículos de hasta 2004 debido a que la mayoría de información es de esos años, perdiendo importancia en años posteriores.

Para la redacción de la revisión bibliográfica se han utilizado 95 artículos, de los cuales 85 se han utilizado para desarrollar el trabajo, los 10 restantes no se han incluido por no contener información relevante o novedosa respecto a otros artículos. Se han utilizado tanto artículos escritos en lengua castellana como inglesa.

2.3 Descripción de los capítulos

La revisión bibliográfica esta dividida en cuatro capítulos, cada uno de ellos enfocándose en una materia relacionada con el tema a desarrollar.

Capitulo 1: Virus del SARS-CoV-2. Descripción y características. En este primer capítulo se centra en una introducción al agente patógeno, que provocará las alteraciones en las que se centra la revisión. A través de un bagaje sobre su origen, su taxonomía, estructura, fisiopatología, variantes y la clínica que produce, se expone una idea general sobre el SARS-CoV-2 para poder entender mejor la propia enfermedad.

Capitulo 2: Endotelio vascular y su papel en la homeostasis. El capítulo se centra en dar una idea general sobre la estructura endotelial, así como el desarrollo de aquellas funciones relacionadas con el sistema de coagulación e inflamación. En adición a ello, se desarrolla el concepto de disfunción endotelial y sus consecuencias.

Capitulo 3: Alteración funcional del endotelio vascular por Sars-CoV-2. El capítulo se subdivide en tres apartados, en el que el primero de ellos expone la infección del virus a las células endoteliales, el segundo desarrolla como esta infección afecta a la función endotelial y las alteraciones homeostáticas que produce, el tercer apartado propone terapias, o vías de actuación, para tratar y paliar los efectos de la disfunción endotelial por SARS-CoV-2.

Capitulo 4: Rol de la enfermería en el cuidado de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 con riesgo trombótico. Se analizan las actuaciones de enfermería en el paciente que desarrolla, o tiene riesgo potencial de desarrollar, las complicaciones derivadas de la disfunción endotelial por SARS-CoV-2.

2.4 Justificación

El virus y pandemia del SARS-CoV2 es un tema muy novedoso y actual. Con el paso de tiempo más información sobre su fisiopatología y afectación al organismo va saliendo a la luz gracias al trabajo de los investigadores. La aparición de fenómenos trombóticos se observo desde etapas tempranas de la pandemia, sin embargo, no se supo su origen a pesar de que se relacionaba con la infección por covid19. Más tarde estos fenómenos se relacionaron con la inducción a un estado disfuncional de las células endoteliales.

A la hora de escoger el tema sobre el que desarrollar el trabajo de fin de grado, era un poco reacio a hacerlo sobre virus del SARS-CoV-2, ya que después de tres años de pandemia, me resultaba un tema muy repetitivo y cargante. A pesar de todo ello, cuando se me propuso el tema sobre la afectación endotelial me resulto novedoso, de gran interés y relevancia, razón por la que finalmente decidí escoger el tema.

El trabajo tiene como objetivo reunir la evidencia actual que existe respecto a la afectación endotelial por el virus del COVID19, realizando una síntesis de numerosos artículos para poder tener una visión general actual sobre el tema y poder entender de manera global como se desarrolla. A su vez se desarrolla desde una perspectiva de la enfermería y su potencial papel en la intervención.

3. Capítulo I: Virus del SARS-CoV-2. Descripción y características

3.1 Estructura del Virus.

A finales de los años 60 del siglo XX la familia de los coronavirus fueron descritos por primera vez en un estudio dirigido por D.A. Tyrell, en el que debido a la apariencia de “corona” de la superficie del virus, decidieron denominarlo de esa manera (2). A nivel de su estructura se puede clasificar al virus como un virus esférico o pleomórfico, cuyo tamaño oscila entre los 80 y los 120 nm (3). En lo referente a la estructura, el virión cuenta con cuatro tipos diferentes de proteínas estructurales, tres en la superficie del virus y una asociada al material genético en el interior. A su vez, el virus está compuesto por el material genético y una envoltura lipídica (12). Un factor característico de los virus pertenecientes al grupo de los coronavirus es su genoma, compuesto por unas 30.000 pares de bases, lo que les convierte en los virus de ácido ribonucleico con el genoma más grande (12).

La estructura del virus puede apreciarse en la figura 1. Se encuentra formado por diferentes proteínas estructurales como la nucleoproteína (N), la proteína de espiga (S), la proteína de membrana (M) y la proteína de envoltura (E). (Figura 2)

La nucleoproteína (N) es la única de las cuatro que se encuentra en el interior del virión, en la nucleocápside, asociada al ARN viral, conformando una estructura similar a un collar de cuentas. La nucleoproteína está conformada por dominios independientes capaces de asociarse al ARN viral (*in vitro*) a través de mecanismos dispares. La función de la nucleoproteína es evitar la degradación del ácido ribonucleico (3)(12).

En la superficie del virión se encuentran unas proyecciones conocidas como “Spike” que están constituidas por trímeros de la glicoproteína de espiga (S), de un tamaño aproximado de 150 kilodalton. Su forma es muy característica ya que presentan una base delgada que se va ensanchando en sentido distal hasta alcanzar 10 nm de anchura, proyectándose de 17 a 20 nm sobre la superficie del virión. Estas estructuras cuentan con una secuencia N-terminal que facilita la entrada a la célula hospedadora.

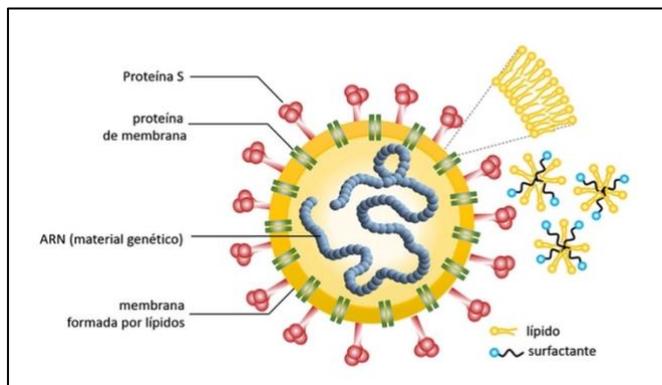


Figura 1. Estructura y composición del virus del SARS-CoV-2. Imagen extraída del artículo “Moléculas contra el coronavirus” publicada por Javier García Martínez en El País.

La proteína de membrana (M) se trata de una glicoproteína estructural localizada a nivel de la membrana lipídica del virión, de un tamaño aproximado de entre 25 a 30 kilodalton, embebida a nivel de tres dominios transmembranales, que además actúa como pieza fundamental en el ensamblaje del virus. Se trata de la proteína más abundante del virión.

En lo referente a la proteína de envoltura (E) se encuentra en cantidades muy reducidas, tienen un tamaño de entre 8 a 12 kilodalton, y a pesar de tener una gran variabilidad todas tienen una estructura común, dotadas con un característico carácter hidrofóbico. Su función es amplia, ya que actúa en el proceso de ensamblaje del virus, también en la liberación de éste y es

fundamental para que el virus realice el proceso de infección de otras células. Todas las proteínas descritas están codificadas en el extremo 3' del genoma viral (3),(12),(13).

Estructura (simbología)	Función principal	Tamaño (kDa)	Observaciones
Espiga (S)	Determinante para la infección viral por el reconocimiento de los receptores y para la entrada del virus al citoplasma de la célula hospedera.	150	Localizada en la membrana, es una proteína distintiva del virus. El dominio S1 (~700 aminoácidos) es necesario para el reconocimiento y el enlazamiento con el receptor, contiene dos subdominios: N-terminal (NTD) y C-terminal (CTD). El dominio S2 (~600 aminoácidos) alberga la maquinaria de fusión con la célula hospedera ¹³⁻¹⁵ .
Membrana (M)	Proteína estructural, necesaria para el ensamblaje del virus, está relacionada con la forma y el tamaño del virus.	25 a 30	Es la proteína más abundante de la envoltura viral y contiene tres dominios transmembrana ^{16,17} .
Envoltura (E)	Facilita el ensamblaje y la liberación del virus.	8 a 12	Es la proteína menos abundante de la envoltura viral, es una proteína transmembrana ^{18,19} .
Proteína N (N)	Proteína involucrada en la replicación, transcripción y empaque del genoma viral, obstaculiza el ciclo reproductivo de la célula hospedera.	50	Es la proteína más abundante en el coronavirus y la única presente en la nucleopáside, se expresa copiosamente durante la infección. Contiene dos dominios, NTD) y otro CTD ^{20,21} .

kDa: kilodalton.
NTD: dominio N-terminal.
CTD: dominio C-terminal.

Figura 2. Tabla de las proteínas que componen el virus del SARS-CoV-2, su función, tamaño y observaciones. Imagen sacada del estudio realizado por Norma Francenia Santos-Sánchez, Raúl Salas-Coronado, "Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar el COVID-19" (13)

El material genético del virus se trata de ARN monocatenario sencillo y de polaridad positiva de un tamaño que oscila entre 26 a 32 kilobases (3)(14). Presenta una forma de espiral simétrica, en sentido negativo. La hebra de ARN cuenta con una estructura tipo CAP en su extremo 5' que junto a "cola" de poli-adeninas de su extremo 3' le permite **actuar de forma similar al ARNm** mensajero de la célula, para la traducción de la enzima replicasa a través de la maquinaria biosintética de la célula hospedadora. El extremo 3' del genoma viral codifica la síntesis de las proteínas virales (E, M, S Y N) y además cuenta con una secuencia 3'UTR la cual contiene un aserie de estructuras de ARN que participan en la replicación y en la síntesis del ARN viral. En el extremo 5', el genoma viral presenta una secuencia líder con numerosas estructuras en bucle que ayudan en los procesos de transcripción y replicación del ARN, y también presenta una región no traducida. Al comienzo de cada gen estructural hay una secuencia reguladora de la transcripción que facilita la expresión del gen (2)(3)(12). El genoma viral se caracteriza por tener varios marcos de lectura abierta (6-11 ORFs), siendo el primero codificante para dieciséis proteínas no estructurales diferentes, y los demás ORFs codifican para proteínas no estructurales y accesorias (3).

En el grupo de los β -CoV se identificó otro tipo de proyección, de aproximadamente cinco a diez nm de longitud, localizado debajo de las proteínas (S). Se trata de una glucoproteína, la hemaglutinina-esterasa homodimérica, la cual actúa como es una mediadora de la unión. Esta glucoproteína se une a los ácidos siálicos en las glicoproteínas de membrana, desarrollando una actividad de acetil-esterasa, permitiendo una mejor entrada del virus en la célula hospedadora y en la propagación vírica a nivel de las mucosas (2), (3), (12), (15), (16).

3.2 Origen y taxonomía del Virus

El coronavirus se trata de un virus perteneciente a la familia de los Coronaviridae, del orden Nidovirales. Se trata de un virus pleomórfico, de 80-120 nm de diámetro, presenta envoltura viral reforzada por glicoproteínas de membrana, embebida en la membrana por tres dominios transmembranales (3). El virus se clasifica en cuatro grupos según su estructura genética, los α -CoV, β -CoV, δ -CoV y γ -CoV, siendo los dos primeros capaces de infectar humanos.

Se sabe que la variedad de coronavirus capaces de infectar humanos (pertenecientes al subgrupo α -CoV, β -CoV) tienen un origen zoonótico. En el caso de los virus de SARS-CoV, MERS-CoV, HCoV-NL63 (coronavirus causante de infecciones respiratorias agudas estacionales descubierto en 1966) y HCoV-229E (coronavirus causante de infecciones respiratorias agudas estacionales descubierto en 2005) tienen como reservorio natural los murciélagos, mientras que los coronavirus HCoV-OC43 (descrito también en 1966) y HKU1 (descrito en 2005) tienen como reservorio probable a los roedores. (17)

Previamente a la aparición del SARS-CoV-2, hubo dos brotes de diferentes tipos de coronavirus. El primero de ellos fue entre finales de 2002 e inicios de 2003 tras la aparición del primer tipo de SARS, que surgió también en China, siendo registrado el primer brote en un pueblo del sur del país, en Foshan. Se describió como una enfermedad infecciosa febril, que provocaba neumonías graves (17). Esta variante del coronavirus contagió a cerca de 8,000 personas en 29 países diferentes, provocando 774 muertes en todo el mundo, teniendo una mortalidad del 9,55%. No se volvió a documentar ningún caso de la enfermedad desde finales de 2004 (2)(18). En 2012 aparece la variante de coronavirus conocida como MERS (síndrome respiratorio de Oriente Medio), surgida en Arabia Saudí, al igual que el SARS y el SARS-2 se caracteriza por la aparición de neumonías, y a pesar de lo que se pensaba, su capacidad de propagación fue baja, ya que el virus no se transmitía entre huéspedes. A diferencia del SARS, del MERS no se ha logrado su desaparición, registrándose casos esporádicos en ciertas áreas geográficas (17). Se registraron únicamente 157 casos, de los cuales 66 fallecieron, teniendo una mortalidad de 42,03%, significativamente mayor que el brote de SARS de 2003(3) (19). Debido al potencial de esta clase de virus de provocar una pandemia, fueron incluidos en 2017 por la OMS en la lista de agentes prioritarios para su investigación (17).

Del virus del SARS-CoV y MERS-CoV se conoce el hospedador intermediario que permitió el "salto" del virus desde animal a humanos, siendo la civeta de las palmeras enmascarada (*Paguma larvata*) la que se presume que produjo la transmisión del virus al ser humano, mientras que el camello arábigo (*camelus dromedarius*) sería en el caso del MERS (17). En lo respectivo al SARS-CoV-2 se cree que el hospedador natural del virus son los murciélagos, ya que estudios filogenéticos revelan que el 96% del genoma es idéntico al coronavirus que tienen los murciélagos (20). A su vez, el virus del SARS-CoV y del SARS-CoV-2 comparten el 79,6% de la secuencia genómica (20). La transmisión del patógeno entre seres humanos es a través de la vía aérea, y de la contaminación de superficies. Figura 3.

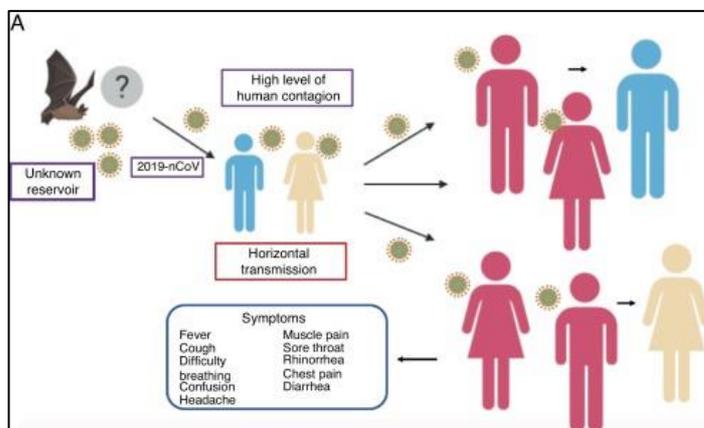


Figura 3. Método de propagación y origen propuesto para el virus del SARS-CoV-2. Imagen obtenida del estudio "Covid-19, una emergencia de salud pública mundial", realizado por M. Palacios Cruz, E. Santos, M.A. Velázquez Cervantes, M. León Juárez. (4)

Actualmente, a nivel mundial se han documentado 510.270.667 contagios confirmados, y 6.233.526 fallecidos en todo el mundo. En España, concretamente, a lo largo del desarrollo de

la pandemia se han registrado 11.896.152 casos, de los cuales 104.456 han fallecido (21)(22). El impacto de la pandemia sobre la sociedad y salud de la población ha sido devastador, atacando directamente la salud a través de la propia enfermedad, y de manera indirecta a través de la debilitación y agotamiento de los sistemas sanitarios, agravado por la situación socioeconómica que se traduce en un empeoramiento en el nivel de vida de la población.

3.3 Variantes y cepas del SARS-CoV-2

Los cambios producidos a nivel del material genético constituyen el motor de la evolución de las especies, favoreciendo o dificultado su adaptación al medio. Los virus de ARN acumulan una alta tasa de mutaciones por cada replicación, se estima que son cerca de 10^{-6} - 10^{-4} (25). Hay una serie de razones por las que los coronavirus tienen un genoma tan plástico, hecho que explica la gran variabilidad dentro de su grupo. Las razones principales que explican el fenómeno son la alta tasa de mutaciones, referido anteriormente, y también que cuentan con una alta tasa de recombinación de ARN homólogos, y por último, debido a su gran capacidad de incorporación de genes nuevos, a causa del tamaño de su genoma (12).

En el caso de que la mutación incida y modifique la proteína Spike (S), molécula que interactúa con la célula hospedadora, puede modificar la susceptibilidad de la respuesta inmune, la gravedad de la infección y su agresividad, así como la transmisibilidad del patógeno. La modificación de este receptor afecta a la capacidad de neutralización del sistema inmune con anticuerpos generados naturalmente o por vacunación. Las cepas que surgen se pueden clasificar según su grado de importancia, siendo las “variantes de interés (VOI)”, las “variantes de preocupación (VOC)”, y las “variantes de alta importancia (VOHC)”(23)(24). Figura 4

En la primera clasificación podemos incluir aquellas cepas que tiene una disminución de la afectación por los anticuerpos generados, repercutiendo en el tratamiento de la enfermedad, y en la modificando la transmisibilidad y gravedad de ésta, un ejemplo de estas variantes B.1.525 (20A/S:484K) o B.1.617.2 (20A/S:478K). En cuanto a las variantes de preocupación son aquellas en las que la evidencia demuestra el aumento de la gravedad y transmisibilidad, sí como la afectación al tratamiento o fallo en su diagnóstico, unos ejemplos serían la cepa Británica B.1.1.7 (20I/501Y.V1), o la brasileña P.1 (20J/501Y.V3). Por último, en cuanto a las cepas de alta importancia no se conocen variantes del SARS-CoV2 dentro de esta categoría, hasta la fecha (23)(24).

Denominación coloquial	Variantes						
	Salvaje	Británica	Sudafricana	Brasileña	Californiana	Californiana	India
Denominación linaje Pangolin		B.1.1.7	B.1.351	P.1	B.1.427	B.1.429	B.1.617
Denominación Nextstrain		20I/501Y.V1	20H/501.V2	20J/501Y.V3	20C/S:452R	20C/S:452R	20A
Mutaciones	D614G	Δ69/70, Δ144 (E484K*), (S494P*), N501Y, A570D, D614G, P681H, T716I, S982A, D1118H (K1191N*)	D80A, D215G, Δ241/242/243, K417N, E484K, N501Y, D614G, A701V	L18F, T20N, P26S, D138Y, R190S, K417T, E484K, N501Y, D614G, H655Y, T1027I	L452R, D614G	S13I, W152C, L452R, D614G	L452R, E484Q**, D614G
Características asociadas		Incremento del 50% en la capacidad de transmisión. Gravedad aumentada según tasas de hospitalización y letalidad. Impacto mínimo en la neutralización por suero convaleciente y postvacunal.	Incremento del 50% en la capacidad de transmisión. Reducción en la neutralización por suero convaleciente y postvacunal.	Reducción en la neutralización por suero convaleciente y postvacunal.	Incremento del 20% en la capacidad de transmisión. Reducción en la neutralización por suero convaleciente y postvacunal.	Incremento del 20% en la capacidad de transmisión. Reducción en la neutralización por suero convaleciente y postvacunal.	Pendientes de concretar en el momento de la redacción de este texto. Indicios de mayor transmisibilidad, patogenicidad y potencial reducción en la neutralización por suero postvacunal.
* Detectada en alguna secuencia, pero no en todas.							
** También presente en B.1.617.1 y B.1.617.3.							

Figura 4. Tabla de las principales variantes de interés actuales de SARS-CoV-2. Extraída del estudio “Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada”, realizado por M. Pérez-Abeledo y J.C. Sanz Moreno. (25)

3.4 Fisiopatología del virus

Los virus son parásitos intracelulares obligados, razón por la que necesitan de una célula hospedadora para poder reproducirse, ya que hacen uso de la maquinaria biosintética de la célula para sintetizar sus partículas virales y replicar su material genético. En el caso del Sars-CoV2 accede al interior de la célula a través la proteína Spike (S) lugar donde se localiza el dominio de anclaje al receptor (RBD), de manera muy similar al virus del SARS-CoV, compartiendo ambos virus una similitud del 78% en la secuencia genética de la proteína Spike, y un 76% para la secuencia del dominio RBD (25). Ambos virus se unen al receptor ACE2, Enzima convertidora de angiotensina 2, una aminopeptidasa cuya función original en la célula huésped es la catalización del paso de la angiotensina a angiotensina nonapéptica, así como la conversión de angiotensina II a angiotensina 1-7 (25). Actualmente únicamente se identifica al ACE2 como receptor, aunque se cree que podría haber más. Este tipo de receptor esta presente en muchos otros animales, lo que permitirá explicar el contagio animal-humano y luego humano-humano (26).

La proteína S esta compuesta por dos subunidades, denominadas S1 y S2. En la primera de ellas se localiza el dominio RBD, lo que permite la identificación y unión al receptor ACE2 de la célula huésped, mientras que la subunidad S2 posibilita la fusión de ambas membranas, la viral y la de la célula infectada (25). El proceso se inicia con la unión de la proteína S1 al receptor ACE2, lo que lleva a que sea procesada proteolíticamente por la TMPRSS2 (proteína serina proteasa transmembrana), induciendo a la división del dominio S2, posibilitando la escisión del dominio RBD, la activación de la Proteína Spike y la posterior unión de las membranas viral y celular, y la consiguiente endocitosis del virus (25) (Figura 5). Del fenómeno descrito se deduce que aquellas tejidos que expresen los receptores ACE2 y TMPRSS2 conjuntamente y en mayor proporción, serán más susceptibles a la entrada del SARS-CoV-2, como son el tejido renal, el tejido cardiovascular, algunos tejidos de aparato gastrointestinal (especialmente en íleon, duodeno, yeyuno, en ciego y colon) (25). A principios de los 2000 Harmer *et al*, evidencian la abundante presencia del receptor ACE2 en ciertos órganos como la mucosa oral, nasal, nasofaringe, y en el pulmón, especialmente en células epiteliales alveolares, también en el estómago, en células epiteliales de grandes y pequeños vasos arteriales y venosos y en células musculares lisas de arterias. También esta presente en hígado, riñón, timo, médula ósea y cerebro (25)(27)(28).

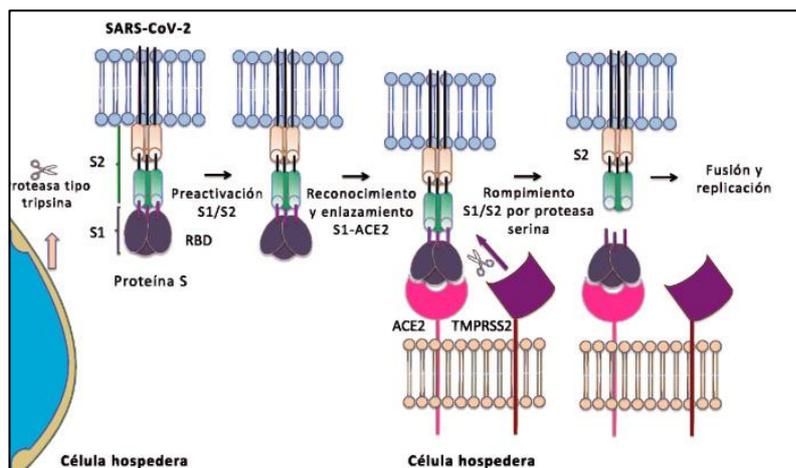


Figura 5. Mecanismo de entrada del virus del SARS-CoV-2 a la célula huésped a través receptores ACE 2. Imagen sacada del estudio realizado por Norma Francenia Santos-Sánchez, Raúl Salas-Coronado, "Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar el COVID-19" (13)

Existe numerosas evidencias a cerca de la unión y entrada del virus a la célula hospedadora, y en menor medida acerca del proceso de replicación y transcripción del patógeno, esto se explica debido a que con la aparición del virus y el desarrollo de la pandemia los esfuerzos se centraron principalmente en detectar la vía de entrada del virus para poder actuar directamente sobre ella. Una vez que el virus accede a la célula hospedadora, por un mecanismo de endocitosis, se libera el contenido del interior,

su material genético en forma de ARN. Al acceder al interior de la célula el virus se sirve de la maquinaria biosintética del hospedador para la traducción de poliproteínas y proteasas virales elementales. El genoma viral es traducido para la formación de las poliproteínas replicasas pp1a y pp1ab, las cuales serán escindidas en secuencias más pequeñas, concretamente 16 proteínas efectoras no estructurales. Estas permitirán la formación del complejo de replicación, que junto a la acción fundamental de la enzima ARN replicasa ARN dependiente(29), acabará produciendo una serie de ARNm subgenómicos que pasaran a proteínas virales a través del proceso de traducción. Finalmente, las proteínas virales y el ARN genómico se trasladarán al retículo endoplásmico y al complejo de Golgi donde se ensamblarán y serán transportadas y liberadas al exterior a partir de vesículas exocíticas (30)(31)(32). (figura 6)

Al entrar el ARN viral en la célula ocurren dos fenómenos, el primero de ellos es fruto de la elevada demanda para la síntesis de proteínas virales, que conducirá a un proceso de estrés celular, provocando una apoptosis de las células dianas. En segundo lugar, se producirá el inicio de la cascada de citoquinas, así como la activación y la migración de neutrófilos, debido a la actuación del ARN sobre un patrón molecular (33). El sistema inmune responde a través de la inducción de la producción de citoquinas proinflamatorias, en un fenómeno inmunitario

conocido como tormenta de citoquinas, evento que se relaciona con la génesis de síndrome de distrés respiratorio agudo y con el fallo multiorgánico (33)(34). En relación con el fenómeno anterior, en un estudio realizado por Chen et al, con los primeros 99 casos confirmados de la enfermedad, se relacionó la tormenta de citoquinas con aquellos pacientes cuyo estado era más grave, sufriendo el 17% de los sujetos de distrés respiratorio agudo y el 11% de fallo multiorgánico (35). También se ha asociado con una coagulación intravascular diseminada(32).

3.5 Manifestaciones clínicas del virus

La sintomatología del SARS-CoV2 se caracteriza por la gran heterogeneidad del cuadro clínico, afectando a múltiples sistemas del organismo. A lo largo del desarrollo de la pandemia se han observado una amplia variedad de signos y síntomas, que, dependiendo de la variante dominante en el momento, o el curso de la enfermedad, han ido cambiando. La aparición del cuadro clínico no está relacionado con la gravedad de la enfermedad, por lo que puede aparecer en pacientes tanto leves como hospitalizados. La sintomatología tiene la capacidad de ser persistentes o aparecer tras un periodo de tiempo desde la infección original, que puede abarcar desde semanas a meses (36).

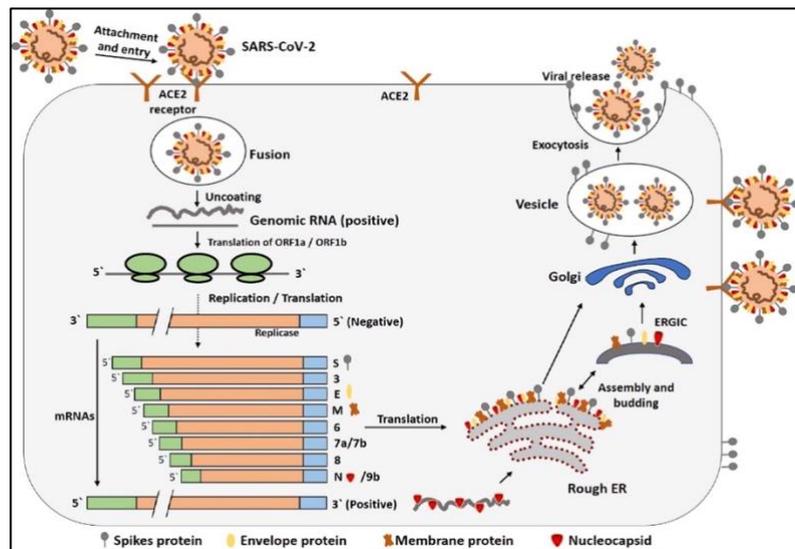


Figura 6. Ciclo de vida del virus del SARS-CoV-2 en la célula hospedadora. Imagen obtenida del estudio "Covid-19, una emergencia de salud pública mundial", realizado por M. Palacios Cruz, E. Santos, M.A. Velázquez Cervantes, M. León Juárez. (4)

En la actualidad se ha conseguido describir con relativa precisión la fisiopatología, las características clínicas y epidemiológicas, así como las complicaciones en los pacientes durante la fase aguda, sin embargo, las complicaciones y consecuencias a largo plazo ya que únicamente han transcurrido dos años desde el inicio de la enfermedad, no se han descrito. Durante la fase aguda la enfermedad se caracteriza principalmente por la enfermedad pulmonar, pudiendo llegar a manifestarse en forma de distrés respiratorio agudo o incluso neumonía. Además de la afectación respiratoria se han descrito gran número de síntomas a nivel hematológico, cardiovascular, renal, dermatológico, oftalmológico, neurológico, digestivo y endocrinológico (36). Los síntomas más frecuentes descritos son la fiebre, la astenia y tos seca, pudiendo estar acompañada de disnea. Además, la enfermedad puede cursar con síntomas extrapulmonares, en mayor o menor prevalencia, como son: las complicaciones tromboembólicas, miocarditis, miocardiopatía por estrés, arritmias cardíacas, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca aguda, afectación del sistema nervioso central o periférico, manifestaciones hepáticas, colecistitis aguda, pancreatitis aguda, pseudoobstrucción colónica aguda, isquemia mesentérica, alteración del perfil hepático, insuficiencia renal aguda, alteraciones en metabolismo de la glucosa, erupciones urticariformes, erupción eritematosa, maculopapular o morbiliforme, exantema papulovesicular y conjuntivitis (28).

Se estima que la duración media de la sintomatología durante la fase aguda de la enfermedad es de entre 5 y 11 días, aunque se han observado casos en los que la sintomatología persiste semanas o incluso meses tras la infección, representando un porcentaje cercano al 15% de los afectados por la enfermedad (37).

A pesar de que no existe consenso actual sobre la definición y cronología asociada a los síntomas persistentes de la enfermedad, se acuñó el término “Síndrome de Covid-19 persistente” para referirse a aquellos casos en los que la sintomatología persistía en el tiempo, una vez pasada la enfermedad. Este fenómeno es actualmente un foco de investigación, en el que se han propuesto varias teorías que tratan de explicarlo. Tras el paso del curso de la fase aguda de la enfermedad, hasta cuatro semanas, se empezaría a denominar “covid postagudo” a todo síntoma o complicación que persiste tras este tiempo. El término covid postagudo no solo hace referencia a los síntomas persistentes de la enfermedad, si no que también a las secuelas de la enfermedad (36). No ha sido un hecho que genere sorpresa el que hubiese síntomas tras la recuperación, ya que son numerosos los virus que, tras la infección, persisten síntomas. Además, con los virus del SARS y MERS su infección también se asoció a mayor número de secuelas. Las secuelas descritas son fatiga incapacitante, alteración del estado de ánimo, dificultades neurocognitivas o dolor musculoesquelético (36)(38). Algunos estudios proponen que alteraciones a nivel de las células TCD4+ y TCD8+ pueden explicar el covid postagudo (36)(39). Otros mecanismos que explican el fenómeno sería el autoinmune, habiendo Ig que actúen contra proteínas que conduciría a un estado de alteración de la función inmunitaria. Se cree que también podría estar implicado el estado de hipercoagulación, fenómeno asociado a tasas elevadas de complicaciones trombóticas, de 20-30%, en pacientes con covid (36)(40).

4. Capítulo II: Endotelio vascular y su papel en la homeostasis.

4.1 Papel del endotelio en el equilibrio homeostático

El endotelio vascular es un órgano que a pesar de ser descrito por primera vez en 1800 por el anatomista Von Reckinghausen (9), sigue siendo un foco de investigación y descubrimientos, se trata de un órgano dinámico, heterogéneo con numerosas funciones, entre ellas secretoras. El endotelio actúa de manera coordinada con la pared vascular y la adventicia, razón por la que se

suele hablar del “órgano endotelial” (6). Las funciones que realiza este tejido son muy numerosas, pero me centraré en aquellas relacionadas con la homeostasis y hemostasia vascular, concretamente sus propiedades pro y antiinflamatorias y trombóticas. Las células endoteliales son capaces de sintetizar y de liberar una amplia variedad de sustancias que interfieren en los procesos que regulan el tono vascular, que participan en la coagulación y en las reacciones inflamatorias, entre otras(7).

El tono vascular viene determinado por la producción de sustancias con capacidad vasodilatadora, como el factor hiperpolarizante derivado del endotelio, kininas, adrenomedulina, prostacina o el óxido nítrico (NO), el vasodilatador considerado más importante. Mientras que la capacidad vasoconstrictora es marcada por la producción de sustancias como la angiotensina II, endotelina-1 o tromboxano A2 (7).

En cuanto a la regulación de la coagulación, las células endoteliales en condiciones normales pueden actuar a favor de procesos anticoagulantes o procoagulantes, en función de las necesidades del organismo.

En función del estado del sistema vascular, el endotelio actúa de una manera u otra, por lo que cuando se encuentra indemne tiene propiedades antitrombóticas, mientras que si se encuentra dañado o activado sus propiedades son protrombóticas. El concepto de endotelio activado se describe en los años 80 por primera vez, y se asoció con un estado de enfermedad. En la actualidad, el término se refiere a la capacidad del tejido de adquirir nuevas funciones. La concepción binaria de si el endotelio está activado o no está activado quedó en el pasado, considerándose ahora como un espectro de activación, que ocurrirá en situaciones de daño o enfermedad y en estado fisiológico basal, dependiendo del momento y lugar (41).

Las células endoteliales tienen un rol fundamental en el fenómeno de coagulación, participando en el inicio de la coagulación, en su regulación y en el sistema fibrinolítico. El principal iniciador del sistema de coagulación se considera que es el factor tisular a través de su unión con el factor VIIa. A pesar de que no se ha descrito *in vivo*, si no, *in vitro* si se ha demostrado la expresión del factor tisular en ciertos lechos vasculares y órganos. A su vez, las células endoteliales estimuladas por las citoquinas son capaces de expresar PAR-1 (Receptor proteasa activa), que es capaz de unirse a la trombina, a FIZa y FIXa, y también aumenta la expresión del factor tisular, favoreciendo la activación de la coagulación. En lo referente a la regulación del sistema de coagulación, las células endoteliales interfieren en la generación de trombina regulada por antitrombina III, en el sistema de la proteína C con la expresión del cofactor de está, la TM, y también intervienen a través de la inhibición del factor tisular para regular la formación de trombina. El rol de las células endoteliales en el sistema fibrinolítico es a través de la síntesis de activadores e inhibidores del sistema fibrinolítico y receptores de membrana (41).

El control de la fluidez y coagulación hemática del endotelio viene dado por la capacidad de síntesis de factores que interfieren en la regulación de la actividad plaquetaria, de la síntesis de factores fibrinolíticos y en la cascada de coagulación. En condiciones normales el endotelio es capaz de evitar los procesos trombóticos evitando la unión entre células y proteínas coagulantes. Las proteínas Receptores Activados por Proteasas (PAR), se expresan en las células del endotelio principalmente en arterias y venas, en varias isoformas como son la PAR-1, PAR-2, PAR-3 y PAR-4, y su activación es fundamental en el control de la coagulación sanguínea (42). A partir de la restricción de la formación de la trombina se regula la actividad anticoagulante. Dos glicosaminoglicanos presentes en el glicocalix de las células, la heparina sulfato y la dermatan-sulfato tiene la capacidad de potenciar la acción anticoagulante de las enzimas antitrombina III y el cofactor heparina II. A su vez las células endoteliales son capaces de producir trombosmodulina que provoca la fijación de la trombina y el incremento de la actividad

anticoagulante de la proteína C, cuya función es la inhibición de los factores V y VII. En lo referente al proceso contrario, a la coagulación, el endotelio es capaz de liberar el factor tisular en respuesta a varios mediadores, provocando la activación de los factores de coagulación VII, IX y X (43)(44).

Los fenómenos hipercoagulantes en el organismo se producen cuando hay un desequilibrio entre actividades antitrombóticas y protrombóticas. En la actualidad, un tema que suscita interés es el hecho de como un desequilibrio entre actividades antitrombóticas y protrombóticas a nivel sistémico, se traduce en una respuesta trombótica a nivel local. El modelo explicativo propuesto considera que el endotelio sería el sistema encargado de integrar las diferentes señales extracelulares y expresar una respuesta diferente en las regiones del sistema vascular. Razón por lo que sí existiese un desequilibrio en las proteínas hepáticas o los componentes celulares provenientes de la médula a nivel sistémico, podría traducirse en un desequilibrio en el balance del endotelio local, pudiendo contribuir a la aparición del fenotipo trombótico (41).

El endotelio vascular, también juega un importante papel durante los procesos inflamatorios, más concretamente durante la etapa final del proceso que conduce a la extravasación de glóbulos blancos a los sitios de inflamación o infección, a la interacción y agregación de las plaquetas-leucocitos y en la oclusión vascular, esto se debe al proceso de adhesión plaquetario y migración de leucocitos a las paredes de los vasos. Se sabe que las plaquetas pueden interactuar con el endotelio incluso sin haber un daño morfológico, pudiendo adherirse al endotelio intacto o inflamado por numerosos estímulos, o incluso en sitios propensos a lesionarse como sería el caso de la bifurcación de la arteria carótida. Este proceso de reclutamiento de plaquetas y leucocitos en sitios de lesión vascular es una respuesta rápida y esta mediada por la liberación de sustancias sintetizadas por el endotelio, como el factor Von Willebrand y la P-selectina, almacenados y liberados por los cuerpos de Weibel-Palade. Estas sustancias son promotoras de la adhesión plaquetaria y de los leucocitos, específicamente la P-selectina inicia el proceso de migración de los leucocitos, que terminara con la adhesión y transmigración de los leucocitos al tejido inflamado (45).

4.2 Alteraciones del endotelio y sus repercusiones

La alteración del endotelio y sus funciones se conoce como disfunción endotelial, que se caracteriza por una reducida biodisponibilidad de óxido nítrico, el aumento de expresión de factores protrombóticos, proinflamatorios, vasoreactividad aumentada y estrés oxidativo. En condiciones normales existe un balance entre las sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras, antitrombóticas y protrombóticas, antimitogénicas y proliferativas. Sin embargo, durante el fenómeno de desequilibrio se altera el balance propiciando a una proliferación de un estado pro inflamatorio, protrombótico, vasoconstrictor y con características de adhesión pro vascular (7).

Durante este estado alterado, las células alteradas participan en la activación de la trombina con la expresión de factores procoagulantes, propiciando el inicio de la creación de trombina. Esto es a través de la expresión del factor tisular, que dará como resultado la activación del factor VII. La disfunción del endotelio tiene como factores de riesgo cardiovasculares la dislipemia, la hipertensión, hiperglicemia, pero también el hábito tabáquico, la edad o los antecedentes familiares de aterosclerosis son factores a tener en cuenta. Las fuerzas biomecánicas también pueden afectar a la función del tejido. A partir de la activación endotelial se produce un fenómeno de aumento de la permeabilidad, posibilitando el aumento de paso y deposición de partículas de LDL en la capa íntima, que serán catalizadas a LDL oxidada, con propiedades inflamatorias. Este paso de LDL promueve la aterogénesis (7).

La disfunción del endotelio puede ser causada por numerosos factores, entre ellos el estrés oxidativo parece ser el más común de todos. Se asocia a una activación de las especies reactivas del oxígeno, en concreto de la NADPH oxidasa. La producción del hiperóxido (O_2^-) interactúa con el NO, produciendo peroxinitrito, cuyos niveles elevados se relacionan con daño oxidativo a lípidos, proteínas y ADN de las células. Se trata de un círculo vicioso, debido a que afecta también a la estructura de la enzima eNOS, que llevara a la mayor producción de hiperóxido (7). La inflamación crónica es otro de las principales razones de la disfunción, y es a través del factor tumoral alfa (TNF-alfa) una de las vías propuestas para explicar el fenómeno. La TNF-alfa actúa como mediador de la inflamación, y también conlleva una disminución en la acción de la eNOS, a su vez también impide la degradación del ADMA que actúa como inhibidor del eNOS, por lo que todo ello combinado conlleva una disminución en la producción de NO. A su vez el estrés oxidativo y la inflamación están fuertemente relacionados, retroalimentándose ya que la fase de estrés oxidativo provoca la ampliación de las vías de señalización de la inflamación y estas células en estado inflamatorio aumentan los niveles de hiperóxido (7).

5. Capítulo III: Alteración funcional del endotelio vascular por Sars-CoV-2

5.1 Infección del tejido endotelial

En abril de 2020, Hoffman et al. evidenciaron que el nuevo tipo de coronavirus, al igual que el SARS de 2003, utilizaba también los receptores ACE2 para poder acceder al interior de la célula, receptor señalado como principal vía de entrada del virus a las células del organismo. A su vez, La entrada esta facilitada por la expresión del cofactor TMPRSS2(46). A través del análisis de la estructura de la subunidad S1 se ha dado a conocer que el RBD (receptor bindign domain) del SARS-CoV-2 tiene mayor afinidad por la enzima ACE2 que el SARS-CoV-1, lo que le permite una mayor efectividad a la hora de conseguir su entrada a la célula(47). El cofactor TMPRSS2, a pesar de la escasa investigación, aparentemente también se localiza en la superficie de las células endoteliales (11). LA ACE2 se trata de un análogo de la ACE, enzima clave en la regulación del sistema renina angiotensina aldosterona ("RAAS" de las siglas en inglés), encargado del control de la presión intravascular, el volumen extracelular así como el balance entre NA y K(48). Se ha demostrado que el equilibrio y balance entre los receptores ACE/ACE2 es crucial para el correcto funcionamiento del RAAS, siendo un posible desequilibrio la razón de aparición de fenómenos trombóticos (5).

Los receptores ACE2 se encuentran en todas las células endoteliales, encontrándose en diferentes órganos y estructuras como riñones, intestino, hígado, SNC e incluso en el tejido adiposo. Se cree que en función de la densidad de estos receptores en el tejido puede correlacionarse con la gravedad de la sintomatología y efectos que el virus presenta sobre estos órganos. Existen otros receptores que se sabe que pueden mediar la entrada del SARS-CoV-2 al interior de la célula, como los receptores para el ácido salicílico y la basigina (CD147), todos ellos presentes en las células endoteliales (5).

El virus se replica en las zonas altas de tracto respiratorio, pudiendo avanzar hasta a la zona baja del mismo. Se sabe que el SARS-CoV-2 es capaz de diseminarse a través del sistema vascular, entrando en contacto con el endotelio vascular desde una temprana etapa de la infección (5).

La capacidad del SARS-CoV-2 para infectar las células endoteliales es un tema de actual controversia, existiendo evidencias que apoyan que efectivamente el virus es capaz de infectar directamente las células endoteliales, y otras que apoyan el supuesto contrario. Además de los

receptores de membrana descritos, ACE2 y TMRPSS2, en la membrana de las células endoteliales se expresan otros factores que participan en la entrada del SAR-CoV-1 y SARS-CoV-2 a las células endoteliales. Aunque la proteína S1 es suficiente para la fusión de membrana del virus, se ha demostrado que elementos como la cisteína proteasa endosoma, y las catepsinas B y L mejoran la entrada del virus al interior de las células endoteliales mediante el cebado, en ausencia de TM-PRSS2, de la proteína Spike. Recientes evidencias han demostrado que el heparán sulfato mejora de la unión. A su vez, diversos análisis estructurales sugieren que el SARS-CoV-2 se une a glicoproteínas y gangliosidos ricos en ácido siálico en células endoteliales. A diferencia de los viriones del SARS-CoV-1 que no se separan por la proproteína Furina, las partículas del SARS-CoV-2 son preactivadas por esta proproteína durante su acoplamiento a la célula hospedadora (47).

Se ha demostrado *in vitro* que el SARS-CoV-2 potencia significativamente su capacidad de entrada e infectividad de la célula a través de la unión de receptores neuropilinos-1 y 2 a un extremo C-terminal de la proteína Spike que surge a partir de la escisión proteolítica de los sitios de escisión polibásicos de tipo furina de la estructura. En las células endoteliales de los pulmones y tracto respiratorio superior tienen una alta presencia de Neuropilin-1 y Neuropilin-2, por lo que la hipótesis de la escisión mediada por furina puede explicar la gran infectividad de este endotelio (47).

Recientemente Varga et al. (49) observaron la presencia de elementos virales en el interior de células endoteliales renales, en tres pacientes diferentes con covid-19 que sufrían de endotelitis (figura 7). Describieron en su estudio un estado de inflamación del endotelio, con elementos virales en su interior, con evidencia de apoptosis de células endoteliales e inflamación (47). Con el uso del microscopio electrónico se ha evidenciado en numerosos estudios la presencia de partículas virales en células endoteliales. Ackerman et al.(50) en su estudio, informaron de la presencia de viriones de SARS-CoV-2 en el interior y exterior de las células endoteliales a nivel de la microvasculatura pulmonar, únicamente en 1 paciente de los 7 pacientes fallecidos estudiados. Paniz-Mondolfi et al. (51) utilizando el microscopio electrónico describieron la migración transcelular de partículas similares a componentes virales desde células endoteliales microvasculares del cerebro al nicho neuronal en pacientes fallecidos con SARS-CoV-2. En un estudio realizado por Bradley et al. (52) se observó la presencia de partículas que se asemejan al SARS-CoV-2 en células endoteliales, sin embargo, curiosamente solo se observaron a nivel renal, no en alguno de los otros órganos examinados. Colmenero et al. (53) reforzó la evidencia de la infección por SARS-CoV-2 de células endoteliales, quienes a través del análisis de biopsias extraídas de sabañones presentes en la piel de pacientes pediátricos detectaron positividad granular citoplasmática para la proteína Spike a nivel del endotelio vascular. En la misma muestra pediátrica anterior, también se observó en biopsias extraídas de células endoteliales del pie y dedos, unas estructuras similares a virus. En un estudio realizado sobre la decidua parietal materna de 19 embarazadas e infectadas del virus, se detectó la expresión de SARS-CoV-2 en dos de los casos a través de técnica de inmunohistoquímica e hibridación del ARN *in situ*(54). (47)

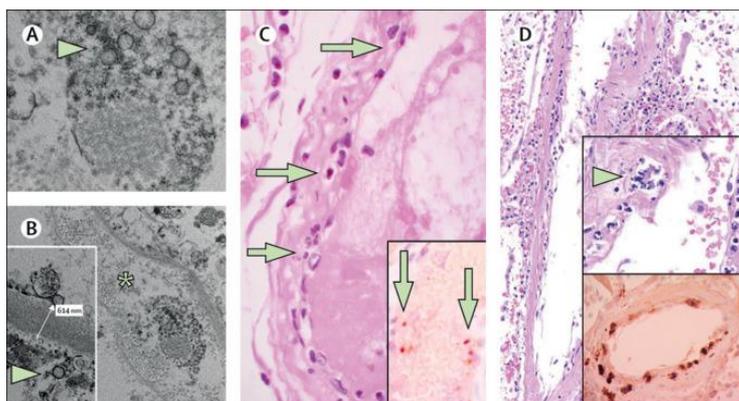


Figura 7. Imágenes de ME de tejido renal muestran estructuras similares a virus. Imagen obtenida del estudio “Endothelial cell infection an endotheliitis in COVID-19”, realizado por Varga et al.(50)

La controversia entorno a sí el virus del SARS-CoV-2 es capaz o no de infectar células endoteliales deriva de que existe numerosa evidencia e investigaciones que respaldan ambas posturas. Un estudio relativamente reciente no pudo evidenciar la presencia del SARS-CoV-2 en el endotelio vascular, tras un análisis realizado sobre cultivos de pulmón *ex vivo* de pacientes que padecen la infección, a través de una técnica de tinción inmunohistoquímica. El estudio fue respaldado con un informe en el que tampoco se consiguió detectar reactividad inmunohistoquímica en células endoteliales de muestras de pulmones de pacientes fallecidos que presentaron daño alveolar. Otro punto candente en el debate es la acertada identificación realmente de estructuras virales a través de microscopio electrónico, habiendo varios investigadores que ponen en tela de juicio que aquellas estructuras identificadas como partículas similares a virus realmente lo sean, y vez de ello puedan ser vesículas o cuerpos multivesiculares subcelulares con estructuras asociadas que se puedan asemejar a las proteínas spike. Goldsmith et al. (55) en su estudio afirmaron que las imágenes extraídas por microscopio electrónico del estudio de Varga et al. se podrían tratar de secciones transversales del retículo endoplasmático rugoso (RER) de la propia célula, pudiéndose equivocar los ribosomas adheridos a la superficie del RER como las proteínas Spike del covid. En un estudio con viriones putativos procedentes de biopsias de diferentes pacientes y estudiados con microscopio electrónico se observaron estructuras parecidas a aquellas referidas en otros estudios, sin embargo, estas se reclasificadas como vesículas recubiertas de clatrina y cuerpos multivesiculares intracelulares, o micro vesículas extruidas así como microvellosidades degeneradas si fuesen extracelulares (56). (47)

A pesar de todo ello y de la controversia que gira alrededor de los estudios con microscopio electrónico sobre células endoteliales infectadas, se confirmó más tarde que viriones del SARS-CoV-2 encontrados en células del epitelio bronquial eran muy similares a aquellas descritas en células endoteliales en los estudios mencionados anteriormente (47)(57).

Una de las principales conclusiones en lo referente a la investigación e identificación del Sars-CoV-2 es la necesidad de complementar los métodos de estudio, como es el microscopio electrónico con métodos de detección de proteínas virales o ácidos nucleicos para evitar caer en la confusión de estructuras de similar morfología, y poder determinar definitivamente si el SARS-CoV-2 puede infectar las células endoteliales. A pesar de todo ello es indiscutible que la disfunción a nivel endotelial es una de las características de los casos de covid graves (47).

5.2 Disfunción endotelial mediada por SARS-CoV-2, alteraciones y consecuencias.

A pesar de la falta de consenso sobre la capacidad de infección del virus al endotelio vascular, es indiscutible que esta enfermedad se relaciona con una disfunción endotelial y la aparición de fenómenos trombóticos, que a su vez son origen de esta disfunción de la célula endotelial. La

unión y mediación de la entrada del virus por los receptores ACE2 puede estar relacionado con una regulación a la baja de estos receptores, fenómeno que se relaciona con una disfunción a nivel del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como en la vía de la bradicina-callicreína (47).

La similitud que existe a nivel de la fisiopatología entre el SARS-CoV-1 y el SARS-CoV-2 han facilitado en gran medida la comprensión de los mecanismos del nuevo virus. Anteriormente se estudio como el SARS se unía a los receptores ACE2 de las células y provocaba una expresión a la baja de estos receptores, tanto *in vitro* como *in vivo*. El fenómeno se asocia a la aparición del síndrome de distrés respiratorio agudo, a la neumonía grave y a afectaciones más allá del pulmón, como pueden ser la lesión renal y cardiaca agudas. Ferrario et al. (58) observaron como la regulación positiva de los receptores ACE2 producía un efecto compensador de la regulación positiva patológica del sistema renina-angiotensina-aldosterona en células cardiacas. Lo anteriormente expuesto parece indicar que una regulación a la baja de los receptores ACE2 en células endoteliales conlleva a una alteración del sistema renina-angiotensina-aldosterona, acelerando el paso de enfermedad leve a grave (47).

El sistema renina-angiotensina-aldosterona es un complejo sistema hormonal que participa en la regulación hemodinámica. Esta regulación hemodinámica se inicia en respuesta a la hipotensión en la arteria renal, la renina acaba pasando, a partir de unos procesos catalíticos, a angiotensina II (Ang II), que tiene propiedades protrombóticas a nivel microvascular, promueve la coagulopatía, la hipofibrinólisis, tiene capacidad vasoconstrictora por acción de la hormona aldosterona y participa en procesos proinflamatorios. La enzima ACE2 cataliza la Ang II en Ang 1-7, cuya función es contrarrestar los efectos de la propia Ang II. Durante el fenómeno anteriormente mencionado, la regulación a la baja de los receptores ACE2, provoca la acumulación de la Ang II en el interior de la célula (figura 8). Hay estudios que relacionan niveles elevados de Ang II con una carga viral elevada y que se asocia a lesiones pulmonares, y se relaciona con muerte celular debido a proteólisis mediada por ubiquitina-proteasoma y estrés oxidativo, y también con la activación del receptor angiotensina II tipo 1 (59). La acumulación de Ang II estimula procesos trombóticos al inducir en las células endoteliales la expresión de la PAI-1, conllevando una inhibición de la tPA y uPA. El PAI-1 se trata de un inhibidor enzimático que actúa sobre la tPA (activador plasminógeno tisular) y sobre uPA (activador del plasminógeno uroquinasa), ambas proteínas median la fibrinólisis. Este fenómeno hipofrinolítico ocasiona microtrombosis vascular, propiciando la acumulación de depósitos fibrinolíticos en los alveolos pulmonares(47).

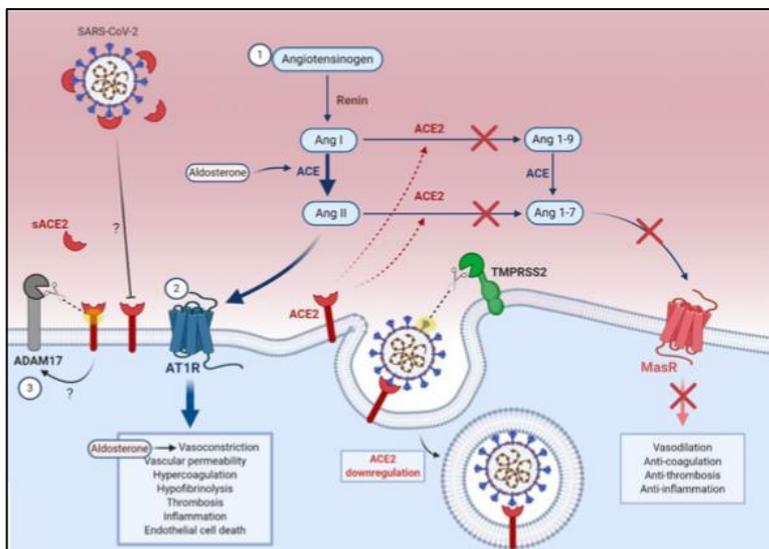


Figura 8. La regulación a la baja de los receptores ACE 2 mediada por la infección por SARS-CoV-2 provoca una alteración del RASS. Imagen obtenida del estudio “Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19”, realizado por Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC (48).

La regulación a la baja de los receptores ACE 2 no solo se relacionan con la entrada del SARS-CoV-2 al interior de la célula endotelial, si no que también se relaciona cuando el complejo ACE 2-SARS-CoV-2 se desprende de las células endoteliales. En un estudio realizado por Lambert et al. (60) se documentó el desprendimiento de los receptores ACE 2 al unirse la proteína Spike del SARS-CoV-1, mediado por la ADAM 17, esto conlleva que por una parte la regulación a la baja del ACE 2 que producirá una acentuación en la desregulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, así como a nivel de la vía bradicinina-caliceína, y por otra parte, la ACE 2 desprendida pasar a ser ACE2 Soluble (sACE2) pudiendo causar inflamación sistémica. En la actualidad esta en debate e investigación si en el caso del SARS-CoV-2 el ADAM17 este implicado en la entrada del virus, como sería el caso del virus del SARS-CoV-1 en el que estudios revelaron que la eliminación de la expresión de ADAM17 reducía drásticamente la infección del virus, apoyando la teoría de que la actividad de la ADAM17 contribuye a la entrada del virus, sin embargo, existe estudios que rechazan la hipótesis. (47)(61). Por otra parte, al contrario que con el SARS-CoV-1, en el caso del SARS-CoV-2 la presencia de sACE2 parece que actúa como factor protector contra la propia infección. En un estudio realizado por Monteil et al. (62) demostró que la hrsACE2 redujo la replicación del SARS-CoV-2 entre 1000-5000 veces en cultivo. Este hallazgo ha llevado a realizar ensayos, como el de Zoufaly et al. (63), para poner en juicio el posible uso de la hrsACE2 como tratamiento contra el propio covid-19. La teoría propuesta indica que la unión de hrsACE2 a las proteínas Spike del virus evita su unión a los receptores ACE2 de las células, impidiendo su infección, por lo que es una vía de tratamiento prometedora (47).

La vía Bradiquinina-caliceína, como señalé, también se ve afectado por la entrada del virus a la célula endotelial, sin embargo, esta vía puede actuar como respuesta a los efectos generados por la Ang II, con relación a la PAI-1 y su efecto sobre la tPA y uPA. Se sabe que la unión de B2R (bradiquinina B2), la cual es catalizada por la caliceína a partir de quinógeno, estimula la liberación de tPA, lo que se asociara con fibrólisis y vasodilatación. La destrucción de células endoteliales y los procesos infecciosos provocan la liberación de tPA, pudiendo provocar complicaciones hemorrágicas debido a una hiperfibrinólisis, pero realmente en la mayoría de los casos estudiados el tPA liberado no es suficiente como para contrarrestar la acción del PAI-1 (47)(64)(65). En condiciones normales la ACE2 actúa como protector contra el edema de pulmón al inactivar dos de los productos de la bradicinina (des-Arg 9-BK y Lys-des-Arg9-BK), por lo que agotamiento de este receptor se relacionaría con activación del bradiquinina endotelial B1, produciendo edema, inflamación y estrés oxidativo (47).

A parte de los fenómenos descritos anteriormente y sus consecuencias, la infección por SARS-CoV-2 también induce a las células endoteliales a un estado disfuncional que propicia la aparición de fenómenos y sintomatología que se asocia con un estado severo de la enfermedad, ya se a partir directamente de la propia infección o indirectamente por mecanismos inmunitarios. La disfunción endotelial provocada por el virus del SARS-CoV-2 provoca una serie de alteraciones, como son la alteración de los pericitos y las consecuencias protrombóticas, las alteraciones inmuntrombóticas y la respuesta antiviral alterada.

- Los peritocitos son una serie de células que se encuentran en la membrana basal de las células endoteliales, rodeando la superficie luminal de dichas células. En condiciones normales existe un fenómeno por el que las células endoteliales y los peritocitos mantienen una comunicación a partir de una serie de mediadores, siendo PDGFR- β y la Angpt I en pericitos y Angpt II y PDGF-B en las células endoteliales (47).

La regulación a la baja de los receptores ACE E de las células endoteliales provocan un aumento de su permeabilidad, permitiendo el paso de viriones desde la zona de la

microvasculatura a los peritocitos. Este tipo de célula es abundante en receptores ACE 2 por lo que es un posible objetivo del virus. A pesar de ello, actualmente no disponemos de evidencias que objetivasen la infección de este tipo de células por el virus del SARS-CoV-2 (66). La infección de estas células lleva a un proceso de disfunción, que también ocurre con otras enfermedades como el VIH o VIS en las que generan una serie de anomalías vasculares. La disminución en el número de peritocitos a causa de su infección por el virus, disminuye los mediadores propios con los que se relacionan con las células endoteliales. Los bajos niveles de PDGFR- β y la Angpt I se relacionan con mayor permeabilidad endotelial y con trombosis, siendo un factor contribuyente a los fenómenos trombóticos (47).

- La inmunotrombosis, o tromboinflamación, es un término que se utiliza para referirse a los procesos que alteran la coagulación e inducen un estado protrombótico, y que son resultado de las reacciones defensivas del organismo y la inmunidad innata. En el caso del SARS-CoV-2 se relaciona a su vez con la hiperinflamación, la trombosis mediada por el sistema del complemento, así como con la hipercoagulación e hipofibrinólisis (47)(67). (Figura 9)

La hiperinflamación y la trombosis mediada por el sistema del complemento a causa del SARS-CoV-2 se cree que pueda ser una de las bases del daño endotelial y causante de las manifestaciones microvasculares posteriores a un estado grave de la enfermedad. Durante las etapas tempranas de la infección el virus es capaz de retrasar la acción del interferón tipo I (IFN), facilitando la replicación del virus en las células endoteliales y de más células infectadas. Como consecuencia de la liberación de citosinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6) por parte de las células endoteliales dañadas, de la deficiencia de IFN y persistencia del virus, da como resultado la convergencia en un estado hiperinflamatorio. El SARS-CoV-2 se sabe que promueve la activación del complemento proinflamatorio en colaboración con el endotelio vascular dañado, demostrándose en un estudio que aquellos pacientes que sufrieron de complicaciones tromboembólicas tenían mayores niveles de sustancias que se asocian con la vía del complemento (68). Además, recientes estudios revelan que tanto la proteína N como la S del virus son capaces de activar de manera alternativa la vía del complemento (69)(70). Las vías activadas por los diferentes mecanismos propuestos convergen, propiciando la producción de las anafilotoxinas C3a y C5a del complemento, que tiene capacidad de aumentar el reclutamiento de neutrófilos y monocitos que liberan citosinas proinflamatorias, estimulan la liberación de citosinas inflamatorias (IL-6 y TNF- α) y aumentan el daño endotelial debido a que liberan sustancias que ejercen efectos protrombóticos nocivos (47).

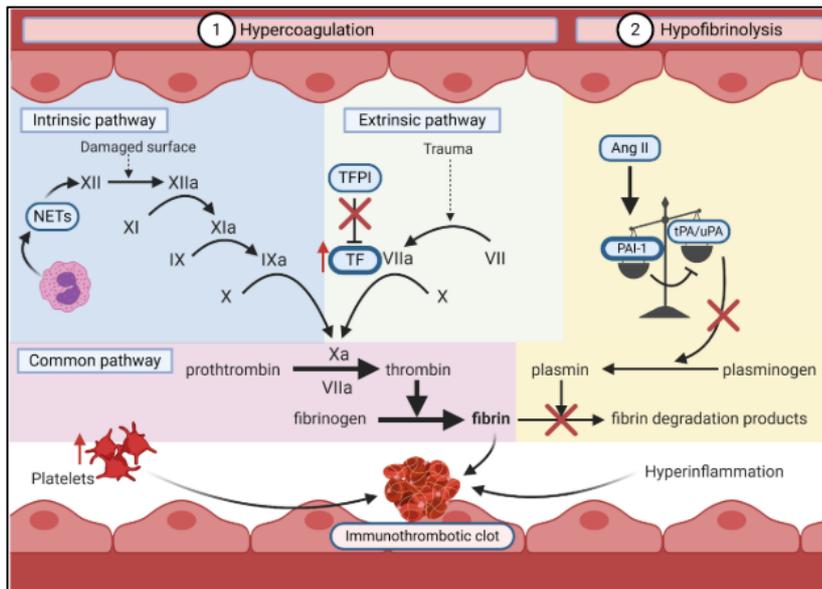


Figura 9. Fenómenos inmunotrombóticos inducidos por un estado procoagulante, hiperinflamatorio y el aumento de plaquetas, resultado de la disfunción endotelial. Imagen obtenida del estudio “Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19”, realizado por Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC (48).

Por otro lado, la hipercoagulación e hipofibrinólisis estimulan un estado protrombótico, que junto a los efectos inmunes y de las plaquetas son capaces de formar un coagulo inmunotrombóticos. El estado de hipercoagulación es resultado de la disfunción del endotelio, y es activado a través de tres mecanismos diferentes. Por un lado, esta la activación de la vía de coagulación intrínseca, que es resultado de la exposición de la membrana basal trombogénica a la vasculatura, debido a la pérdida de integridad del endotelio, permite la conversión del factor de coagulación FXIIA. La cascada de coagulación iniciada culmina con la formación de un coagulo de fibrina reticulado. Por otro lado, esta la vía de coagulación extrínseca, donde el factor tisular subyacente (TF) se expone a los factores de coagulación de la sangre tras la pérdida de la integridad del endotelio, esto provoca que el TF active FVII, participando en la formación del coágulo de fibrina. Por último, esta la inhibición vía del factor tisular (TFPI), la cual es inhibida por acción de citosinas proinflamatorias, impidiendo realizar su función, la cual es la inhibición de la propia TF, por lo que no es capaz de evitar que la acción de la vía de coagulación extrínseca (47). (Figura 9)

- Durante la infección por COVID-19 se produce una respuesta antiviral alterada, que dará como respuesta a una alteración en la respuesta inmunitaria frente a la infección y a la proliferación de procesos patológicos como los hiperinflamatorios. La respuesta antiviral alterada se relaciona con la linfopenia de células T CD4+ y CD8+, alteración de la respuesta inmune adaptativa y por alteración en monocitos y sus derivados (47).

La disminución de los linfocitos T CD4+ y CD8+ se relaciona con peor pronóstico y mayor gravedad de la enfermedad, y esta relacionado con la posible infección directa de estas células y con procesos hiperinflamatorios. Las células T CD4+ y CD8+ portan en su membrana receptores ACE2, razón por lo que son susceptibles a ser infectados directamente por el virus reduciendo así su número y provocando la linfopenia. Davanzo et al.(71) en un estudio que realiza evidencia la infección directa de estas células por el SARS-CoV-2. Por otro lado, los fenómenos hiperinflamatorios son una conocida razón de la linfopenia, ya que el daño de las células endoteliales tiene como consecuencia de

la liberación de citoquinas TNF-6 y la IL-6, y estas son causantes de la disminución de los linfocitos T CD4+ y CD8+ (47).

La respuesta inmune adaptativa puede verse afectada por la linfopenia de células T CD4+, atenuando la capacidad de respuesta del organismo. Además, las células endoteliales vasculares actúan como células presentadoras de antígenos, ya que tiene la capacidad de presentar péptidos virales a células T CD8+, como se ocurre en el caso del virus de la gripe y la estomatitis (72). Sin embargo, todavía no se sabe con exactitud que pueda ocurrir con el COVID-19. En caso de verse alteradas las células endoteliales pueden perder la capacidad presentadora, impidiendo así la activación de los linfocitos T C8+ (47).

El endotelio dañado, ya sea por la disfunción endotelial o por apoptosis inducido por el virus, secreta una serie de citocinas, la CCL2 y CCL7, que producen el reclutamiento de monocitos proinflamatorios y macrófagos derivados a nivel del tejido pulmonar. Estos monocitos producen compuestos como la IL-6 que aumenta el estado inflamatorio y se asocia con patología pulmonar (47).

La disfunción del endotelio vascular aparece como posible y principal culpable de las complicaciones microvasculares que ocurren en el organismo durante la infección por SARS-CoV-2, relacionadas con estados graves de la enfermedad. La presencia de comorbilidades en los pacientes, como diabetes mellitus, hipertensión u obesidad, en combinación con la disfunción endotelial se relaciona con complicaciones pulmonares y extrapulmonares. La disfunción del endotelio a causa del SARS-CoV-2 puede ser, como se ha expuesto, a través de mecanismo directos como es el caso de la regulación a la baja de los receptores ACE 2 celular y su alteración sobre el eje renina-angiotensina-aldosterona, o puede ser de manera indirecta al alterar la comunicación entre endotelio y pericitos, altera la respuesta antiviral o potencia procesos inmunotrombóticos.

5.3 Posibles vías de tratamiento actual

Los avances en investigación de la enfermedad ayudan a entender mejor los mecanismos por los que el virus actúa y las dimensiones de la afectación del organismo. A través de los conocimientos y la investigación se abren nuevas vías de actuación frente al SARS-CoV-2, pudiendo abordar fenómenos y complicaciones que antes o no se conocían o no se tenían en cuenta, siendo la disfunción endotelial por SARS-CoV-2 un foco actual de investigación para desarrollo de terapias. Entre las terapias propuestas para mediar los efectos de la disfunción endotelial podemos señalar aquellas enfocadas a impedir la entrada del virus en las células endoteliales, también las terapias enfocadas en la inhibición de los efectos de la desregulación del RAAS, la inmunomodulación y la inhibición de la trombosis severa. (47)

Las estrategias propuestas para mediar la entrada del virus se centran en la neutralización de la proteína Spike del virus, impidiendo así su afectación a las células endoteliales. El desarrollo de un lipopéptido derivado de un péptido inhibidor de la fusión, el EK1C4, es un inhibidor de la unión, según investigaciones, ha impedido la fusión de las membranas que esta mediada por la proteína Spike del virus (73). Otra vía propuesta es la administración de ACE 2 soluble (hrsACE2), ya que tiene la capacidad de evitar la interacción entre el ACE 2 y la proteína Spike a través de la unión directa a las proteínas del virus como "sustituto" de los receptores, impidiendo que estas se unan a los receptores que hay en la superficie endotelial (74). El desarrollo de anticuerpos neutralizantes contra la proteína Spike es un campo actual de investigación, indicado en casos leves o moderados de la enfermedad. Un fármaco conocido como REGN-COV2

es un combinado de dos anticuerpos anti-s diferentes, que se esta utilizando con fines terapéutico y profiláctico, consiguiendo satisfactoriamente reducir la carga viral en estudios con animales (75). (47)

El sistema renina-angiotensina-aldosterona cumple importantes funciones en el organismo, sin embargo, su activación, como se ha explicado anteriormente, puede tener efectos perjudiciales. Una de las estrategias propuestas para el tratamiento de las complicaciones por disfunción endotelial es la inhibición terapéutica de la RAAS a partir de inhibidores de la ACE2, la ACEi, y bloqueantes de los receptores de angiotensina, los BRA. Según demuestra la evidencia la administración de ACEi reduce la PAI-1, y aumenta la tPA, mientras que la BRA tiene efectos únicamente a nivel de la PAI-1 (76). (47)

El virus tiene la capacidad provocar una respuesta antiviral alterada en las primeras etapas, por lo que evitar este fenómeno es un foco de investigación para el desarrollo de terapias. La administración temprana de IFN tipo 1 inhibe, en estudio *in vitro*, la replicación viral al restaurar parcialmente la respuesta inmune frente al virus (77). El uso de IFN-K, que es un tipo de IFN tipo i, combinado con TFF2, por vía inhalada, condujo a una reducción más rápida del virus y facilito la resolución de neumonía en un estudio realizado (78). Numerosos estudios respaldan el uso precoz del interferón como terapia para paliar la respuesta antiviral alterada. La hiperinflamación es producida por liberación de citosinas proinflamatorias tanto por parte de las células endoteliales disfuncionales como por parte de células inmunitarias. El Tocilizumab es un fármaco que utiliza anticuerpos que atenúan la hiperinflamación al unirse al IL-6, reduciendo su efecto, relacionándose con mejor pronóstico y disminución de la mortalidad (79). El acalaburtini, un inhibidor de la tirosina quinasa, también se utiliza por sus efectos para mitigar la hiperinflamación (47).

La infección por SARS-CoV-2 se relaciona con procesos trombogénicos, los cuales están mediados por la combinación de condiciones hipofibrinolíticas e hipercoagulantes, por lo que estos dos procesos deben ser dianas terapéuticas para combatir las complicaciones trombóticas. La heparina de bajo peso molecular (HBPM) es comúnmente utilizado como anticoagulante, por sus efectos contra los tromboembolismos venosos y para la inflamación. Además, se ha demostrado, que curiosamente es capaz de inhibir la infección por covid al competir por la unión a la proteína S del virus. Actúa a través de la inhibición de la enzima heparasa la cual degrada e glicocalix endotelial. La terapia anticoagulante con HBPM se asocia con mejor pronóstico de la enfermedad (80). Las terapias fibrinolíticas deben se ser consideradas, ya que la infección por covid altera la proporción de PAI-1 a tPA/uPA, fenómeno que produce la hipofibrinólisis. La administración de tPA puede aumentar la acción fibrinolítica, restaurando la homeostasis trombótica (47).

6. Capítulo IV: Rol de la enfermería en el cuidado de los pacientes infectados con SARS-CoV-2 con riesgo trombótico

A lo largo del desarrollo de la pandemia los profesionales sanitarios, en especial el personal de enfermería, han adoptado un gran protagonismo, dejando evidencia de la importancia de su rol y del desarrollo de planes de cuidados enfocados en las necesidades del paciente. Durante el periodo de mayor gravedad de la enfermedad, que es cuando puede desarrollarse la disfunción endotelial por SARS-CoV-2, los pacientes pueden llegar a padecer fenómenos microtrombóticos que se relacionan con el síndrome trombo inflamatorio obstructivo de los vasos pulmonares, y con la trombosis venosa profunda, que junto a procesos hipercoagulantes y macrotrombóticos pueden dar como resultado el síndrome de distrés respiratorio y por consiguiente, la aparición

de hipoxia (28). En este contexto, los pacientes suelen requerir de hospitalización, incluso en algunos casos, en la unidad de cuidados intensivos, lugares en los que la enfermería podrá ofrecer sus cuidados con relación a las consecuencias de la vasculopatía por disfunción endotelial.

A pesar de que el paciente covid estándar, asumimos que carece de patologías asociadas, los casos más graves de la enfermedad se relacionan con diferentes patologías como la diabetes mellitus, la obesidad o la hipertensión. El plan de cuidados está enfocado en el perfil de un paciente que desarrolla, o tiene potencial de desarrollar, las complicaciones tromboticas derivadas de la disfunción endotelial por SARS-CoV-2, que se relaciona con estados graves de la enfermedad. En el contexto del plan de cuidados de enfermería, se puede desarrollar cuatro puntos, Problemas de autonomía, Diagnósticos de Enfermería, Problemas de colaboración y Complicaciones Potenciales. Los problemas de autonomía son situaciones en las que el paciente por falta de capacidad física o psíquica requiere de ayuda parcial o total para suplir y/o cumplir las necesidades básicas de la vida diaria, sin tener capacidad de satisfacerlas de manera autónoma en un futuro. Al igual que los problemas de autonomía, los diagnósticos de enfermería dependerán del caso particular del paciente, sus condiciones y necesidades, debiendo adaptarse a las necesidades y situaciones de cada paciente, razón por la que no es pertinente su desarrollo, ya que la aparición de la disfunción endotelial no implica su alteración.

El Plan de cuidados de enfermería a desarrollar está centrado en el cuidado y atención al paciente covid que padece de las complicaciones derivadas de la disfunción endotelial a causa del virus, o bien tiene potencial de desarrollarlas. La importancia de la enfermería en estos pacientes recae principalmente en la identificación de signos y síntomas de complicaciones potenciales, así como el tratamiento de los pacientes en conjunto con otros profesionales sanitarios. Una intervención de enfermería la cual requiera de un diagnóstico, prescripción u intervención de otro profesional, como sería el ejemplo de un profesional médico, pasa a ser un problema de colaboración ya que la intervención será conjunta a otros profesionales y el personal de enfermería no podrá solucionar el problema de manera independiente por falta de recursos o competencias.

Por otro lado, las complicaciones potenciales son aquellos supuestos o situaciones que pueden darse en consecuencia a un estado o situación, y que requieren la acción conjunta con otros profesionales sanitarios. A diferencia de los Problemas de colaboración, las complicaciones potenciales no son problemas que estén instaurados, por lo que las medidas que se deban tomar serán diferentes, estando unas enfocadas en el tratamiento y otras en la prevención y control de signos y síntomas. Entre las patologías que se desarrollan secundarias a la coagulopatía derivada de la disfunción endotelial podemos destacar dos, la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar (28).

Los objetivos del personal de enfermería en los problemas de colaboración, en los que la patología está instaurada, serán la identificación de signos y síntomas de inestabilidad fisiológica, administración de los tratamientos prescritos, prevención de la aparición de complicaciones derivadas y reducción de la gravedad del problema. Las actividades de enfermería en pacientes que sufren de problemas derivados de la disfunción endotelial mediada por SARS-CoV-2 (trombosis venosa profunda y tromboembolismo pulmonar) consistirán en la valoración del estado de salud del paciente, valiéndose de herramientas como la exploración física, la entrevista y la observación. También en la toma de muestras y en la realización de pruebas diagnósticas, por orden médica, como sería la extracción de muestras sanguíneas para valorar el estado de coagulación o los gases arteriales/venosos. La monitorización, valoración y registro de las constantes vitales del paciente son una actividad de importancia, ya que nos van a dar indicadores sobre el estado hemodinámico del paciente. La administración del tratamiento

pautado es otro de las actividades dependientes de enfermería. El tratamiento antitrombótico suele consistir en la administración de heparina de bajo peso molecular, pudiéndose administrar fibrinolíticos en algunos casos más graves (81)(82)(83)(84).

En el caso de las complicaciones potenciales, los objetivos de enfermería estarán dirigidos a la prevención de estas complicaciones y a la identificación signos y síntomas que puedan indicar la instauración real del problema. Hay una serie de factores de riesgo, como son edad mayor de 40 años, encamamiento prolongado, hábito tabáquico, obesidad, varices o diabetes, que predisponen en mayor al desarrollar de estas patologías. Una parte de las actividades de prevención, por parte de enfermería, son comunes para ambas complicaciones, tanto en la trombosis venosa profunda como en el tromboembolismo pulmonar. Se debe de realizar controles rutinarios, indicados por personal médico, para valorar el estado de la coagulación. Se debe de monitorizar y registrar las constantes vitales del paciente en busca de indicadores de las patologías anteriormente mencionadas. La administración de profilaxis es una medida de gran valor terapéutico, estando indicado la administración de heparina de bajo peso molecular, en todo paciente con riesgo de sufrir estas anomalías. La colocación de medias compresivas o neumáticas está indicado en la prevención de trombosis venosa(85). La vigilancia de signos y síntomas de las patologías es una actividad clave en la prevención de las complicaciones potenciales. El tromboembolismo pulmonar puede presentarse de forma asintomática, o relacionarse con la aparición de disnea (nivel depende del tamaño del trombo), hipotensión, dolor tipo pleurítico o retroesternal, tos, hipotensión, shock, taquicardia y hemoptisis. Otro signo de la aparición del tromboembolismo pulmonar es la aparición de la triada de Virchow, que debuta con un estado de estasis venosa, alteración de la pared vascular y un estado de hipercoagulación. La trombosis venosa profunda a su vez se relaciona con la aparición de signos de Homan, edema unilateral con fóvea, dolor, edema, calor y decoloración de la piel (81)(82)(83)(84).

En lo inicios de la pandemia, ante la incertidumbre hacia el nuevo virus, la falta de recursos y preparación para afrontar la situación fue momentos duros, tanto para el personal de enfermería y sanitario, como para los propios pacientes. Durante los numerosos ingresos en el hospital los pacientes no sabían ni cuando iban a salir, ni si iban a llegar a superarlo y volver a ver a su familia y seres queridos. Ante la situación de miedo e incertidumbre la enfermería tomó la iniciativa y actuó para ofrecer una vez más la humanidad y confort que caracteriza a la profesión. A pesar de las dificultades del momento la enfermería tuvo un papel clave en el apoyo psicológico, tanto del paciente como de la familia, actuando como nexo de comunicación con el exterior. Todos recordamos las imágenes durante la cuarentena de inicios de 2021 cuando los pacientes aislados podían mantener contacto por primera vez en tiempo con su familia a través de las nuevas tecnologías y medios que el personal dispuso, recibiendo mensajes de apoyo y fuerza que sin duda supuso un aliciente en la lucha contra la enfermedad. Se demostró una vez más la capacidad de adaptación y la versatilidad de la profesión, que siempre encuentra formas de atender al paciente de manera integral, no solo clínicamente si no también psicológica y socialmente.

7. Conclusiones

La disfunción endotelial supone un factor clave para explicar los fenómenos trombóticos, anomalías en la coagulación y alteraciones en la respuesta inmune antiviral, que se han dado durante la infección por SARS-CoV-2. Estas alteraciones en la coagulación se han relacionado con el tromboembolismo pulmonar, así como con la trombosis venosa profunda, ambas alteraciones relacionadas con peor pronóstico en el curso de la enfermedad. La aparición de estos fenómenos a su vez se relaciona con determinadas comorbilidades de los pacientes, como la obesidad o la diabetes mellitus, y también con ciertos factores de riesgo, como son el encamamiento prolongado o la edad avanzada. A pesar de que se mantiene la incógnita sobre la infección directa de las células endoteliales por el virus, podemos afirmar con gran seguridad que la alteración endotelial es uno de las consecuencias de las etapas avanzadas de la enfermedad, que no solo se relaciona con fenómenos trombóticos, si no también con alteraciones en la respuesta inmune, inducción a un estado inflamatorio, hipofibrinólisis, afectación de los peritocitos y alteraciones en el sistema renina-angiotensina-aldosterona y vía bradicinina-caliceína.

En la actualidad sigue siendo un foco importante de investigación, aun queda por aclarar como el covid afecta al endotelio. En el caso de infectar directamente las células, se sabe que la regulación a la baja de los receptores ACE2 podrían explicar mucho de los fenómenos, a través de mecanismos como la alteración del RAAS. A su vez, en caso de no ser capaz de infectar directamente las células endoteliales, otros mecanismos como la inmunotrombosis o la alteración de la respuesta antiviral podría explicar las alteraciones. La enfermería juega un papel importante en la atención de los pacientes en riesgo de sufrir complicaciones por la disfunción endotelial, debiendo atender a los signos y síntomas propios de las complicaciones y en la realización de actividades preventivas enfocadas en evitar la instauración de las complicaciones o su agravamiento.

La revisión bibliográfica concluye que a pesar de existir evidencias que apoyan la idea de que la disfunción endotelial puede ser inducida por el SARS-CoV-2, no es lo suficientemente concluyente como para poder afirmarlo con certeza y contrarrestar la evidencia que apoya la idea contraria.

8. Bibliografía

1. Tomasi S. Historia de las pandemias mundiales y la economía. Magatem [Internet]. 2020 [cited 2022 Apr 27];(1):1–37. Available from: <https://magatem.com.ar/HISTORIA-DE-LAS-PANDEMIAS-MUNDIALES-Y-LA-ECONOMIA.pdf>
2. Asadullah Jahangir M, Muheem A, Rizvi MF, Jahangir MA. Coronavirus (COVID-19): History, Current Knowledge and Pipeline Medications. Int J Pharm Pharmacol [Internet]. 2020 [cited 2022 Jan 13];ISSN(4):2581–3080. Available from: <https://ijpp.edwiserinternational.com>
3. Palacios Cruz M, Santos E, Velázquez Cervantes MA, León Juárez M. COVID-19, a worldwide public health emergency. Revista Clinica Espanola [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Jan 18];221(1):55–61. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2254887420300333>
4. Van Der Hoek L, Sure K, Ihorst G, Stang A, Pyrc K, Jebbink MF, et al. Croup is associated with the novel coronavirus NL63. PLoS Med [Internet]. 2005 [cited 2022 Apr 27];2(8):0764–70. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0020240>
5. Jung F, Krüger-Genge A, Franke RP, Hufert F, Küpper JH. COVID-19 and the endothelium. Clin Hemorheol Microcirc [Internet]. 2020;75(1):7–11. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331683/nCoVsitrep>
6. Gastón Fourcade M. El endotelio vascular. An la Fac Med [Internet]. 2008 [cited 2022 Jan 10];75(9):508–13. Available from: http://www.sflb.com.ar/revista/2008_03_09-04.pdf
7. Carvajal Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. Medicina Legal de Costa Rica [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 11];34(2):90–100. Available from: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000200090
8. Allin M, Allin-Pfister A, Goldjewicht C. Manual de anatomía y fisiología humana. In: DAE, editor. Manual de anatomía y fisiología humana [Internet]. 3rd ed. Madrid: Difusión Avances de enfermería; 2007 [cited 2022 Jan 11]. p. 190–2. Available from: <https://ebooks.enfermeria21.com/ebooks/-html5-dev/23/224/>
9. Dubosq C. Endotelio Vascular. Hematología [Internet]. 2017 [cited 2022 Jan 10];21:69–76. Available from: <http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/07-Vol 21-extra.pdf>
10. Difusión avances enfermería (DAE). Arteria y vena. Estructura interna. In: DAE, editor. Atlas del cuerpo humano [Internet]. Barcelona: Medillust; 2007 [cited 2022 Jan 12]. p. 12–8. Available from: <https://ebooks.enfermeria21.com/ebooks/-html5-dev/286/11/#zoom=z>
11. Kumar A, Narayan RK, Kumari C, Faiq MA, Kulandhasamy M, Kant K, et al. SARS-CoV-2 cell entry receptor ACE2 mediated endothelial dysfunction leads to vascular thrombosis in COVID-19 patients. Med Hypotheses [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Apr 28];145. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032170/>
12. Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R. Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19. Medwave [Internet]. 2020 Sep 25 [cited 2022 May 19];20(8):e8037. Available from: </link.cgi/Medwave/Revisiones/RevisionClinica/8037.act>
13. Arndt AL, Larson BJ, Hogue BG. A Conserved Domain in the Coronavirus Membrane Protein Tail Is Important for Virus Assembly. J Virol [Internet]. 2010 Nov [cited 2022 May 19];84(21):11418. Available from: </pmc/articles/PMC2953170/>
14. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. An

- Pediatría [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Apr 29];93(1):60.e1-60.e7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403320301727>
15. Klausegger A, Strobl B, Regl G, Kaser A, Luytjes W, Vlasak R. Identification of a coronavirus hemagglutinin-esterase with a substrate specificity different from those of influenza C virus and bovine coronavirus. *J Virol* [Internet]. 1999 May [cited 2022 May 20];73(5):3737–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10196267/>
 16. Cornelissen LA, Wierda CM, van der Meer FJ, Herrewegh AA, Horzinek MC, Egberink HF, et al. Hemagglutinin-esterase, a novel structural protein of torovirus. *J Virol* [Internet]. 1997 Jul [cited 2022 May 20];71(7):5277–86. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9188596/>
 17. Dabanch J. Emergencia de SARS-COV-2. Aspectos básicos sobre su origen, epidemiología, estructura y patogenia para clínicos. *Revista Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 May 2];32(1):14–9. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-emergencia-de-sars-cov-2-aspectos-basicos-S0716864020300924>
 18. Departamento de salud y servicios humanos. SRAS | Información básica sobre el SRAS | CDC [Internet]. CDC. 2004 [cited 2022 May 2]. Available from: <https://www.cdc.gov/sars/about/fs-sars-sp.html>
 19. Leguía Valentín ED, Segundo Niño Montero J, Quino Florentini M. Coronavirus causante del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV). *Revista Médica Carriónica* [Internet]. 2019 [cited 2022 May 2];1(1):1–15. Available from: <http://liceoespanatemuco.cl/wp/wp-content/uploads/2020/03/TEXTO-CIENTIFICO-3-MEDIO.pdf>
 20. Zhou P, Yang X Lou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020 Feb 3 [cited 2022 May 15];579(7798):270–3. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2012-7>
 21. OMS. Coronavirus (COVID-19) data [Internet]. World Health Organization. 2022 [cited 2022 May 2]. Available from: <https://www.who.int/data/>
 22. OMS. Spain: WHO Coronavirus Disease (COVID-19) [Internet]. World Health Organization. 2022 [cited 2022 May 2]. Available from: <https://covid19.who.int/region/euro/country/es>
 23. Gamero-de-Luna EJ, Gamero-Estévez E. Mutations, variants and strains of SARS-CoV-2. *Elvesier españa* [Internet]. 2021 Apr 1 [cited 2022 May 22];47(3):208–9. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1138359321000320?token=F089705EB031D34C5E38279C4CC7C9E6BDC205A79FE9EC407EE49EE2ECC1F1EA3E28530BB93CD65DBCCFC1A8F8D6E56B&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220522180818>
 24. Pérez-Abeledo M, Sanz Moreno JC. Variantes de SARS-CoV-2, una historia todavía inacabada. *Vacunas* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2022 May 22];22(3):173. Available from: [/pmc/articles/PMC8275477/](https://pmc/articles/PMC8275477/)
 25. Pastrian-Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2020 Dec [cited 2022 May 24];14(4):501–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000400501&lng=es&nrm=iso&tlng=n
 26. García-Salido A. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. *Anales de Pediatría* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 May 24];93(1):60.e1-60.e7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403320301727>
 27. Harmer D, Gilbert M, Borman R, Clark KL. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme. *FEBS Lett* [Internet]. 2002 Dec 4 [cited 2022 May 26];532(1–2):107–10. Available from:

- <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579302036402>
28. Balsa Vázquez J, Alonso Menchén D, Martín Lloréns M., Sanz Moreno J. Manifestaciones sistémicas y extrapulmonares en la COVID-19. *Medicine* [Internet]. 2022 May [cited 2022 May 26];13(55):3235–45. Available from: </pmc/articles/PMC9097973/>
 29. Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: An Overview of Their Replication and Pathogenesis. In: Maier HJ, BICKERTON E, Britton P, editors. *Coronaviruses: Methods and Protocols* [Internet]. Humana pre. Nueva York: Humana Press, New York, NY; 2015 [cited 2022 May 27]. p. 1–23. Available from: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
 30. Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infection: Emergence, transmission, and characteristics of human coronaviruses. *J Adv Res* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 May 27];24:91–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2090123220300540>
 31. Kim D, Lee JY, Yang JS, Kim JW, Kim VN, Chang H. The Architecture of SARS-CoV-2 Transcriptome. *Cell* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2022 Apr 29];181(4):914–921. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867420304062>
 32. Valdivia Gómez GG, Domínguez González AD, Álvarez Rodríguez S, Meneses Ruiz DM. COVID-19: fisiopatología y propuestas terapéuticas en investigación clínica. *Revista del Centro de Investigación de la Universidad la Salle* [Internet]. 2020 Sep 18 [cited 2022 May 27];14(53):133–58. Available from: <https://revistasinvestigacion.lasalle.mx/index.php/recein/article/view/2688/2667>
 33. Sánchez Valverde AJ, Miranda Temoche CE, Castillo Caicedo CR, Arellano Hernández NB, Tixe Padilla TM, Sánchez Valverde AJ, et al. Covid-19: fisiopatología, historia natural y diagnóstico. *Rev Eug Esp* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2022 May 24];15(2):98–114. Available from: http://scielo.senescyt.gov.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2661-67422021000200098&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 34. Li H, Liu SM, Yu XH, Tang SL, Tang CK. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): current status and future perspectives. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 May 27];55(5):105951. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32234466/>
 35. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* [Internet]. 2020 Feb 15 [cited 2022 May 27];395(10223):507–13. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30211-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30211-7/fulltext)
 36. López-Sampalo A, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R. Síndrome de COVID-19 persistente. Una revisión narrativa. *Revista Clínica Española* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2022 May 28];222(4):241–50. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256521002137>
 37. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, Place S, Van Laethem Y, Cabaraux P, Mat Q, et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J Intern Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 May 30];288(3):335–44. Available from: https://www.researchgate.net/profile/Carlos-Estomba/publication/341058853_Clinical_and_Epidemiological_Characteristics_of_1420_European_Patients_with_mild-to-moderate_Coronavirus_Disease_2019/links/5eebd84d92851ce9e7f06be1/Clinical-and-Epidemiological-Characteristics-of-1-420-European-Patients-with-mild-to-moderate-Coronavirus-Disease-2019.pdf
 38. White PD, Thomas JM, Kangro HO, Bruce-Jones WDA, Amess J, Crawford DH, et al. Predictions and associations of fatigue syndromes and mood disorders that occur after infectious mononucleosis. *Lancet* [Internet]. 2001 Dec 8 [cited 2022 May

- 30];358(9297):1946–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11747919/>
39. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi JCC, Muecksch F, Finkin S, Tokuyama M, et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2021 Jan 18 [cited 2022 May 30];591(7851):639–44. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-021-03207-w>
 40. Connors J., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* [Internet]. 2020 Jun 4 [cited 2022 May 30];135(23):2033–40. Available from: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0006497120619759?token=3526A015A15C52366A8F3E2DF8B5606D3E9A65B57FE5F98698C4EE55AF66674FC0203A2DA9230089181CD185DA6ECB23&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220530114240>
 41. Duboscq C. Rol de la heterogeneidad endotelial en la regulación de la Hemostasia [Internet]. Vol. 40, *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*. La Plata; 2006 [cited 2022 Jun 13]. Available from: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0325-29572006000300006&script=sci_arttext&tlng=pt
 42. Mauri Carrasco A. Fisiología del endotelio vascular [Internet]. [Sevilla]: Universidad de Sevilla; 2019 [cited 2022 Jun 12]. Available from: https://idus.us.es/bitstream/handle/11441/103260/MAURI_CARRASCO_ALEJANDRO.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 43. Ramírez-Guerrero JA. El endotelio. *Revista mexicana de anestesiología* [Internet]. 2019 [cited 2022 Jan 11];42:44–6. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2019/cmas191o.pdf>
 44. Raúl Carrillo-Esper A, Alberto González-Salazar J. Inflamación-endotelio-coagulación en sepsis. *Conceptos actuales. Cir Cir* [Internet]. 2002 [cited 2022 Jun 10];70(6):433–41. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/circir/cc-2002/cc026j.pdf>
 45. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D-P, Sethi G, et al. The Vascular Endothelium and Human Diseases. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2013 Nov 9 [cited 2022 Jun 12];9:1057–69. Available from: <http://www.ijbs.com>
 46. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 Apr 16 [cited 2022 Jun 16];181(2):271–280.e8. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867420302294/fulltext>
 47. Bernard I, Limonta D, Mahal LK, Hobman TC. Endothelium Infection and Dysregulation by SARS-CoV-2: Evidence and Caveats in COVID-19. *Viruses* [Internet]. 2020 Dec 26 [cited 2022 Jun 16];13(29):1–26. Available from: <https://doi.org/10.3390/v13010029>
 48. Santos RAS, Ferreira AJ, Verano-Braga T, Bader M. Angiotensin-converting enzyme 2, angiotensin-(1–7) and Mas: new players of the renin–angiotensin system. *J Endocrinol* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2022 Jun 16];216(2):1–17. Available from: <https://joe.bioscientifica.com/view/journals/joe/216/2/R1.xml>
 49. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* [Internet]. 2020 May 2 [cited 2022 Jun 16];395(10234):1417. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437596/>
 50. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020 Jul 9 [cited 2022 Jun 16];383(2):120–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32437596/>
 51. Paniz-Mondolfi A, Bryce C, Grimes Z, Gordon RE, Reidy J, Lednický J, et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2). *J Med Virol* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2022 Jun 16];92(7):699–702. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/jmv.25915>
 52. Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H, et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet* [Internet]. 2020 Jul 16 [cited 2022 Jun 21];396(10247):320–32. Available from:

- <http://www.thelancet.com/article/S0140673620313052/fulltext>
53. Colmenero I, Santonja C, Alonso-Riaño M, Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Andina D, et al. SARS-CoV-2 endothelial infection causes COVID-19 chilblains: histopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of seven paediatric cases. *Br J Dermatol* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jun 16];183(4):729–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32562567/>
 54. Hecht JL, Quade B, Deshpande V, Mino-Kenudson M, Ting DT, Desai N, et al. SARS-CoV-2 Can Infect the Placenta and Is Not Associated with Specific Placental Histopathology: A Series of 19 Placentas from COVID-19+ Mothers. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020 Jul 29 [cited 2022 Jun 17];20. Available from: <https://papers.ssrn.com/abstract=3624233>
 55. Goldsmith CS, Miller SE, Martines RB, Bullock HA, Zaki SR. Electron microscopy of SARS-CoV-2: a challenging task. *The Lancet* [Internet]. 2020 May 30 [cited 2022 Jun 16];395(10238):99. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620311880/fulltext>
 56. Roufousse C, Curtis E, Moran L, Hollinshead M, Cook T, Hanley B, et al. Electron microscopic investigations in COVID-19: not all crowns are coronas. *Kidney Int* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 16];98(2):505–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32446936/>
 57. Zhao J, Zhou H, Huang W, Zhou J, Qiu M, Deng Z, et al. Cell morphological analysis of SARS-CoV-2 infection by transmission electron microscopy. *J Thorac Dis* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2022 Jun 17];12(8):4368–73. Available from: <https://jtd.amegroups.com/article/view/42321/html>
 58. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* [Internet]. 2005 May 24 [cited 2022 Jun 17];111(20):2605–10. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15897343/>
 59. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Life Sci* [Internet]. 2020 Feb 9 [cited 2022 Jun 17];63(3):364–74. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11427-020-1643-8>
 60. Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, Thornhill P, Parkin ET, Smith AI, et al. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2). *J Biol Chem* [Internet]. 2005 Aug 26 [cited 2022 Jun 18];280(34):30113–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15983030/>
 61. Haga S, Yamamoto N, Nakai-Murakami C, Osawa Y, Tokunaga K, Sata T, et al. Modulation of TNF- α -converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF- α production and facilitates viral entry. *PNAS* [Internet]. 2008 Jun 3 [cited 2022 Jun 18];105(22):7809–14. Available from: <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.0711241105>
 62. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. *Cell* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2022 Jun 18];181(4):905–913.e7. Available from: <http://www.cell.com/article/S0092867420303998/fulltext>
 63. Zoufaly A, Poglitsch M, Aberle JH, Hoepfer W, Seitz T, Traugott M, et al. Human recombinant soluble ACE2 in severe COVID-19. *Lancet* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2022 Jun 18];8(11):1154–8. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2213260020304185/fulltext>
 64. Zuo Y, Warnock M, Harbaugh A, Yalavarthi S, Gockman K, Zuo M, et al. Plasma tissue plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 in hospitalized COVID-19 patients. *medRxiv* [Internet]. 2020 Dec 5 [cited 2022 Jun 18];08(29):1–23. Available

- from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.08.29.20184358v4>
65. White D, MacDonald S, Edwards T, Bridgeman C, Hayman M, Sharp M, et al. Evaluation of COVID-19 coagulopathy; laboratory characterization using thrombin generation and nonconventional haemostasis assays. *Int J Lab Hematol* [Internet]. 2021 Feb 1 [cited 2022 Jun 18];43(1):123–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ijlh.13329>
 66. Cardot-Leccia N, Hubiche T, Dellamonica J, Burel-Vandenbos F, Passeron T. Pericyte alteration sheds light on micro-vasculopathy in COVID-19 infection. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2022 Jun 19];46(9):1777–8. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-020-06147-7>
 67. Vicente V. COAGULOPATÍA TROMBÓTICA Y COVID-19. *An RANM* [Internet]. 2020 [cited 2022 Jun 21];137(02):140–6. Available from: https://analesranm.es/wp-content/uploads/2020/numero_137_02/pdfs/doc01.pdf
 68. Eriksson O, Hultström M, Persson B, Lipcsey M, Ekdahl KN, Nilsson B, et al. Mannose-Binding Lectin is Associated with Thrombosis and Coagulopathy in Critically Ill COVID-19 Patients. *Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2022 Jun 19];120(12):1720–4. Available from: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1715835>
 69. Yu J, Yuan X, Chen H, Chaturvedi S, Braunstein EM, Brodsky RA. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition. *Blood* [Internet]. 2020 Oct 29 [cited 2022 Jun 19];136(18):2080–9. Available from: <https://ashpublications.org/blood/article/136/18/2080/463611/Direct-activation-of-the-alternative-complement>
 70. Gao T, Hu M, Zhang X, Li H, Zhu L, Liu H, et al. Highly pathogenic coronavirus N protein aggravates lung injury by MASP-2-mediated complement over-activation. *medRxiv* [Internet]. 2020 Jun 18 [cited 2022 Jun 19];03(29):1–25. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.29.20041962v3>
 71. Davanzo GG, Codo AC, Brunetti NS, Boldrini V, Knittel TL, Monterio LB, et al. SARS-CoV-2 Uses CD4 to Infect T Helper Lymphocytes. *medRxiv* [Internet]. 2020 Sep 28 [cited 2022 Jun 19];2020.09.25.20200329. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.09.25.20200329v1>
 72. Tamburini BA, Burchill MA, Kedl RM. Antigen capture and archiving by lymphatic endothelial cells following vaccination or viral infection. *Nat Commun* 2014 51 [Internet]. 2014 Jun 6 [cited 2022 Jun 19];5(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/ncomms4989>
 73. Xia S, Liu M, Wang C, Xu W, Lan Q, Feng S, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 (previously 2019-nCoV) infection by a highly potent pan-coronavirus fusion inhibitor targeting its spike protein that harbors a high capacity to mediate membrane fusion. *Cell Research* [Internet]. 2020 Mar 30 [cited 2022 Jun 20];30(4):343–55. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0305-x>
 74. Linsky TW, Vergara R, Codina N, Nelson JW, Walker MJ, Su W, et al. De novo design of potent and resilient hACE2 decoys to neutralize SARS-CoV-2. *Science* [Internet]. 2020 Dec 4 [cited 2022 Jun 20];370(6521):1208–14. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abe0075>
 75. Baum A, Ajithdoss D, Copin R, Zhou A, Lanza K, Negron N, et al. REGN-COV2 antibodies prevent and treat SARS-CoV-2 infection in rhesus macaques and hamsters. *Science (80-)* [Internet]. 2020 Nov 27 [cited 2022 Jun 20];370(6520):1110–5. Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abe2402>
 76. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin JJ, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality among Patients with Hypertension Hospitalized with COVID-19. *Circ Res* [Internet]. 2020 Jun 5 [cited 2022 Jun 20];126(12):1671–81. Available from:

- <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/CIRCRESAHA.120.317134>
77. Lokugamage KG, Hage A, de Vries M, Valero-Jimenez AM, Schindewolf C, Dittmann M, et al. Type I Interferon Susceptibility Distinguishes SARS-CoV-2 from SARS-CoV. *J Virol* [Internet]. 2020 Nov 9 [cited 2022 Jun 20];94(23). Available from: <https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/JVI.01410-20>
 78. Fu W, Liu Y, Liu L, Hu H, Cheng X, Liu P, et al. An open-label, randomized trial of the combination of IFN- κ plus TFF2 with standard care in the treatment of patients with moderate COVID-19. *EClinicalMedicine* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2022 Jun 20];27(100547):1–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32984784/>
 79. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020 May 19 [cited 2022 Jun 20];117(20):10970–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32350134/>
 80. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2022 Jun 20];18(5):1094–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14817>
 81. Oliva Corujo L, Vila Benítez J, Peña Oliva S, Arce Frómeta N. Riesgo de tromboembolismo pulmonar y tratamiento profiláctico en pacientes graves ingresados en una unidad de cuidados intermedios. *MEDISAN* [Internet]. 2013 Oct [cited 2022 Jun 22];17(10):6064–71. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013001000007&lng=es&nrm=iso&tlng=en
 82. Solórzano AV. Tromboembolismo pulmonar (TEP). *Rev Médica Costa Rica y Centroamérica* [Internet]. 2015 Mar 23 [cited 2022 Jun 22];72(614):31–6. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2015/rmc151f.pdf>
 83. Salzman EW, Weinmann EE. Trombosis venosa profunda. *Rev Cubana Med* [Internet]. 1996 Sep [cited 2022 Jun 22];35(2):118–35. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75231996000200007
 84. Ramírez Sánchez KT. Trombosis venosa profunda. *REVISTA MEDICA DE COSTA RICA Y CENTROAMERICA* [Internet]. 2026 [cited 2022 Jun 22];612(71):715–8. Available from: www.uptodate.com
 85. Ciencias De La Salud F DE, Por P, Jiménez Yamunaque L, Zanella Lic Pérez Lupo M, Flor ASESOR N, Oriana Rivera Lozada De Bonilla D. Eficacia de las medias de compresion graduadas para la prevención de la trombosis venosa profunda en pacientes quirúrgicos [Internet]. Universidad Privada Norbert Wiener. Universidad Privada Norbert Wiener; 2017 [cited 2022 Jun 22]. Available from: <https://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/1133>