



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**EFFECTO DE LA INFECCIÓN SARS-COV-2 SOBRE LA INTERACCIÓN
PLAQUETA-ENDOTELIO.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO
DE LICENCIADO EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORA: GABRIELA IGNACIA VÁSQUEZ QUEZADA
PROFESOR GUIA: TM DR. SERGIO ANTONIO WEHINGER WEHINGER**

**TALCA-CHILE
2022**

CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2023

Agradecimientos

En primera instancia quiero agradecer a los docentes de la escuela de Tecnología Médica por su dedicación y compromiso en mi formación como futura profesional, especialmente al profesor TM Dr. Sergio Wehinger Wehinger, por su constante apoyo, paciencia y dedicación en la elaboración de esta memoria, brindando siempre un ambiente grato y seguro de trabajo.

Dedicatoria

Esta memoria se la quiero dedicar a mis padres Hernán y Ximena, por ser un apoyo incondicional en cada etapa de mi vida, por sus consejos y su compromiso con mi educación, a mi abuela Marina por escucharme y ayudarme cada vez que podía, a mi hijo Tomás por contagiarme en cada momento con su locura y amor, y en especial a mi compañero de vida, amigo y pareja Fernando Nicolas por creer en mi durante todo este proceso, que a pesar de las dificultades todo se pudo lograr, finalmente a mis familiares y amigos gracias por su apoyo y ayuda.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1	RESUMEN.....	9
2	INTRODUCCIÓN	10
3	OBJETIVOS	12
3.1	Objetivo general	12
3.2	Objetivo específico	12
4	METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN.....	13
5	MARCO TEÓRICO.....	15
5.1	Endotelio vascular: estructura y función	15
5.1.1	Endotelio vascular: función en la ANG II.....	19
5.1.2	Endotelio vascular: interacción plaqueta-endotelio	21
5.2	Disfunción endotelial.....	30
5.2.1	Disfunción endotelial: en qué consiste y su implicancia en las patologías vasculares	30
5.2.2	Disfunción endotelial y adhesión endotelio-plaqueta	32
5.3	Generalidades de la infección por coronavirus en las células endoteliales	36
5.4	SARS: Origen y estructura	38
5.4.1	Genoma del SARS	41
5.4.2	Mecanismo de entrada de SARS-CoV	42

5.4.3	Patogenia del SARS	45
5.4.3.1	Patogenia del SARS y la diabetes.....	48
5.4.3.2	Patogenia del SARS e hipertensión arterial	49
5.4.3.3	Patogenia del SARS y la enfermedad cardiovascular.....	50
5.4.3.4	Patogenia del SARS en enfermedad pulmonar.....	56
5.5	Estudios reportados sobre la endoteliopatía desarrollada en la infección de SARS-CoV-2.....	61
6	CONCLUSIONES	70
7	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1 Sustancias producidas por endotelio.....	16
Tabla 2 Receptores involucrados en la activación plaquetaria	25
Tabla 3 Vínculo entre los brotes de coronavirus y sistema cardiovascular	51
Tabla 4 Citoquinas proinflamatorias y su papel en la enfermedad cardíaca.....	52
Tabla 5 Estudios relacionados a endoteliopatías desarrollada en la infección por SARS-CoV-2.....	69
Figura 1: Metodología de búsqueda.....	14
Figura 2: Síntesis de NO [•] por eNOS en la célula endotelial	18
Figura 3: Dualidad del sistema renina-angiotensina-aldosterona	21
Figura 4: Representación esquemática de la estructura plaquetaria.....	22
Figura 5: Esquema de la activación plaquetaria en respuesta a una lesión vascular.....	29
Figura 6 Formación de la placa aterosclerótica en la disfunción endotelial	33
Figura 7: Liberación de antiagregante NO [•] y su efecto vasodilatador en las células del músculo liso	35
Figura 8: Oxidación del NO [•] por anión superóxido	36
Figura 9: Clasificación taxonómica de la familia de coronavirus.....	38
Figura 10: Representación esquemática de un coronavirus	40

Figura 11: Organización del genoma y los dominios funcionales en el genoma de SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2	42
Figura 12: Codificación de proteínas del genoma de SARS-COV-2.....	44
Figura 13: Mecanismo de entrada de SARS-CoV-2 a la célula hospedera.....	45
Figura 14: Mecanismo de activación de coagulación en COVID-19.....	54
Figura 15: Esquematación de la infección por SARS-CoV-2 en la interfase vaso-pulmón. Elaboracion propia G. Vásquez (2022).....	58
Figura 16: Infección por SARS-CoV-2 en el epitelio alveolar.	60
Figura 17: Comparaciones de factores hemostáticos seleccionados en pacientes que se encuentran en UCI frente a pacientes que no están en la UCI.....	64
Figura 18: Inmunostinción de FvW positiva (marrón).	67
Figura 19: Resumen esquemático del efecto de la infección por SARS-CoV-2 en la interacción endotelio-plaqueta	70

1 RESUMEN

El endotelio vasculares la monocapa celular que recubre la pared interna de los vasos sanguíneos que regula las funciones hemostáticas esenciales como el tono vascular, la circulación de las células sanguíneas, la inflamación y la actividad plaquetaria. Por ello, un desequilibrio en la homeostasis del endotelio conlleva a una *disfunción endotelial*, la cual es un factor de riesgo temprano de la aterosclerosis y otras enfermedades cardiovasculares futuras. Entre las enfermedades que se asocian a la disfunción endotelial se encuentran la hipertensión arterial, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad de las arterias periféricas, diabetes e insuficiencia renal crónica. Los mecanismos vasodilatadores afectados en la disfunción endotelial incluyen una producción reducida del óxido nítrico (NO \cdot) y el daño oxidativo. La pandemia del síndrome respiratorio agudo severo del coronavirus 2 (SAR-CoV-2), ha sido particularmente relevante para el estudio de enfermedades que afectan el sistema cardiovascular, ya que presenta un vínculo fisiopatológico con anomalías de la coagulación y alteración de los factores liberados por las células endoteliales que normalmente contribuyen a mantener los vasos sanguíneos en un estado antitrombótico. Además de que algunos investigadores han descrito este brote como enfermedad endotelial, denominándola *endotelitis*. Esta condición induce disfunción endotelial, lo que a su vez favorece la inadecuada activación plaquetaria y unión al endotelio, aumentando el riesgo de formación de trombos e isquemia. No obstante, aún no están del todo claro los mecanismos y condiciones por las cuales esto se produce en el contexto de la enfermedad por COVID19. Dado estos antecedentes encontrados en la literatura, el objetivo de este proyecto de memoria es evaluar analizar la evidencia disponible en la literatura científica sobre el efecto del contagio por SAR-CoV-2 en la alteración de la interacción plaqueta-endotelio.

Palabras Claves: Endotelio Vascular, disfunción endotelial, endotelio- plaquetas, SARS-CoV 2, COVID-19.

2 INTRODUCCIÓN

El endotelio vascular se encuentra formado por una monocapa de células endoteliales, las cuales forman parte del sistema circulatorio comprendido por arterias, venas y capilares. Las células endoteliales (CE) tienen una serie de funciones que son fundamentales para la biología vascular. El endotelio es el principal regulador de la homeostasis vascular, pues mantiene el equilibrio entre las sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras, además de inhibir la proliferación y migración de células musculares de la pared vascular. Cuando el endotelio está funcionando de forma adecuada, se puede evitar el desarrollo y expresión de patologías como la arteriosclerosis, además mediante el control de la actividad plaquetaria, es decir, que cuando el endotelio se encuentra funcionando de forma normal, no debería ocurrir agregación plaquetaria, por lo tanto, se puede mantener una regulación correcta de la cascada de coagulación.

Entre las sustancias secretadas por el endotelio, se encuentra el óxido nítrico (NO[•]), el cual es catalogado como el principal vasodilatador, que es producido por la enzima óxido-nítrico sintasa (eNOS). El NO[•] es, además, un antiagregante plaquetario, inhibidor de la proliferación de las células musculares lisas (CML) e inhibidor de los fenómenos inflamatorios, por lo que una anomalía en el funcionamiento del endotelio genera una disminución en la síntesis de NO[•]. Este fenómeno es la parte más característica de un proceso patológico al que se le conoce *disfunción endotelial*.

Las plaquetas funcionan principalmente como reguladores de la hemostasia y la trombosis, estas se activan cuando se produce un daño en el endotelio, lo que da como resultado la adhesión de las plaquetas a la matriz extracelular expuesta del endotelio, formando el tapón plaquetario que finalmente se consolida como trombo plaquetario. Cuando se dan condiciones patológicas, las plaquetas son esenciales para la formación de trombos oclusivos, pues las plaquetas activadas se van a agregar en el sitio de la ruptura

de la placa aterosclerótica o la erosión de las células endoteliales, estimulando la formación de trombos y promoviendo la enfermedad aterotrombótica, además de que las plaquetas son parte de las respuestas inflamatoria y las respuestas inmunitarias.

Cuando se presenta un endotelio disfuncional, se genera un entorno proaterogénico que se va a caracterizar por presentar inflamación, proliferación y un estado protrombótico que van a favorecer la aterosclerosis. Se ha demostrado que, en el desarrollo de la disfunción endotelial, está involucrado un daño cardiovascular asociado a envejecimiento vascular, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal, diabetes mellitus, coagulación intravascular, preeclampsia, enfermedades inflamatorias, dislipidemia, estrés oxidativo y obesidad.

El brote del síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2), es el tercer coronavirus patógeno identificado que se ha propagado en la población humana, causando infecciones principalmente en el sistema respiratorio. Los coronavirus tienen el genoma más grande de los virus de ARN, su clasificación genética se divide en tres géneros principalmente: *Alfacoronavirus*, *Betacoronavirus* y *Gammacoronavirus*, siendo el grupo al Betacoronavirus el que afecta a los seres humanos. Principalmente, los coronavirus codifican cuatro proteínas estructurales: la proteína de espiga (S), la proteína nucleocápside (N), la proteína de membrana (M) y la proteína de la envoltura (E). Cada proteína tiene un papel fundamental en la estructura del virus y a la vez están involucrados en cada aspecto del ciclo de replicación, siendo la proteína S la que media la unión y entrada del virus a la superficie de la célula hospedera, la cual es un determinante importante en la infectividad y patogénesis viral.

En el presente trabajo, realizaremos una revisión del estado del arte del efecto del contagio por SAR-CoV-2 sobre el funcionamiento del endotelio y su interacción con la adhesión plaquetaria, finalizando en la infección respiratoria.

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo general

Analizar la evidencia disponible en la literatura científica sobre el efecto del contagio por SARS-CoV-2 sobre la alteración de la interacción plaqueta-endotelio.

3.2 Objetivo específico

1. Examinar la evidencia científica disponible sobre los efectos de la infección por SARS-CoV-2 sobre el funcionamiento del endotelio y su interacción con las plaquetas.
2. Analizar la importancia de los efectos de la infección SARS-CoV-2 sobre la interacción plaqueta-endotelio en el desarrollo y desenlace de la infección respiratoria.

4 METODOLOGÍA DE BÚSQUEDA Y ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACIÓN

Se realizó una revisión bibliográfica con la información disponible en la literatura acerca de los efectos que puede presentar la infección por coronavirus en la interacción plaqueta- endotelio. Para llevar a cabo esta revisión, se utilizaron palabras clave como: “vascular endothelium”, “endotelio vascular”, “endothelial dysfunction”, “vascular pathologies”, “endothelium-platelets”, “platelet aggregation”, “platelet activity”, “SARS-CoV”, “SARS-CoV-2”, “coronavirus”, “comorbidities”, “Covid-19”, “Factor von Willebrand”.

En cuanto a la búsqueda de información, se utilizaron los siguientes buscadores: PubMed, Science Direct y Google académico. Las bases de datos que se consultaron fueron Web of Science, SCOPUS (ELSEVIER), MEDLINE y Scielo. También se revisó la información de los estudios que se han realizado en el Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Los estudios publicados referentes a los temas ya mencionados fueron comprendidos desde el año 2011 a 2022, esto debido a que se buscaron estudios actualizados de estos temas, a excepción de los temas de SARS-CoV que comprenden fechas desde el año 2003 a 2022, pues se buscó información desde los primeros reportes que se realizaron sobre el síndrome respiratorio agudo severo en sus distintas cepas y variantes. El objetivo de esta recopilación y organización de la información es optimizar la búsqueda en base a los criterios para lograr el cumplimiento de los objetivos que se propusieron en esta memoria de revisión bibliográfica. Como se muestra en la figura 1, al inicio de esta revisión se definió el tema a tratar y las principales palabras claves a usar para la búsqueda de información, donde se seleccionaron 90 referencias relacionadas al tema que se encontraron en la base de datos ya mencionadas, posteriormente se realizó la filtración de estas referencias siguiendo las palabras claves seleccionadas y se eligieron 78 referencias para desarrollar esta memoria de revisión bibliográfica, las cuales se dividieron según el subtema a desarrollar, en donde 7 referencias se utilizaron para

endotelio vascular, 2 referencias para sistema renina-angiotensina-aldosterona, 7 referencias para la actividad plaquetaria, 15 referencias para la disfunción endotelial, 37 referencias para Sars-Cov-2 y 5 referencias estudios experimentales y metaanálisis de endoteliopatía para completar la información y cumplir con los objetivos propuestos.

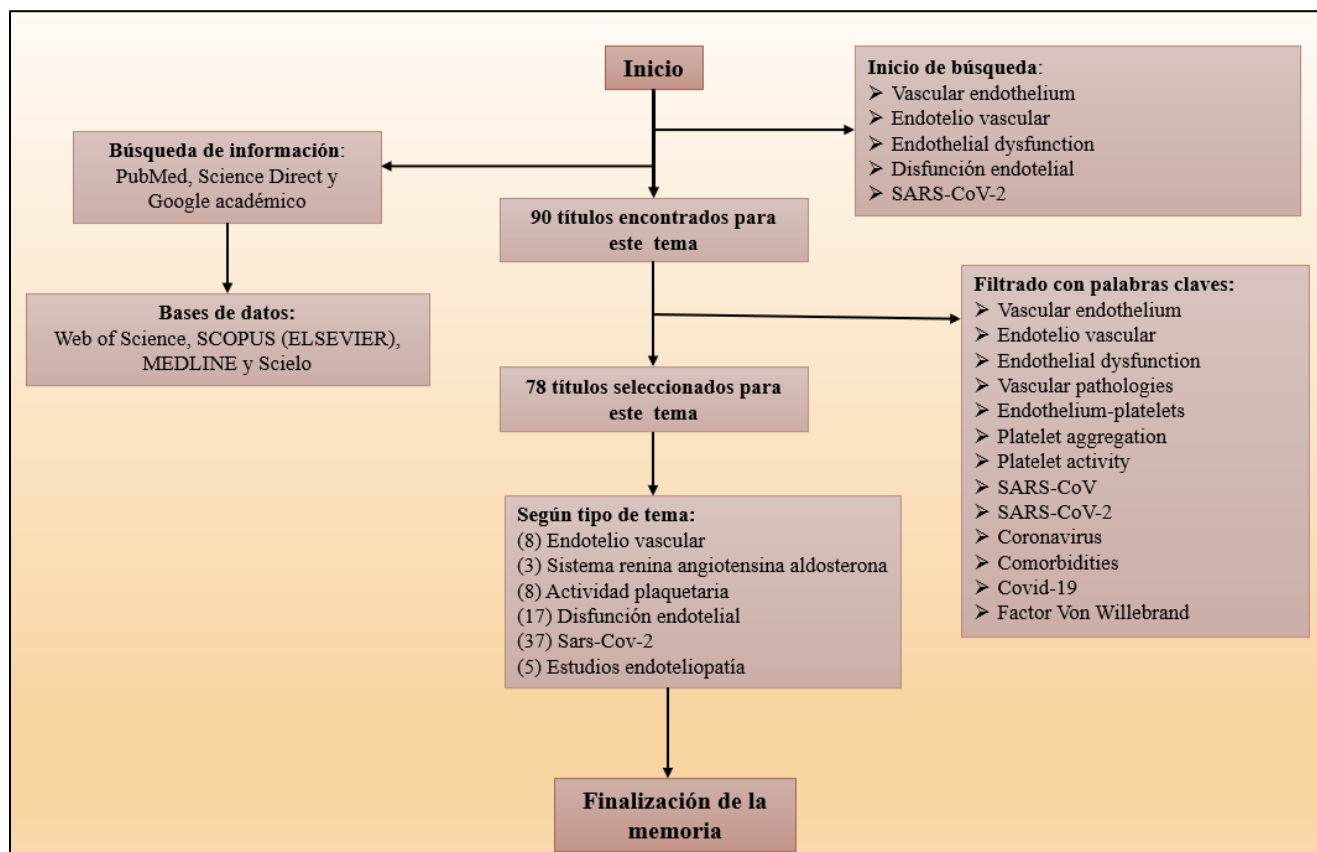


Figura 1: Metodología de búsqueda de cómo se desarrolló la búsqueda bibliográfica de esta memoria.

5 MARCO TEÓRICO

5.1 Endotelio vascular: estructura y función

El endotelio es una monocapa de células planas de origen mesodérmico, siendo el revestimiento natural interno de los vasos sanguíneos. El endotelio está compuesto por una túnica íntima formada por células endoteliales, una túnica media que está formada por células del músculo liso vascular y una túnica adventicia, compuesta por una lámina elástica que posee fibras nerviosas terminales alrededor de los tejidos conectivos. La función principal del endotelio es regular la homeostasis vascular, manteniendo un delicado equilibrio entre la secreción de vasodilatadores y vasoconstrictores, sintetizando una serie de sustancias bioactivas que moderan el tono vascular, como se muestra en la tabla 1. Estas sustancias controlan la permeabilidad de la pared interna, regulan la proliferación y migración de las células del músculo liso de la túnica media y regulan la adhesión y agregación plaquetaria, además de controlar la migración de leucocitos y la adhesión celular, inhibiendo la inflamación vascular y la angiogénesis excesiva (1).

Tabla 1 Sustancias producidas por endotelio.

<i>Sustancias vasoactivas</i>		<i>Mediadores inmunológicos e inflamatorios</i>	
<i>Vasodilatadoras</i>	Adrenomodulina Kininas Óxido nítrico Factor hiperpolarizante derivado del endotelio	<i>Citoquinas</i>	Interleuquinas Proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) Factor de necrosis tumoral α (TNF- α)
<i>Vasoconstrictores</i>	Prostaciclina Angiotensina II Prostanoides vasoconstrictores	<i>Moléculas de adhesión</i>	Moléculas de adhesión intercelular Moléculas de adhesión celular endotelial-plaqueta Selectinas Moléculas de adhesión de células vasculares
<i>Coagulación y fibrinólisis</i>		<i>Especies reactivas del oxígeno y del nitrógeno</i>	
<i>Coagulación</i>	Factor V Heparán sulfato Proteína C y S Trombomodulina Factor tisular	<i>Especies reactivas del oxígeno</i>	Peróxido de hidrógeno (H ₂ O ₂) Hidroperóxido (HO ₂) Superóxido (O ₂ ⁻)
<i>Fibrinólisis</i>	Factor von Willebrand Inhibidor del activador del plasminógeno Urokinasa	<i>Especies reactivas del nitrógeno</i>	Nitrito (NO ₂ ⁻) Dióxido de nitrógeno (NO ₂) Peroxinitrito (ONOO) Cloruro de nitrato (NO ₂ Cl)
<i>Factores de crecimiento</i>	Factor básico de crecimiento de fibroblastos Factor de crecimiento similar a la insulina Factor de crecimiento transformante		

Tomada y adaptada de Carvajal et al, 2017 (2).

Ante un daño tisular en los vasos sanguíneos, las plaquetas son los primeros elementos funcionales en actuar, ya que estas se agregan y forman un trombo. Además, son las primeras células inmunomoduladoras en llegar a una lesión, proporcionando un vínculo funcional entre la respuesta del organismo y la coagulación. Las células endoteliales en un estado inactivo expresan inhibidores de la coagulación y la agregación plaquetaria, sin embargo, ante estímulos inflamatorios, las células endoteliales expresan moléculas de adhesión de leucocitos para facilitar su entrada a los sitios de inflamación (3)

Las biomoléculas vasoactivas, específicamente las vasodilatadoras que son sintetizadas y liberados por las células del endotelio, tienen la finalidad de ir a inhibir las adherencias y agregaciones plaquetarias. Entre estas destacan el óxido nítrico (NO[•]) y prostaciclina (PGI₂), por lo que un déficit en la producción NO[•] se considera uno de los

sucesos más significativos que llevan a un mal funcionamiento del endotelio, ya que este se opone a la acción de la endotelina y angiotensina II (ANG-II), junto a su función de inhibir la adhesión y la agregación plaquetaria. Además de inhibir la adhesión e infiltración leucocitaria, estas moléculas vasoactivas impiden la síntesis de la molécula de adhesión de células vasculares-1 (VCAM-1) y las actividades de la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), lo que resulta en una disminución de la expresión del factor nuclear κ B (NF- κ B). Por otra parte, se genera una inhibición la lipoperoxidación del colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), uno de los mecanismos implicados en la aterosclerosis. El NO \cdot mantiene a las células de la pared vascular en estado quiescente a través de la inhibición de la inflamación, inhibición directa de la proliferación celular e inhibición de la trombogénesis (1); también genera una disminución directa de la fosforilación oxidativa mitocondrial. Las mitocondrias ejercen un control de la homeostasis en las células endoteliales y es un productor clave de energía en el músculo liso. Por lo tanto, una disfunción mitocondrial y un daño oxidativo asociado, desencadenan un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y las defensas antioxidantes, teniendo un gran impacto sobre el funcionamiento normal de la célula vascular (4).

El NO \cdot en mamíferos se puede sintetizar de forma endógena a partir de L-arginina por una familia de enzimas denominadas NO sintasa (NOS), que incluyen NOS neuronales (nNOS / NOS1), NOS inducible (iNOS / NOS2) y NOS endotelial (eNOS) / NOS3) (5). La nNOS se expresa en neuronas específicas del cerebro, su actividad enzimática está regulada por calcio y calmodulina. La nNOS del cerebro se encuentra en formas particuladas y solubles en las células, su localización subcelular contribuye en diversas funciones. Por otra parte, la iNOS no suele expresarse en las células, pero su expresión puede ser inducida por lipopolisacáridos bacterianos, citocinas y otros agentes, principalmente se ha identificado en macrófagos (6).

En cuanto a la eNOS se expresa principalmente en células endoteliales, sin embargo, se ha detectado en miocitos cardíacos, plaquetas, ciertas neuronas del cerebro, en sincitiotrofoblastos de la placenta humana y en células epiteliales tubulares de riñón (7). La eNOS va a sintetizar el NO· a partir de L-arginina por medio de la oxidación de 5 electrones, por lo que requiere del intermediario NG-hidroxi-L-arginina, para lo cual utiliza como sustrato el aminoácido L-arginina, oxígeno molecular (O₂) y nicotinamida adenina dinucleótido (NADPH), además de los cofactores tetrahidrobiopterina (BH₄), la flavina adenina mononucleótido (FMN) y la flavina adenina dinucleótido (FAD). También la enzima presenta sitios de enlace para el grupo hemo y la calmodulina, siendo estos esenciales para su actividad. Después del enlace de la calmodulina cargada de calcio con la eNOS entre los dominios reductasa COOH-terminal y el dominio oxigenasa NH₂-terminal de la enzima, los electrones son donados por el NADPH en el dominio reductasa, y estos a su vez, son subsecuentemente transportado por intermedio del dominio del enlace a la calmodulina hacia el dominio oxigenasa que contiene el grupo hemo, lo cual va a resultar en la formación de los productos enzimáticos citrulina y NO· (Figura 2) (8).

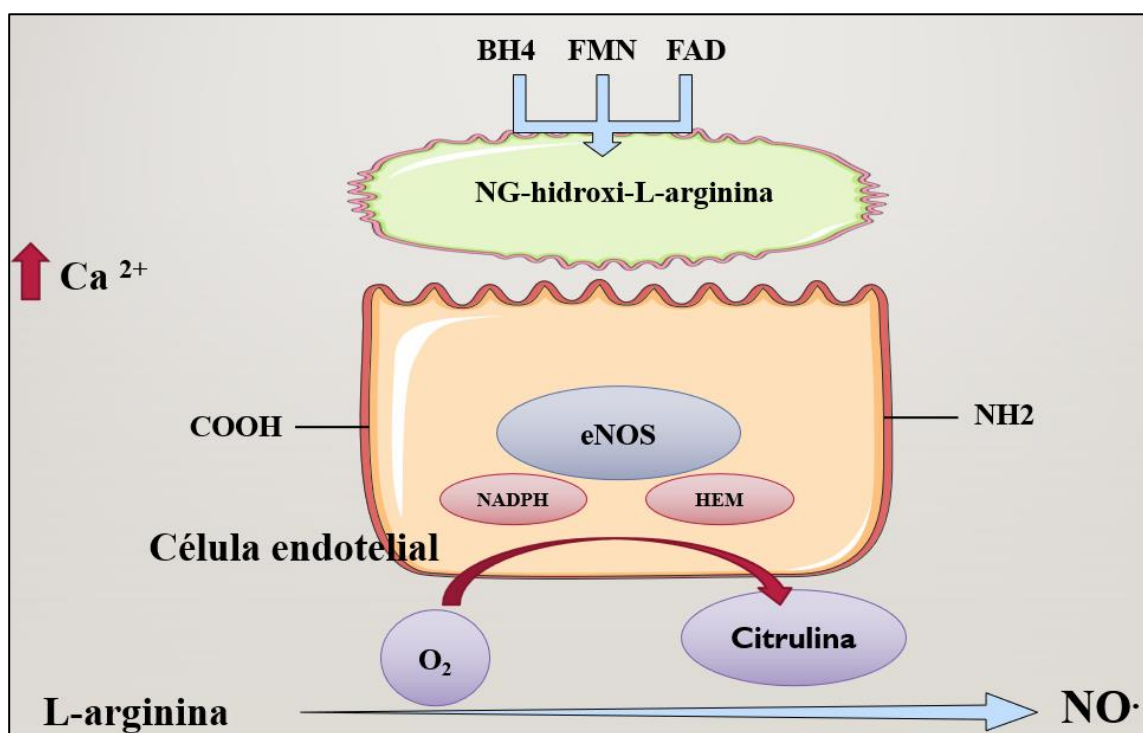


Figura 2: Síntesis de NO· por eNOS en la célula endotelial. Elaboración propia G. Vásquez (2022).

Por otra parte, las sustancias vasoconstrictoras, son mediadas por la producción de endotelina-1, la cual es liberada por el estrés mecánico del endotelio. Por ejemplo, la endotelina-1 puede ser estimulada por el potente vasoconstrictor, ANG-II y una alteración en el funcionamiento de la ANG-II, podría desencadenar el desarrollo de varias enfermedades vasculares, otro vasoconstrictor de importancia es el tromboxano A2 (TXA2), el cual también es un inductor de la agregación de las plaquetas.

5.1.1 Endotelio vascular: función en la ANG-II

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) tiene un rol fundamental en la mantención de la homeostasis, regulando la presión arterial y los fluidos corporales, por lo que, en condiciones patológicas si se encuentra activado constantemente, va a ejercer efectos perjudiciales en el ser humano como generar hipertensión, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales (9).

El SRAA se inicia mediante una cascada hormonal que parte en la síntesis de renina en el aparato yuxtaglomerular: la renina escinde al angiotensinógeno derivado del hígado (AGT) en angiotensina I (ANG-I) y este a su vez es convertido por la enzima convertidora de angiotensina (ECA) en ANG-II. Este cambio puede tener lugar en la circulación, en el plasma o en los tejidos, específicamente en la pared arterial. La ANG II al actuar sobre el receptor de angiotensina tipo I (AT₁-R), va a ejercer efectos vasoconstrictores y oxidativos, y a nivel pulmonar, va a inducir contracción del músculo liso bronquial, proliferación de fibroblastos, apoptosis de células epiteliales alveolares, aumento de la permeabilidad vascular, además de ejercer un efecto proagregante plaquetario, que disminuirá con los inhibidores de la ECA (10).

Por otra parte, la enzima convertidora de angiotensina II (ECA-II), es una monoxipeptidasa homóloga de la ECA, que va a regular negativamente el SRAA, por lo que su función es hidrolizar a la ANG I generando Angiotensina 1-9 (Ang 1-9). En cuanto a su actividad catalítica, esta es mayor sobre la ANG-II, la cual conlleva a la formación de angiotensina 1-7 (Ang 1-7). La conversión de la ANG- II a Ang 1-7, por parte de la ECA-II, tiene como consecuencia la disminución del efecto vasoconstrictor a través de dos acciones principalmente: la primera reduciendo los niveles del efecto primario del SRAA, que es la producción de ANG-II, por ende, la vasoconstricción, y el aumento de la formación de Ang 1-7 con acciones vasodilatadoras a través del receptor MAS (MAS-R) (10). Por ello, las funciones que presenta el SRAA como sistema endocrino es dual y se debe a la regulación balanceada entre ECA y ECA-II en sus acciones vasoconstrictoras/proliferativas y acciones vasodilatadoras/antiproliferativas como se muestra en la Figura 3.

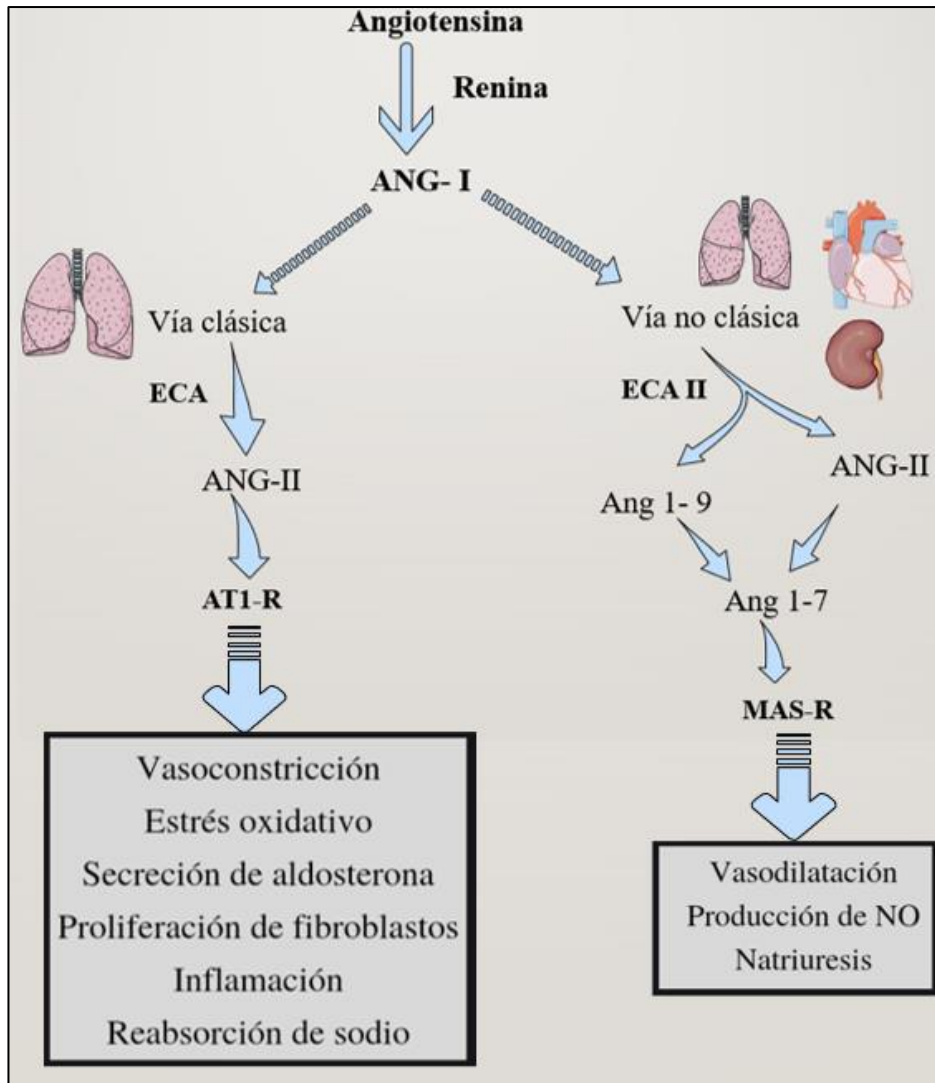


Figura 3: Dualidad del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Elaboración propia. G. Vásquez (2022)

5.1.2 Endotelio vascular: interacción plaqueta-endotelio

Las plaquetas son células circulatorias pequeñas que presentan una forma de disco biconvexo, con un sistema de canalículos abiertos. Los principales orgánulos contenidos en ella son las mitocondrias, aparato de Golgi, retículo endoplasmático, lisosomas, peroxisomas, gránulos (cuerpos) alfa y gránulos densos. En condiciones fisiológicas

normales, las plaquetas van a circular en forma no activa y van a expresar en su superficie, moléculas que en estado activo facilitan su interacción con otras plaquetas y otras células de su entorno. Posterior a la activación y agregación plaquetaria, las plaquetas liberan una serie de factores; como el fibrinógeno, el que se convierte en fibrina para formación de coágulos en la sangre lo que ayuda en la función característica de las plaquetas en la trombosis y la cicatrización de heridas (11). En la Figura 4 se muestra un esquema general de las plaquetas.

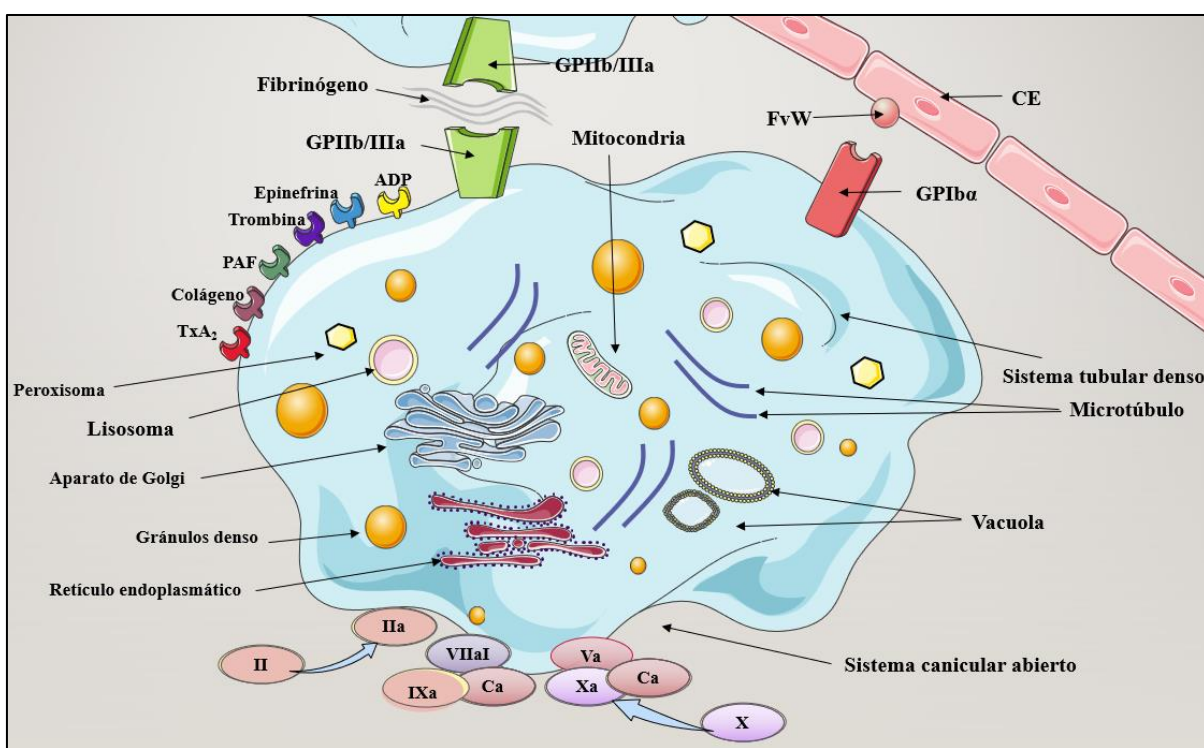


Figura 4: Representación esquemática de la estructura plaquetaria. La plaqueta son pequeños fragmentos anucleados que en su interior presenta organelos como aparato de Golgi, retículo endoplasmático, mitocondrias, vacuolas, lisosomas, peroxisomas, sistema tubular denso y gránulos densos, en la membrana externa plaquetaria se van a expresar distintos receptores como receptores de adenosín difosfato (ADP), receptores de epinefrina, receptores de trombina, receptor factor de activador de plaquetas (PAF), receptor de colágeno, receptor de TxA₂, receptor GP IIb/IIIa y el receptor GPIb α , los cuales se van a activar cuando el endotelio presenta una injuria, esta acción se divide en adhesión, agregación y secreción. Elaboración propia. G. Vásquez (2022).

La liberación de los gránulos densos en las plaquetas va a ocurrir por exocitosis y de estos se libera adenosín difosfato (ADP), trifosfato de adenosina (ATP), fosfato inorgánico, polifosfato, serotonina y calcio. El ADP actúa como un cofactor de la agregación plaquetaria, mientras que el calcio que es liberado por las plaquetas para la formación de fibrina, y las polifosfatos actuarán como elementos reguladores de la coagulación y en el sistema fibrinolítico, reaccionan con el factor XII. Finalmente, la serotonina además de su efecto vasoconstrictor, va a intervenir en la activación de las propias plaquetas (12).

La membrana de los gránulos α contiene varias proteínas que se expresan también en la membrana externa plaquetaria, como la GPIb α , la GPVI, la integrina α 2 β 1, y P-selectina, además de contener proteínas que participan en la inflamación, en la reparación de heridas, factores de crecimiento como el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) y un amplio espectro de citoquinas. La secreción de estos gránulos durante la activación plaquetaria es un proceso complejo que comprende su unión en el centro de la plaqueta, la fusión de la membrana de los gránulos entre sí y con el sistema canicular abierto, así como con la membrana plasmática externa (13).

Las plaquetas son parte de la hemostasia y la trombosis, esto lo consiguen dado a su adherencia al endotelio vascular cuando está dañado. Las plaquetas interactúan con factores ambientales y con otras plaquetas, lo que crea complejos que se van a originar en la superficie de la membrana plaquetaria, esta membrana proporciona una interfase reactiva entre las plaquetas y en los receptores localizados en la superficie. Estos receptores son primordiales para la transducción de señales y estímulos externos hacia el interior de la plaqueta, pues estas se van a activar con la interacción que se origina entre los diferentes receptores de membrana y un gran número de moléculas pequeñas, enzimas y complejos proteicos macromoleculares que tiene como finalidad la contracción del citoesqueleto de la plaqueta. Otra característica importante de las plaquetas es que pueden cambiar de forma, ya que pueden transformarse de una célula discoide a una esférica con

la finalidad de tener extensiones de pseudópodos que faciliten la adhesión al endotelio y a otras células, así como también la interacción con otras plaquetas y la liberación del contenido de los gránulos en su interior (14).

La activación plaquetaria depende de la integridad del endotelio vascular o de la alteración de la fuerza de cizallamiento del flujo sanguíneo, por lo que, la activación de las plaquetas desempeña un rol esencial en las respuestas tanto benignas como patológicas a lesiones vasculares y formación de trombos, este proceso de transformación de plaquetas inactivas a un tapón plaquetario bien formado, ocurre durante el desarrollo de distintas etapas como adhesión, agregación y secreción plaquetaria. Estas etapas se dan por la activación y función de los receptores que presenta la plaqueta en su membrana externa, los cuales se muestran en la tabla 2.

Tabla 2 Receptores involucrados en la activación plaquetaria

RECEPTOR	FUNCIÓN	REFERENCIA
RECEPTOR DE ADP	<p>La liberación de adenosín difosfato (ADP) es esencial como cofactor de la agregación plaquetaria y actúa mediante su interacción con los receptores específicos localizados en la superficie plaquetaria. El ADP se encuentra presente en altas concentración en los gránulos densos y se libera a través de la activación plaquetaria ejerciendo un reforzamiento para la agregación. Se conocen dos receptores para el ADP en la plaqueta: uno acoplado a la proteína Gq (P2Y₁) y otro acoplado a la proteína G inhibidora Gi (P2Y₁₂), que son esenciales para la hemostasia primaria. Ambos receptores actúan de modo sinérgico en la activación de las plaquetas. El P2Y₁ probablemente sea lo que origina la activación inicial reversible, mientras que el P2Y₁₂ es necesario para la activación prolongada y la agregación plaquetaria.</p>	(12, 14)
RECEPTOR DE EPINEFRINA	<p>La estimulación con epinefrina se da a través de la estimulación de los receptores α2-adrenérgicos que se expresan en las plaquetas, esta va a activar la agregación plaquetaria sin alterar la morfología de la plaqueta.</p>	(14)
RECEPTOR DE TROMBINA	<p>Las respuestas de las plaquetas a la trombina son principalmente mediadas por proteasas que activan a receptores acoplados a proteína G que median respuestas celulares tanto a la trombina como a las proteasas relacionadas. La activación plaquetaria por trombina esta mediada a través de dos de estos receptores, PAR-1 y</p>	(15)

	PAR-4, que forman un heterodímero.
RECEPTOR PAF	El receptor del factor activador de plaquetas (PAF) es un mediador químico de la inflamación. PAF, por su parte, es un derivado de fosfolípido que estimula las plaquetas para que se agreguen. Este agonista es sintetizado por varias células inflamatorias y las mismas plaquetas causan inducción de cambios de forma, secreción y agregación. (16)
RECEPTOR DE COLAGENO	El colágeno necesita la unión a la glicoproteína VI (GPVI), el cual es esencial para la activación plaquetaria por colágeno, pero además requiere $\alpha_2\beta_1$ para la adhesión. El colágeno subendotelial queda expuesto en los vasos lesionados, lo que iniciará la cascada de señalización que va a conducir a la activación, agregación y formación de trombos de las plaquetas. (17)
RECEPTOR DE TXA₂	EL tromboxano A ₂ (TxA ₂) es sintetizado a nivel de las plaquetas, siendo un compuesto esencial que promueve la hemostasia primaria, pues se encuentra involucrado en la agregación plaquetaria y tiene una acción vasoconstrictora local, mediante la fosfolipasa A ₂ , la cual se activa a través de agonistas de la activación plaquetaria, ocasionando que el ácido araquidónico se separe de los fosfolípidos que se localizan en la membrana. (18)

Elaboración propia G. Vásquez (2022)

La interacción entre las plaquetas y las células endoteliales se ha estudiado constantemente, pues las plaquetas una vez activadas, van a rodar sobre el endotelio intacto, colaborando en la inducción de la activación endotelial, que se da como respuesta a un estímulo inflamatorio o infección, ya que cuando se presenta una baja de tensión de cizallamiento bajo en las venas, la interacción plaqueta-endotelio se encuentra mediada por plaquetas-GP1b α y Factor Von Willebrand (FvW) endotelial. El FvW es una glicoproteína plasmática multimérica que presenta la capacidad de reclutar plaquetas a la pared del vaso dañado, a través de la interacción de su dominio A1 con plaquetas GPIb α . Cuando el flujo sanguíneo se encuentra en condiciones normales, los multímeros del FvW exhiben una afinidad de unión muy baja por las plaquetas, pero cuando las fuerzas hidrodinámicas aumentan, lo que generalmente ocurre cuando hay una lesión vascular, el FvW va a unirse de manera más eficiente a las plaquetas (19).

En cambio, bajo una tensión de cizallamiento más alta en las vénulas pequeñas, actúan la P-selectina endotelial y la glicoproteína-ligando-1 de P-selectina (PSGL1) o glicoproteína 1b α (GP1b α) de las plaquetas que median el balanceo de estas. Por lo tanto, cuando hay ausencia de señales adicionales, las plaquetas se van a separar y regresar a la circulación, pero cuando el endotelio está bajo estrés, se producirá una adhesión firme de las plaquetas a través de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1) endotelial y GPIIb/IIIa de plaquetas, de una manera dependiente del fibrinógeno. El estrés endotelial se va a manifestar durante la inflamación o infección por un aumento en la expresión de la superficie endotelial de P-selectina, E-selectina, VCAM e ICAM-1 (20)

Las células endoteliales también regulan la activación de las plaquetas y el tamaño del trombo mediante la secreción de tromborreguladores como el NO \cdot , las prostaciclinas, y la eliminación de ADP/ATP a través de la ectonucleotidasa CD39, además de que el NO \cdot puede ser secretado por las plaquetas y puede inhibir el reclutamiento adicional de plaquetas, reducir la expresión de P-selectina y promover la desagregación. Por otra parte,

las plaquetas pueden afectar al endotelio, aumentando su expresión superficial de CD154 o secretando citoquinas como IL-1 β para aumentar la permeabilidad endotelial, así como el reclutamiento y la unión de los leucocitos al endotelio. Esto va a conducir a la alteración plaquetaria de la transmigración de células inflamatorias al tejido dañado o infectado, además de que la IL-1 β aumenta el potencial de unión de las plaquetas al colágeno y al fibrinógeno lo que va a promover la agregación (20). Por lo tanto, se puede entender la activación plaquetaria como una sucesión de pasos que se entrelazan para dar lugar a la detención del sangrado como se muestra en la figura 5.

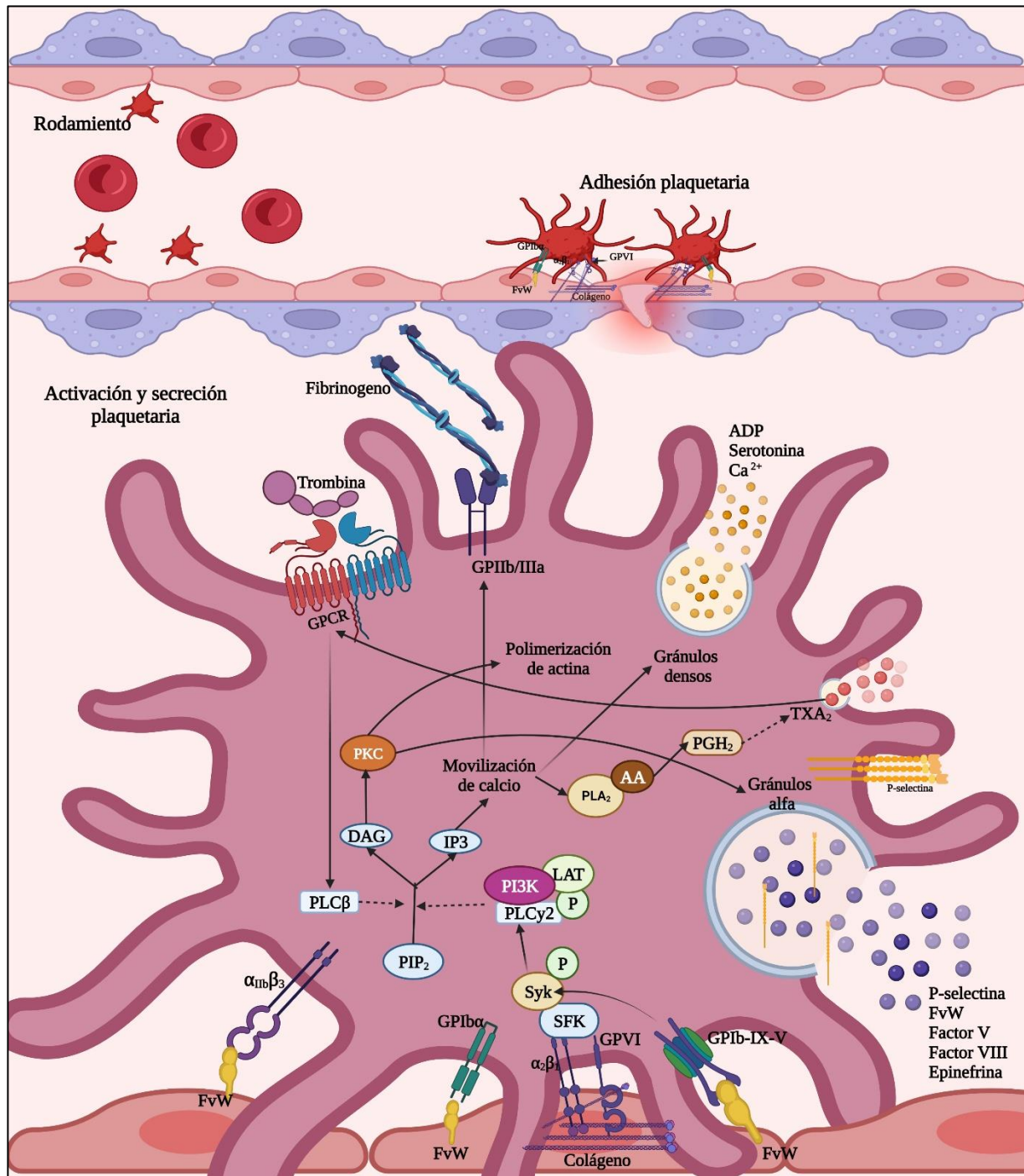


Figura 5: Esquema de la activación plaquetaria en respuesta a una lesión vascular. GPCR: Receptor acoplado a proteína G; SFK: Quinasas de la familia Scr; Syk: tirosina quinasa de bazo; PLC: Fosfolipasa C; LAT: Enlazador para activación de células T; DAG: Diacilglicerol; AA: Ácido Araquidónico; Ca^{2+} : Calcio; COX: Ciclooxigenasa; FvW: Factor von Willebrand; GP: Glicoproteína; IP₃: Inositol 1,4,5-trifosfato; PI₃K: Fosfoinositol 3-quinasa; PLA₂: Fosfolipasa A₂; PGH₂: Prostaglandina H₂; PLCγ: Fosfolipasa C gamma; TXA₂: Tromboxano A₂. (21, 22). Elaboración propia G. Vásquez (2022).

5.2 Disfunción endotelial

Cuando existen condiciones fisiológicas normales, la secreción y liberación de las biomoléculas vasodilatadoras y vasoconstrictoras del endotelio vascular se mantienen equilibradas, pero al haber una alteración en este sistema, se genera un desequilibrio en la secreción y liberación de dichas moléculas, favoreciendo la adhesión y agregación plaquetarias, la adhesión y migración de monocitos y la inflamación a nivel vascular. Este fenómeno se le conoce como *disfunción endotelial* y está presente implícitamente en todas las patologías cardiovasculares (23).

Las ROS son moléculas intermediarias del metabolismo oxígeno molecular, que actuarán como importantes segundos mensajeros dentro de las células. Sin embargo, un desequilibrio entre la generación de ROS y los sistemas de defensa antioxidante, representa el mecanismo molecular principal del inicio de la disfunción endotelial. La activación de las células endoteliales alteradas se caracteriza por presentar un fenotipo proinflamatorio y protrombótico anormal, esto conduce a una reducción de la biodisponibilidad del NO, deterioro del tono vascular y otros cambios fenotípicos endoteliales, característicos de la disfunción endotelial (24).

5.2.1 Disfunción endotelial: en qué consiste y su implicancia en las patologías vasculares

La disfunción endotelial se asocia con la mayoría de las de enfermedades cardiovasculares, como la hipertensión arterial, enfermedad de las arterias coronarias, insuficiencia cardíaca crónica y enfermedad vascular periférica. Debido a la alteración que producen los radicales libres en la secreción y función del NO, se produce un daño el

endotelio, dejándolo permeable, permitiendo que las toxinas pasen a los tejidos corporales (25).

En el caso de la obesidad, la disfunción endotelial se asocia a niveles elevados de LDL y triglicéridos, aumento de ROS, niveles elevados de factores inflamatorios y actividades hemodinámicas desequilibradas. Un caso similar ocurre con el metabolismo en la diabetes mellitus tipo 2, donde la resistencia a la insulina conduce a una hiperglucemia con una liberación excesiva de ácidos grasos libres, con un círculo vicioso de eventos en la pared vascular que implica un aumento de la disfunción endotelial, estrés oxidativo, inflamación de bajo grado e hiperactividad plaquetaria en las primeras etapas de la enfermedad diabética. De este modo, la activación de estos sistemas deteriora la función endotelial, aumenta la vasoconstricción, la inflamación y promueve la trombosis (26).

La inflamación endotelial se asocia con edema, transmigración de leucocitos y proliferación de vasos sanguíneos y tejido conectivo. Una de las vías propuestas que se encuentra en la literatura es que la inflamación del endotelio ocurre a través de la participación del factor de necrosis tumoral α (TNF- α). Este es un péptido conocido por ser mediador de la inflamación y entre sus efectos está la expresión y actividad disminuida de la eNOS. El TNF- α también impide la degradación de dimetilarginina asimétrica (ADMA), un inhibidor endógeno de la eNOS. La consecuencia de todo lo anterior es una menor producción de NO $^{\cdot}$, una característica clásica de la disfunción endotelial (23).

5.2.2 Disfunción endotelial y adhesión endotelio-plaqueta

Un daño en el endotelio vascular puede ser causado por inducción de estrés o de algún agente que conducirá a la expresión de moléculas de adhesión, citocinas y quimiocinas de secreción. Cuando se presenta una lesión endotelial, las quimiocinas, específicamente la MCP-1, atrae a los monocitos y leucocitos. Los monocitos se unen a al lumen endotelial a través de la unión con moléculas de adhesión, transmigran al subendotelio, se diferencian y maduran a macrófagos que liberan citocinas proinflamatorias que a su vez, atraen a más monocitos (27).

La disfunción endotelial durante la aterosclerosis se presenta cuando hay elevación de LDL, la cual penetra e infiltra en el subendotelio, en donde se oxida a ox-LDL mediado por ROS y es retenido en la íntima, dando como resultado la activación del endotelio. El oxLDL potencia una serie de reacciones proinflamatorias que se vinculan con la activación, reclutamiento y la trans migración de diferentes células, tanto de la inmunidad innata como de la adquirida, entre las cuales se encuentran los monocitos, mastocitos, neutrófilos, células *natural killer* (NK) y células dendríticas. En cuanto a la inmunidad adquirida, esta depende principalmente de las células *T heplers* (Th), que se diferencian en células Th1 y células Th2 y de células B, productoras de los anticuerpos. Las células Th también participan de manera crítica en la progresión de la aterosclerosis. Los macrófagos van a absorber a las partículas de ox-LDL que se han acumulado, formando células espumosas proinflamatorias (28). Estos procesos están asociados con la secreción de citocinas proinflamatorias, que se combinan con otros factores de crecimiento para estimular la proliferación y migración de las células del músculo liso hacia el espacio subendotelial. Esto indica una etapa fundamental en la respuesta a la lesión vascular y la formación del tejido fibroso, con el aumento de la matriz extracelular, provocando el engrosamiento de la íntima y la posterior formación de placa aterosclerótica, como se muestra en la figura 6.

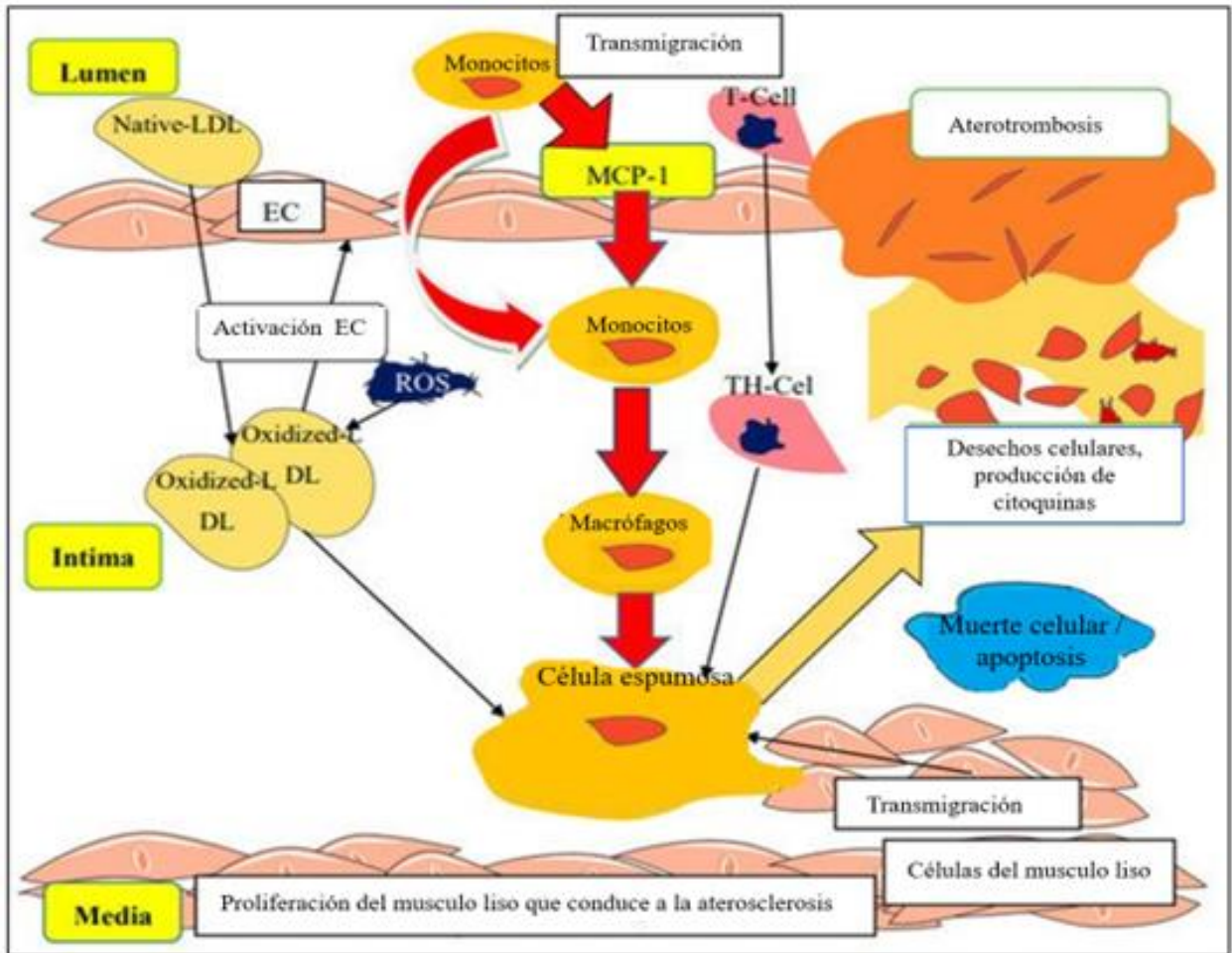


Figura 6 Formación de la placa aterosclerótica en la disfunción endotelial. La MCP-1 va a contribuir a la disfunción endotelial durante la aterosclerosis, pues el daño producido en el endotelio conduce a la secreción de citoquinas y quimiocina, además de la expresión de moléculas de adhesión por parte del endotelio lesionado. Cuando hay niveles elevados de LDL y colesterol, el LDL-c penetra y se infiltra en el subendotelio, en donde se va a oxidar y va a quedar retenido en la túnica íntima, lo que resulta en una lesión en el endotelio. Este proceso está asociado con la secreción de citocinas proinflamatorias, que se combinan con otros factores de crecimiento para estimular la proliferación y migración de las células del músculo liso hacia el espacio subendotelial, esto indica una etapa fundamental en la respuesta a la lesión vascular y la formación de una capa fibrosa con el aumento de matriz extracelular, provocando el engrosamiento de la íntima con la subsiguiente formación de placa aterosclerótica. Tomada de Kwaifa et al, 2020 (1)

Además del reclutamiento de monocitos, linfocitos T y basófilos que es mediado por MCP-1 en el sitio de inflamación, la infiltración de macrófagos de los tejidos adiposos es el principal contribuyente de la inflamación asociada con la disfunción endotelial (3). Los mediadores inflamatorios van a desencadenar la alteración del sistema hemostático en una serie de mecanismos que incluyen la disfunción de las células endoteliales, aumento de la activación plaquetaria, la activación de la cascada de coagulación plasmática medida por factor tisular (TF), alteración de la función de las vías anticoagulantes fisiológicas y la supresión de la actividad fibrinolítica (29).

La actividad plaquetaria y la adhesión al endotelio activado es mediada por la activación misma del endotelio, marcada por el aumento de la liberación de citocinas y la expresión de moléculas de adhesión. La alteración plaquetaria hace que las plaquetas sean más susceptibles a la activación y el endotelio activado proporciona más moléculas de adhesión y agonistas plaquetarios. Una vez activada las plaquetas, estas mediarán el reclutamiento de los leucocitos (30).

El endotelio regula la actividad de proagregantes, tales como trombina, colágeno, ADP y TxA₂, con la liberación de antiagregantes como NO[•] y PGI₂ en los vasos sanguíneos normales. A diferencia de los proagregantes, que muestran sus efectos después de unirse a un receptor de superficie plaquetario específico, el NO[•] atraviesa la membrana e induce la producción de GMP cíclico (CGMP) por la guanilato ciclasa en la célula objetivo, llevando a la vaso-relajación, como se muestra en la figura 7. Varias condiciones de enfermedad tales como diabetes, aterosclerosis, hipertensión y enfermedad cardíaca muestran una característica de riesgo común, es decir, alta formación de trombos debido al aumento de la actividad plaquetaria y activación anormal del endotelio (30).

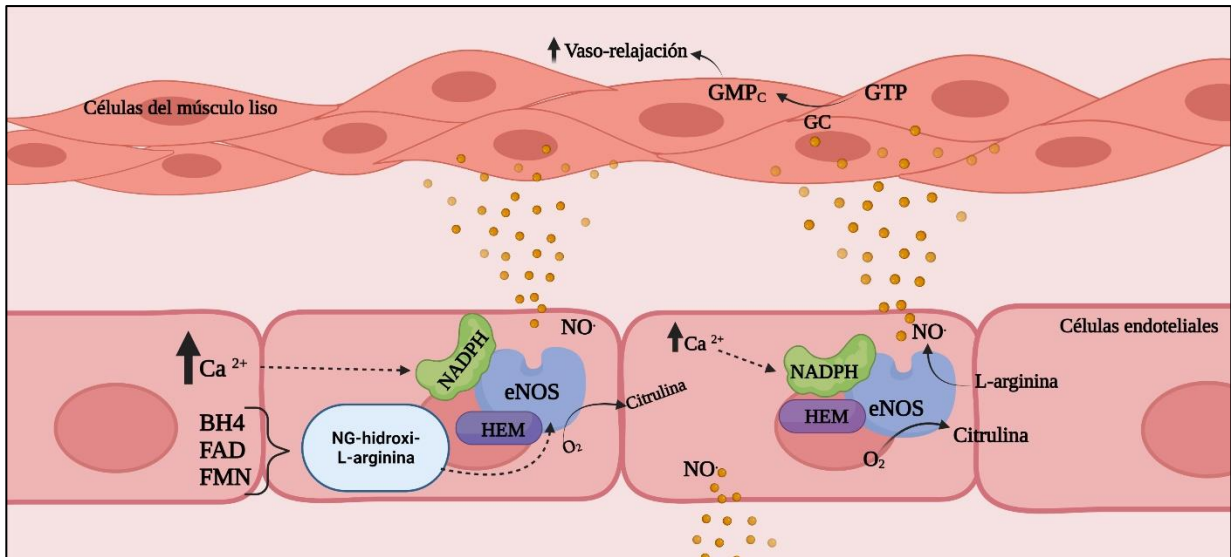


Figura 7: Liberación de antiagregante NO y su efecto vasodilatador en las células del músculo liso. Para que la enzima eNOS pueda realizar su acción en la liberación de NO Requiere que este unida a un grupo hemo y calmodulina, además de un intermediario NG-hidroxi-L-arginina oxidado por la eNOS, además requiere O_2 y NADPH, y de los cofactores tetrahydrobiopterina (BH4), la flavina adenina mononucleótido (FMN) y la flavina adenina dinucleótido (FAD). Elaboración propia G.Vásquez (2022).

El estrés oxidativo puede afectar directamente a la reactividad plaquetaria, ya que los aniones superóxido aumentan la liberación de calcio intraplaquetario tras la activación plaquetaria, lo que ayuda a amplificar la respuesta de agregación. La disfunción endotelial es producida por la producción reducida de NO y PGI_2 , lo que contribuye a su vez, a la hiperreactividad plaquetaria. Los aniones superóxido pueden oxidar el NO (Figura 8), lo que conduce a reducciones adicionales de su vida media y acción antiplaquetaria (31).

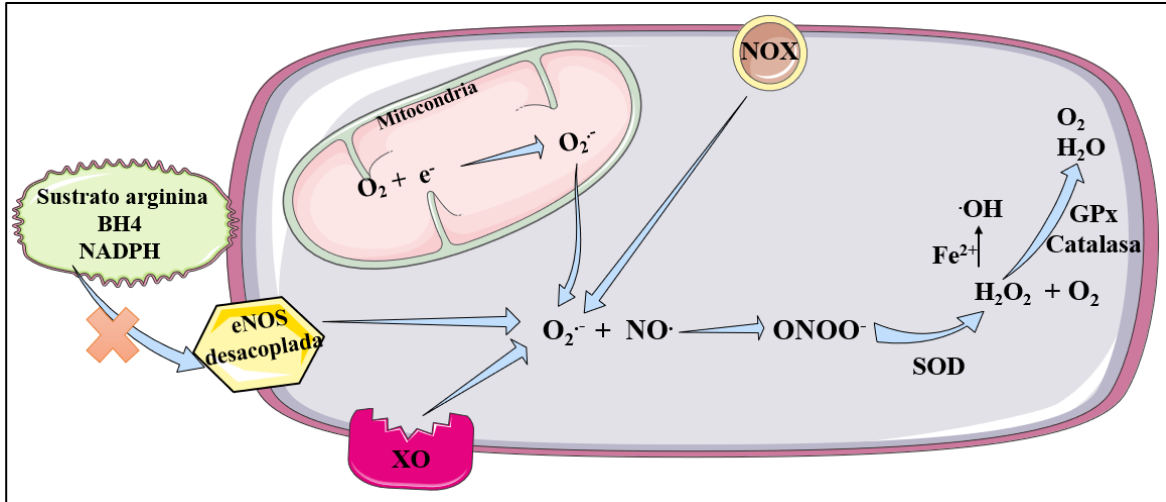


Figura 8: Oxidación del NO· por anión superóxido: Cuando se produce un déficit de uno de los cofactores esenciales de eNOS como arginina o tetrahydrobiopterina (BH4) o falta de NADPH, la eNOS se desacopla, lo que se va a generar que en vez de que se produzca NO· se genere anión superóxido ($O_2^{\cdot-}$). El $O_2^{\cdot-}$ también es producido por la NADPH oxidasa (NOX) y la xantina oxidasa (XO). En cuanto a la respiración mitocondrial, el 1-2% del oxígeno molecular puede ser convertido a $O_2^{\cdot-}$, esto sucede primariamente a nivel del complejo I (NADH deshidrogenasa) y del complejo III (ubiquinona-citocromo bc1) (32, 33). El $O_2^{\cdot-}$ disminuye la vida media del NO· y además, permite la formación del peroxinitrito ($ONOO^-$), el que a su vez inhibe la guanilato ciclasa y aumenta el estrés oxidativo, mediante la inhibición del superóxido dismutasa (SOD), esta va a convertir al $O_2^{\cdot-}$ en peróxido de hidrógeno H_2O_2 . En presencia de Fe^{2+} el H_2O_2 es parcialmente reducido a hidroxilo ($\cdot OH$) por la reacción de Fenton. La glutatión peroxidasa (Gpx) va a reducir el H_2O_2 y los peróxidos orgánicos ($ROOH$) a agua. Si estos mecanismos antioxidantes fallan, la actividad desacoplada de eNOS se vuelve nociva. Elaboración propia G.Vásquez (2022).

5.3 Generalidades de la infección por coronavirus en las células endoteliales

Como se mencionó como anterioridad, el endotelio es un órgano dinámico, el cual es responsable de regular la coagulación, el flujo sanguíneo y mantener la homeostasis vascular, además de iniciar la respuesta inflamatoria, mantener la estructura y el tono vascular. Se han realizado varios estudios que sugieren una infección directa de las células endoteliales por el síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-

CoV-2) que inducirá un daño endotelial, pues el endotelio presente en arterias y venas, se ha considerado muy sensible a la infección por SARS-CoV-2, dado que tanto las CE arteriales y venosas como las células del músculo liso arterial expresan los receptores ECA-II, por lo que serían objetivos directos del SARS-CoV-2, lo que pondría en riesgo de lesión a todo el sistema vascular. Otras teorías que han surgido sobre la disfunción endotelial por COVID19, es que también podría ocurrir secundariamente a la activación de cascadas inflamatorias y/o de la coagulación y del complemento, siendo probable que ambos mecanismos tengan lugar y provoquen una gran alteración en la función endotelial (34).

El coronavirus infecta al hospedador utilizando los receptores de la ECA-II, la cual se expresa en varios órganos, incluidos los pulmones, el corazón, los riñones y el intestino. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, se destacan el tabaquismo, hipertensión, obesidad y diabetes, donde se ha visto que las células endoteliales sufren apoptosis, aumento de la permeabilidad, inducción de citoquinas y moléculas de adhesión de las células inflamatorias y fenotipo protrombótico (35).

Otras manifestaciones clínicas importantes reportadas de COVID-19 incluyen la lesión cardíaca e hipercoagulabilidad, medida por un aumento en los niveles de dímero D y FvW. Además, se ha encontrado en pacientes un aumento en los marcadores inflamatorios que incluyen la proteína C reactiva (PCR), ferritina, interleucina (IL)-6, IP-10, MCP1, MIP1A y TNF- α . Algunos estudios han revelado que existen numerosos factores, destacando la inflamación que contribuye a la hipercoagulabilidad en pacientes infectados, sin embargo, la lesión de las células endoteliales pulmonares y periféricas debido a la infección directa por SARS- CoV- 2 es un escenario probable, ya que la lesión en las células endoteliales pueden activar el sistema de coagulación y la respuesta inmune agresiva podría aumentar aún más la disfunción endotelial, además de una elevación en el FvW (36).

5.4 SARS: Origen y estructura

En el año 2002 se dio a conocer una nueva enfermedad infecciosa en el sur de China, denominada *síndrome respiratorio agudo severo* (SARS), sus principales síntomas eran similares a los de la gripe, que incluían fiebre superior a 38°C, mialgia, disnea seca no productiva y linfopenia. Debido a que no se disponía de información precisa sobre el origen exacto de la enfermedad, el Ministerio de Salud de China notificó un brote de neumonía inexplicable a la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de febrero de 2003 (37).

La familia de los coronavirus se llama así debido a las grandes moléculas de proteínas de pico que están presentes en la superficie del virus, que les dan a los viriones una forma de corona. Esta familia se ha clasificado en al menos tres géneros primarios (alfa, beta y gamma). Dentro de esta familia, actualmente se sabe que siete de estos virus infectan a los seres humanos: NL63 y 229E del género alfa y OC43, HKU1, SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2 del género beta (Figura 9) (38).

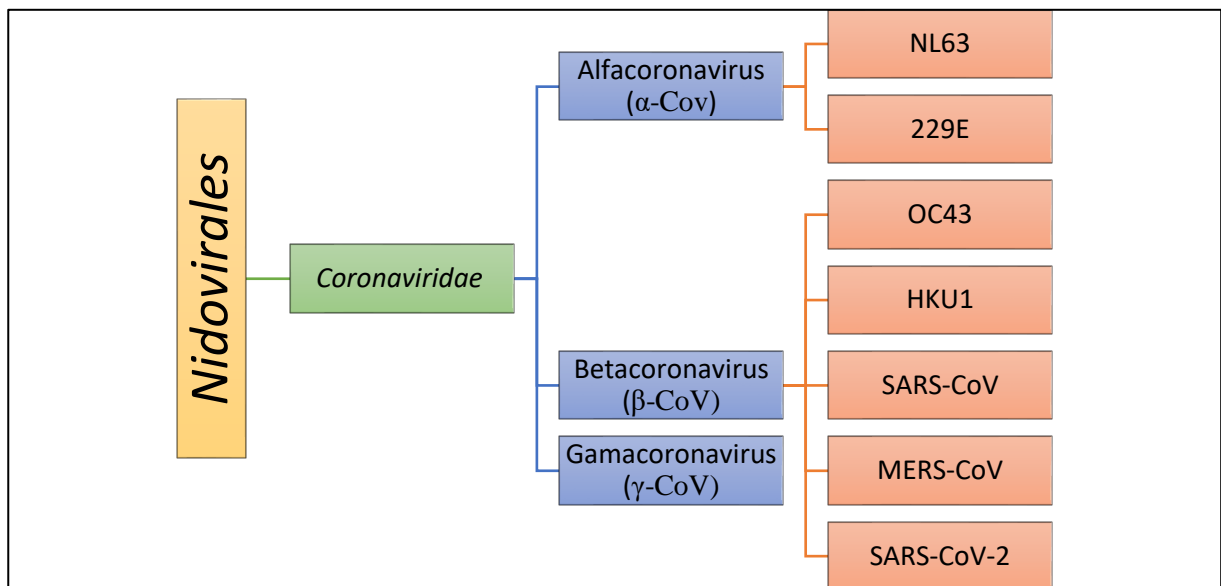


Figura 9: Clasificación taxonómica de la familia de coronavirus. Elaboración propia. G. Vásquez (2021).

Los coronavirus son virus de ARN de cadena positiva con envoltura, que presentan los genomas de ARN más grandes que se conocen actualmente. En términos de estructura y expresión del genoma, los *Corona-viridae* (géneros *Coronavirus* y *Torovirus*) y sus parientes lejanos de las familias *Arteri-viridae* y *Roniviridae*, forman el orden de virus *Nidovirales* (38).

En cuanto a su estructura, los viriones de coronavirus contienen cuatro proteínas estructurales principales, estas son las proteínas de espiga (S), membrana (M), envoltura (E) y nucleocápside (N), además de ser esféricos y moderadamente pleomórficos (39).

- **Proteína de Espiga (S):** Es determinante para la infección viral por el reconocimiento de los receptores y para la entrada del virus al citoplasma de la célula hospedera. La proteína S se localiza en la membrana, es necesaria para el enlazamiento y reconocimiento del receptor, conteniendo dos subdominios: la secuencia de señal N-terminal (NTD) para obtener acceso al hospedero y la secuencia C-terminal (CTD) (39).
- **Proteína de Membrana (M):** La proteína M es una glicoproteína estructural de membrana localizada en la envoltura del virión. Es una proteína estructural necesaria para el embalaje del virus, confiere tres dominios transmembrana, convirtiendo las membranas celulares en fábricas donde el virus y los factores del hospedero se unen para producir nuevos viriones, además de relacionarse con la forma y el tamaño del virus (39).
- **Proteína de Envoltura (E):** Es una proteína transmembrana, se encuentra en pequeñas cantidades dentro del virión. Las proteínas E de los coronavirus son muy variables, pero tienen una arquitectura común. La proteína E tiene varias funciones, entre ellas facilitar el embalaje y la liberación del virus y es necesaria para infectar nuevas células (39).
- **Proteína de Nucleocápside (N):** La proteína N constituye la única proteína presente en la nucleocápside. Se compone de dos dominios separados, un dominio

N-terminal y un dominio C-terminal, ambos capaces de unirse al ácido ribonucleico *in vitro*, pero cada dominio utiliza diferentes mecanismos para ello. La unión óptima con el ácido ribonucleico requiere contribuciones de ambos dominios (39).

En el caso de los β -CoV, exhiben un segundo tipo de proyección de superficie, debajo de las espigas S, que está constituida por una glucoproteína hemaglutinina-esterasa homodimérica (HE). Esta proteína también es mediadora de la unión con el receptor. Los virus que expresan la proteína HE se unen a los eritrocitos y los aglutinan (39). Una vista esquemática de la estructura molecular de los coronavirus se muestra en la figura 10.

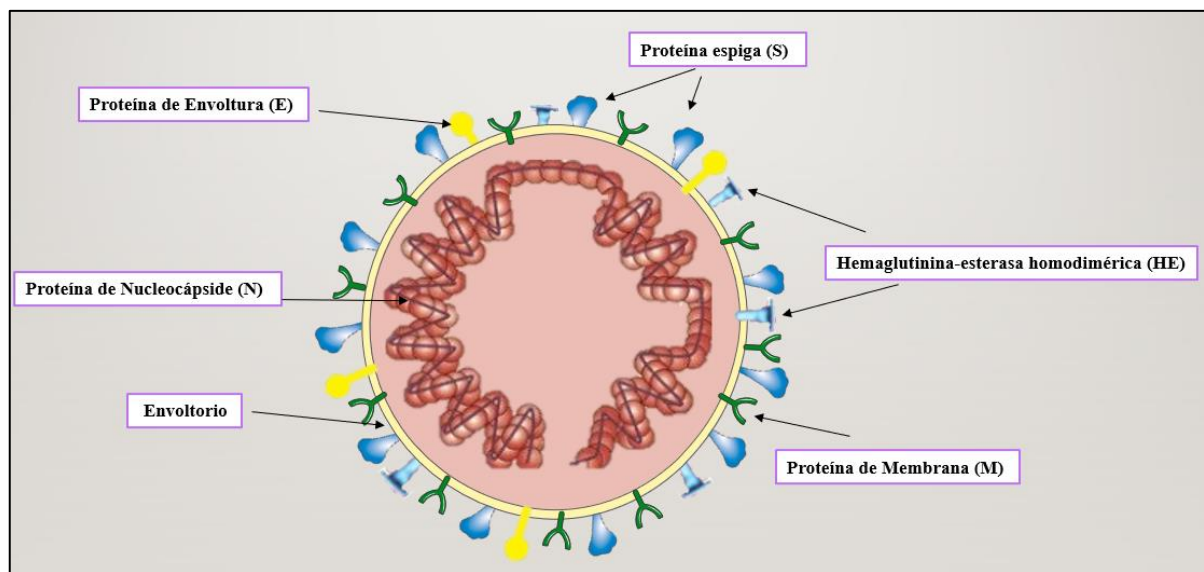


Figura 10: Representación esquemática de un coronavirus. Elaboración propia. G. Vásquez (2022).

5.4.1 Genoma del SARS

Los coronavirus poseen uno de los cuerpos genómicos más grandes entre los virus de ARN conocidos: posee un tamaño de 26,4- 31,7 kb teniendo un contenido variado entre guanina más citocina (G+C) los cuales se encuentran entre un 32% al 43%, presenta un número variable de genes que se conservan entre los distintos tipos de coronavirus como *ORF*, *ORF1ab*, espiga, envoltura, membrana y nucleocápside (40).

Los genomas están organizados en regiones codificantes de proteínas no estructurales 5' que comprenden los genes de replicasa, que son dos tercios del genoma, y regiones codificantes de proteínas accesorias estructurales y no esenciales 3' (41). El 5' UTR y el 3'URT se encuentran involucrados en interacciones intermoleculares e intramoleculares y cumplen funciones importantes para la interacción ARN-ARN y para la unión de proteínas virales y celulares. En el extremo 5' el gen *Pb1ab* es el primer *ORF* de la longitud del genoma completo que codifica proteínas no estructurales para los distintos betacoronavirus, en donde SARS-CoV-2 presenta un tamaño de 29.844bp (7.096aa), SARS-CoV de 29.751bp (7.073aa) y MERS-CoV 30.119bp (7.078aa). En cuanto a la disposición de la proteína de la nucleocápside (N), la proteína de la cubierta (E) y la proteína de la membrana (M) es diferente entre los betacoronavirus, como se muestra en la figura 11 (40).

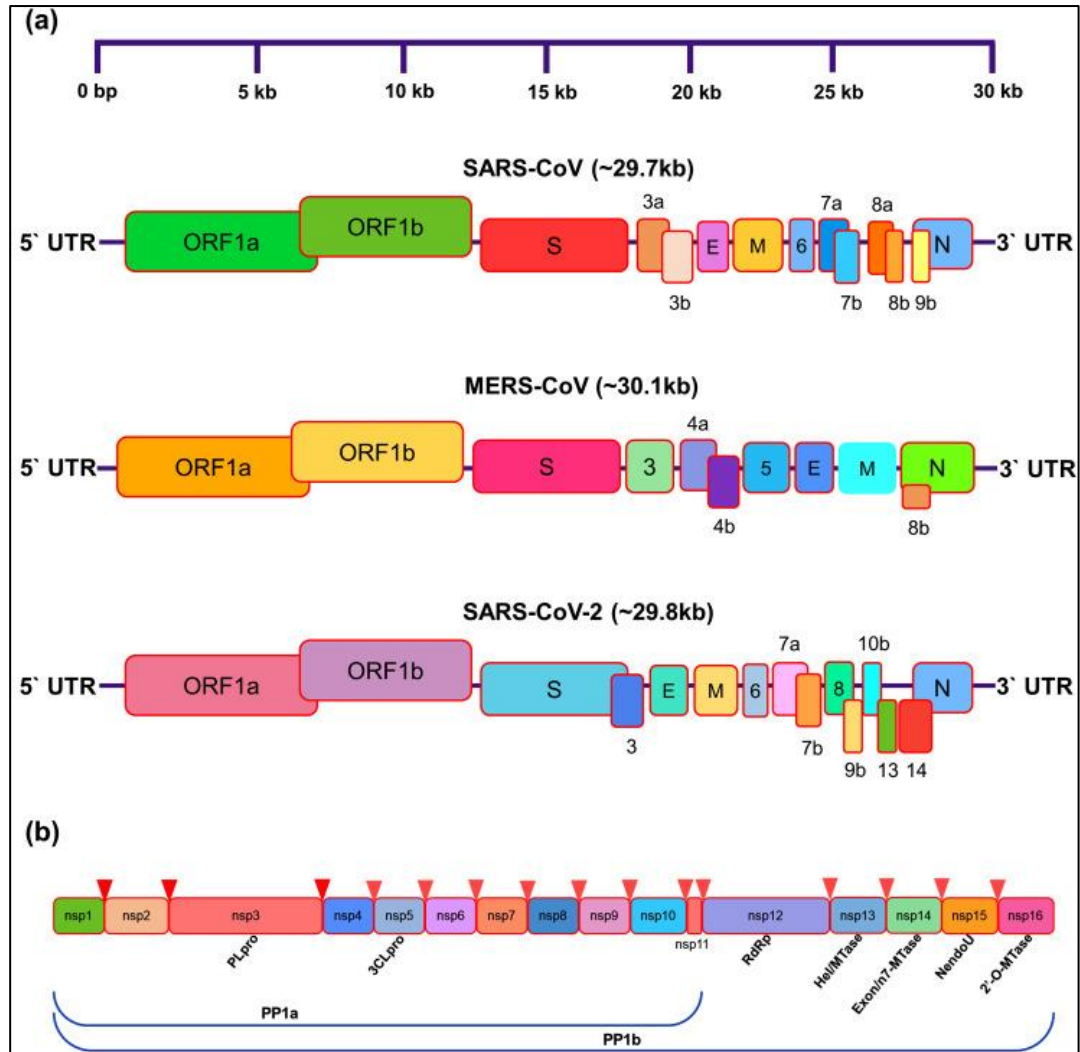


Figura 11: Organización del genoma y los dominios funcionales en el genoma de SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2. Tomada de Kirtipal et al 2020 (42)

5.4.2 Mecanismo de entrada de SARS-CoV

Los mecanismos de entrada del coronavirus a la célula hospedera es un determinante importante en la infectividad y patogénesis viral, ya que son uno de los objetivos importantes para la vigilancia inmunitaria del hospedero y las estrategias de intervención humana. Como se mencionó anteriormente, los coronavirus utilizan la glicoproteína de espiga (S) en la envoltura del coronavirus para unirse a las células

hospedadoras y mediar la fusión de la membrana de la célula hospedadora y la membrana viral durante la infección. La proteína de espiga incluye dos regiones, S1 y S2, donde S1 es para la unión al receptor de la célula hospedadora, además de incluir un dominio NTD (dominio N-terminal de la nucleocápside del coronavirus) y tres dominios CTD (C-terminal) CTD1, CTD2 y CTD3. En cuanto a la S2, esta participa en la fusión de membranas (43)

Para el SARS-CoV, el dominio de unión al receptor (RBD) se encuentra en el CTD1 de la región S1. El SARS-CoV se une a las células hospederas humanas mediante la unión de la proteína RBD a la ECA-II (43). El RBD cambia constantemente entre una posición “de pie” para la unión del receptor y una posición “acostada” para la evasión inmune. Para poder fusionar las membranas, la proteína S de SARS-CoV se debe activar proteolíticamente en el límite S1/S2, de modo que S1 se disocia y S2 experimenta un cambio estructural dramático. Las proteasas que activan la entrada del SARS-CoV incluyen la proteasa de serina transmembrana de tipo II (TMPRSS2) y las proteasas lisosomales catepsinas (44). Se han realizado diversos estudios sobre la función de furina en la entrada del SARS-CoV-2 a la célula hospedera, pues se ha sugerido que el sitio de escisión de furina dentro de la proteína espiga del SARS-CoV-2 puede proporcionar una "ganancia de función", pues la escisión de furina en el límite S1/S2 es fundamental para exponer el RBD dentro de la espiga, lo que facilitaría la unión del virus a la ECA-II y la escisión secundaria del sitio S2', lo que facilitaría la fusión de a la membrana ya que se demostró que la escisión previa por furina en el sitio S1/S2 en el SARS-CoV-2 es obligatoria para la escisión posterior de TMPRSS2, que a su vez es esencial para la entrada viral en las células pulmonares (Figura 12) (45).

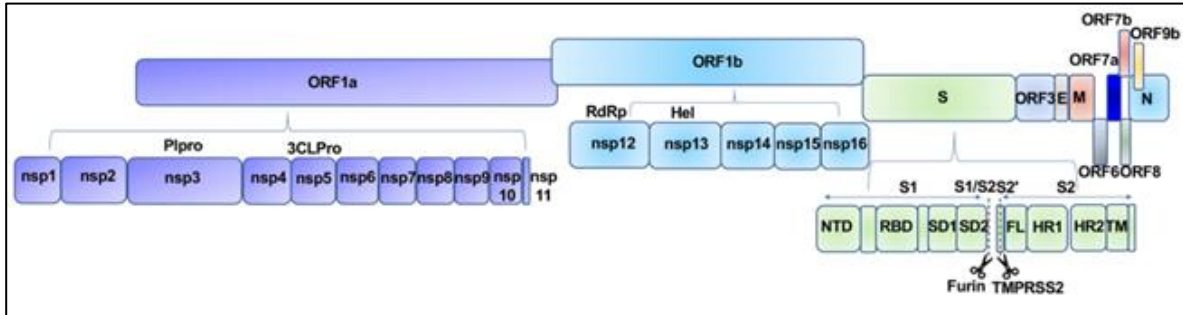


Figura 12: Codificación de proteínas del genoma de SARS-COV-2 *ORF1a* y *ORF1b*, *S*, *RF3*, *EM*, *ORF6*, *ORF7*, *ORF8*, *ORF9b*, *N* en orden. La proteína *S* codifica el dominio N-terminal de NTD, el dominio de unión al receptor RBD, el subdominio 1 de SD1, el subdominio 2 de SD2, el bucle de fusión FL, la repetición heptada HR1 1, heptada HR2 repetida 2 y el dominio transmembrana TM. En el sitio S1/S2 y S2' se produce una división por Furina y TMPRSS2. Tomada de Zhang et al 2021 (46).

El SARS-CoV y el SARS-CoV-2 son similares, por lo que es probable que las interacciones bioquímicas y la patogenia sean similares. Cuando el SARS-CoV-2 se une a la célula corporal que expresa ECA-II y TMPRSS2 en su superficie, causa una respuesta inflamatoria sistémica, la cual inicia una *tormenta de citoquinas*, en donde se van a liberar una gran cantidad de citoquinas proinflamatoria y quimiocinas, activando de forma violenta al sistema inmunitario, generando daño alveolar difuso, insuficiencia orgánica múltiple y muerte en los casos graves de infección por SARS-CoV-2. Además de que la regulación negativa de la expresión de ECA-II en las células pulmonares conlleva a la acumulación, sin oposición, de angiotensina II y a la activación local del SRAA (47).

Se ha postulado en diversos estudios encontrados en la literatura que las células que más expresan simultáneamente ECA-II y TMPRSS2, son más susceptibles a la entrada de SARS-CoV-2 como células endoteliales, células epiteliales alveolares tipo II, los neumocitos tipo II, como se muestra en la Figura 13.

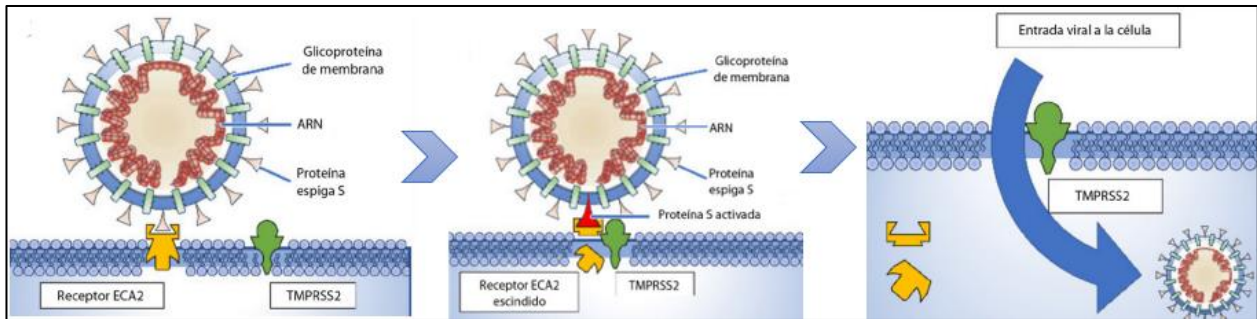


Figura 13: Mecanismo de entrada de SARS-CoV-2 a la célula hospedera. La proteína S se unirá al receptor ECA-II que se encuentra en la célula hospedadora, por lo que el receptor TMPRSS2 se unirá al ECA-II y lo dividirá, durante este proceso se va a activar la proteína S, por lo tanto, con la ECA-II dividida y la proteína S activada se va a facilitar la entrada viral y la expresión de TMPRSS2 que va a aumentar la captación celular del coronavirus. Tomada y adaptada de Rabi FA et al 2020 (48).

Posterior a la entrada viral y la infección celular, se va a desencadenar la respuesta inmunitaria del hospedero. Esta se inicia con la cascada inflamatoria que empieza con por las células presentadoras de antígeno (APC). La APC realiza dos funciones: la primera es presentar el antígeno extraño a las células CD_4^+ -T-helper (Th1), y la segunda, liberar interleucina-12 para estimular aún más a la célula Th1. Las células Th1 estimulan a las células CD_8^+ -T-killer (Tk) que se dirigirán a cualquier célula que contenga el antígeno extraño. Además, las células Th1 activadas estimulan a las células B para que produzcan anticuerpos específicos de antígeno (48).

5.4.3 Patogenia del SARS

Las manifestaciones clínicas de la infección por SARS-CoV-2 presentan un espectro que va desde la ausencia de síntomas hasta las formas más graves. Estos síntomas son similares a los de la gripe, como fiebre, tos y disnea, los cuales que pueden

progresar a dificultades respiratoria aguda (SDRA), neumonía, insuficiencia renal y muerte. Algunos pacientes requieren cuidados intensivos y pueden llegar a tener una alta mortalidad (49).

La infección por coronavirus inicia en la mucosa del trato respiratorio superior, desde donde se extiende al sistema respiratorio inferior. A partir del pulmón, el virus pasa a la sangre y puede infectar otros órganos, cuyas células expresan el receptor, tales como el corazón, riñón y trato gastrointestinal, por lo que algunas complicaciones de esta infección incluyen el daño cardíaco, falla renal y diarrea (50). Los factores de riesgo de sufrir una neumonía grave o muerte asociada a COVID-19 se da generalmente en pacientes mayores de 60 años, consumidores de tabaco o la presencia de alguna comorbilidad como diabetes mellitus, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad pulmonar crónica y cáncer (51).

Se ha postulado que la transmisión del virus ocurre a través de la inhalación de gotitas respiratorias y/o partículas de aerosol, contacto con fómites y contacto de persona a persona. Estas gotitas se van a depositar en las vías respiratorias superiores, mientras que las partículas más pequeñas en forma de aerosol pueden penetrar las vías respiratorias inferiores y depositarse en los alvéolos, por otra parte, las partículas más pequeñas también pueden permanecer en el aire por más tiempo, prolongando la cantidad de tiempo que las personas pueden estar expuestas al virus (51).

Diversos estudios han postulado que las células epiteliales nasales son el sitio inicial primario de la infección por SARS-CoV-2 debido a la expresión de ECA-II que allí se da, mientras que la infección en el tracto respiratorio inferior podría deberse a la siembra del virus que es mediada por la aspiración del pulmón. Una vez infectado, el pulmón puede infectar a los neumocitos tipo II (52), donde la replicación viral es rápida, debido a la evasión inmunitaria que da como resultado una activación retardada de los

macrófagos residentes en los pulmones, lo que provocara una inflamación local extensa y un aumento de la permeabilidad vascular, atrayendo monocitos/macrófagos y neutrófilos y generando una acumulación de líquido en los alvéolos (53).

Dada la tormenta de citoquinas que se genera debido a la infección por los diferentes tipos de coronavirus, se pueden presentar respuestas patógenas graves como las mencionadas anteriormente, por lo que tanto MERS-CoV como SARS-CoV pueden infectar monocitos, macrófagos, células dendríticas (DC) y células T activadas, sin embargo, se ha encontrado que solo MERS-CoV puede replicarse en los macrófagos y DC infectadas para inducir respuestas inflamatorias y deterioro, además puede infectar las células epiteliales de las vías respiratorias humanas, por lo que la infección por MERS-CoV da como resultado una mayor expresión de IFN- β , CXCL10 (proteína inducible por interferón- γ ; IP-10) y MxA, que a la vez va a desencadenar la producción de IFN - α por parte de las células infectadas, lo que provocara la liberación de algunas quimiocinas, incluidas MCP-1, CXCL10 e IL-10, que van a mediar el reclutamiento de células T. Por ello MERS-CoV generaría una patología mucho más grave y más fatal que los otros betacoronavirus (54).

En cuanto a la infección por SARS-CoV, esta afecta directamente a los macrófagos y células T, esto se ha visto reflejado en distintos pacientes con una depleción de linfocitos (linfopenia) y plaquetas (trombocitopenia). Asimismo, los linfocitos T helper CD $_4^+$ y los linfocitos citotóxicos CD $_8^+$, se ven disminuidos lo que afecta la respuesta inmunitaria. Teniendo en cuenta la respuesta de las citoquinas, que desempeñan un papel importante en la determinación del resultado de la enfermedad, aumenta la secreción de interferón gamma (IFN- γ), que es producida por las células T y las células NK como resultado de la respuesta inmunitaria (54).

5.4.3.1 Patogenia del SARS y la diabetes

En cuanto la fisiopatología de la diabetes, especialmente aquellas con un estado glucémico descontrolado, el sistema inmunológico innato y la inmunidad humoral están comprometidos, esto hace que la defensa de primera línea contra cualquier infección, incluido el SARS-CoV-2 sea ineficiente, pues la diabetes tiende a provocar un estado proinflamatorio con una respuesta exagerada de citoquinas (55). La diabetes se caracteriza por una producción reducida de insulina, la diabetes mellitus tipo 1 es causada por un ataque a las células β pancreáticas debido a una condición autoinmune y la diabetes mellitus tipo 2 se debe a que el cuerpo no puede responder a la insulina de manera efectiva, siendo esta última, la más frecuente y la que se ha informado como la principal comorbilidad de COVID-19 (56). Si bien aún se desconocen a fondo las razones de ello, entre otras cosas, las personas con diabetes tienden a ser más propensas a contraer infecciones debido a que la capacidad deficiente de las células fagocíticas, alteraciones en la microcirculación y estados proinflamatorios crónicos, siendo una de las enfermedades que más se asocia al aumento del riesgo de manifestar COVID-19 grave, sumado a que los diabéticos presentan un nivel elevado de receptores ECA-II, además de presentar los altos niveles de la proteasa furina unida a la membrana tipo 1, pues como se mencionó con anterioridad esta proteasa participa en la entrada del virus, ya que la proteína S del SARS-CoV-2 se une a los receptores ECA-II que se activan por los altos niveles de furina. Esta preactivación de la proteína S permite la entrada viral en la célula y escapa del sistema inmunitario humano, por lo tanto, una respuesta inmune desregulada con un aumento de los receptores ECA-II y expresión de furina puede conducir a una mayor tasa de inflamación pulmonar y niveles más bajos de insulina, además de la función deteriorada de las células T y los niveles elevados de interleuquina-6 (IL-6) (57).

5.4.3.2 Patogenia del SARS e hipertensión arterial

La ECA-II ejerce múltiples efectos tanto fisiológicos como patógenos, además de ser un regulador de SRAA, pues como se mencionó con anterioridad la ANG-II es un péptido vasoactivo que presenta propiedades vasoconstrictoras e inflamatorias, por lo que se considera una potente hormona hipertensiva. El eje del receptor ECA/ANG-II/ANG-II tipo 1 (AT₁R) juega un papel positivo en la regulación del SRAA, pues la ECA va a convertir la ANG-I en ANG-II, lo que va a estimular la liberación de aldosterona y va a aumentar la presión arterial, además la ANG-II también va a activar la AT₁R que inducirá la vasoconstricción. Por el contrario, la ECA-II va a contrarrestar la acción de la ECA, pues el eje ECA-II/Ang (1-7)/AT₂R va a regular negativamente al SRAA, la ECA-II metaboliza la ANG I y la ANG-II en Ang (1-9) y Ang (1-7), respectivamente, estas se va a unir y activar al receptor ANG-II tipo 2 (AT₂R), lo que provocará vasodilatación y disminución de la presión arterial. Además, Ang (1-7) se une al receptor MAS para desempeñar la función protectora de una variedad de órganos diana humanos, al reducir la hipertrofia cardiaca, reducir la enfermedad pulmonar, el daño tisular e inflamación y evitar la insuficiencia pulmonar aguda grave (58).

La hipertensión frecuentemente se encuentra en los pacientes con COVID-19, pues el tratamiento para la hipertensión más utilizado son los medicamentos inhibidores de la ECA, antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II) y bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARB), dado que estos podrían tener un efecto perjudicial sobre la infección por coronavirus, ya que el virus se une a la ECA-II para ingresar a las células pulmonares, por lo que se ha planteado sobre la posibilidad de que estos agentes puedan ser beneficiosos o no para los pacientes tratados con ellos con respecto a la susceptibilidad a adquirir COVID-19, pues diversos estudios han demostrado que los inhibidores de la ECA y los ARB aumentan la expresión de ECA-II, como mecanismo compensatorio, lo que teóricamente podría aumentar la unión del SARS-CoV-2 a nivel

pulmonar y sus efectos fisiopatológicos que conducirían a una mayor lesión pulmonar (59).

5.4.3.3 Patogenia del SARS y la enfermedad cardiovascular

El SRAA se encuentra involucrado en la regulación de la presión arterial y las actividades cardiovasculares, dado que la ANG-II posee propiedades vasoconstrictoras y efectos proinflamatorios, ya que la ANG (1-7) presentan cualidades favorables para el sistema cardiovascular como efectos antitrombóticos y antiarrítmicos, esto se da por el equilibrio entre la ECA-I y la ECA-II, que es crucial para mantener una buena salud cardiovascular. Entre las complicaciones que puede presentar el sistema cardiovascular incluye el daño miocárdico agudo, miocarditis, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca, trastornos del ritmo cardíaco y tromboembolismo (56).

La enfermedad cardiovascular es la comorbilidad más común y las complicaciones cardíacas son las más comunes en la infección por COVID-19, y aunque el tracto respiratorio es el objetivo principal del SARS-CoV-2, el sistema cardiovascular puede involucrarse de varias maneras diferentes, además de que la lesión cardíaca en los pacientes COVID-19 está indicada por la troponina cardíaca I elevada (cTnl). (60):

Entre los mecanismos más comunes responsables de las complicaciones cardiovasculares por coronavirus se encuentran:

- *Lesión miocárdica directa:* El SARS-CoV-2 se une a las células que expresan los receptores virales apropiados, como ECA-II, que se expresa en el tejido miocárdico, lo que proporciona un vínculo entre los coronavirus y el sistema

cardiovascular, como se muestra en la Tabla 3. Además, se genera una hipoxia que induce un aumento en la lesión cardiovascular (61).

Tabla 3 Vínculo entre los brotes de coronavirus y sistema cardiovascular.

BROTOS	MANIFESTACIONES CARDIOVASCULARES	RESULTADOS
SARS	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensión, taquicardia, bradicardia, cardiomegalia y arritmia • Paro cardíaco • Deterioro diastólico subclínico sin afectación sistólica en la ecocardiografía 	<p>Mayormente transitorio</p> <p>Muerte</p> <p>Reversible en la recuperación clínica</p>
MERS	<ul style="list-style-type: none"> • Miocarditis aguda e insuficiencia cardíaca de inicio agudo 	Recuperado
COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión miocárdica (que se manifiesta con un aumento de la troponina cardíaca I de alta sensibilidad) en cinco pacientes. • Lesión cardíaca aguda (7,2 %), shock (8,7 %) y arritmia (16,7 %) 	<p>Cuatro pacientes requirieron cuidados intensivos.</p> <p>La mayoría de los pacientes requirieron cuidados intensivos</p>

Tomada y adaptada de Xiong et al 2020 (62).

- *Inflamación sistémica:* las formas más graves de COVID-19 se caracterizan por una respuesta inflamatoria sistémica aguda y una “tormenta de citocinas” (Tabla 4), lo que puede provocar lesiones en los órganos y provocar una falla

multiorgánica. Diversos estudios han demostrado que los pacientes que con COVID-19 grave/crítico presentan altos niveles circulatorios de citocinas proinflamatorias (60).

Tabla 4 Citoquinas proinflamatorias y su papel en la enfermedad cardíaca

CITOCINAS PAPEL EN LA ENFERMEDAD CARDÍACA

TNF-ALFA	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentado en pacientes con insuficiencia cardíaca • Correlación positiva entre la expresión de TNF-α y la gravedad de la insuficiencia cardíaca, la dilatación/hipertrofia del ventrículo izquierdo y la disfunción
IL-1BETA	<ul style="list-style-type: none"> • Elevada en pacientes con miocarditis aguda
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentada en pacientes con infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardíaca • Predecir el resultado del síndrome coronario agudo y la insuficiencia cardíaca crónica
IL-8	<ul style="list-style-type: none"> • Aumentado en pacientes con infarto agudo de miocardio • Asociado con la mortalidad en el síndrome coronario agudo
IL-10	<ul style="list-style-type: none"> • Elevada en pacientes con miocarditis aguda • Mal resultado en la miocardiopatía de Takotsubo

Tomada y adaptada de Ma, L et al 2021 (63).

- *Ruptura de la placa y trombosis coronaria* : la inflamación sistémica, así como el aumento de la tensión de cizallamiento debido al aumento del flujo sanguíneo coronario, pueden precipitar la ruptura de la placa y provocar un infarto agudo de miocardio. El medio protrombótico creado por la inflamación sistémica aumenta aún más el riesgo (60).

- *Desequilibrios de electrolitos:* en las enfermedades sistémicas críticas y arritmias, ocurre un desequilibrio de electrolitos, principalmente en pacientes que ya presenten un trastorno cardiaco subyacente, pues los pacientes COVID-19 han presentado particularmente una hipopotasemia, esto debido a la interacción del SARS-CoV-2 con el SRAA, pues la disminución del potasio aumenta la vulnerabilidad a diversas taquiarritmias (60).

El SARS-CoV-2 al unirse a los receptores ECA-II en los neumocitos tipo II alveolares y a las células endoteliales vasculares, provoca lisis celular que libera sustancias que conducen a la activación directa del resto del endotelio, lo que generaría la actividad procoagulante y activa la acumulación de depósitos de fibrina en los vasos venosos microcapilares pulmonares. Uno de los mecanismos postulados para este fenómeno se basa en la estimulación circulatoria proinflamatoria, como los patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP) virales, los patrones marcados asociados al daño (DAMP) y las citocinas que van a desencadenar la activación de los monocitos sanguíneos, que cuando se produce el daño endotelial por el virus, va a activar la expresión en la membrana tisular y la vía extrínseca de la coagulación, lo que conduce al depósito de fibrina y coagulación sanguínea. En cuanto a los neutrófilos, estos son reclutados por las células endoteliales activadas y liberan trampas extracelulares de neutrófilos, que activan la vía de intrínseca de la coagulación y reclutan a las plaquetas para amplificar la señal procoagulante. Las principales vías anticoagulantes endógenas, que incluyen el inhibidor de la vía del factor tisular, la antitrombina y la PCR, se reducen aún más, promoviendo la actividad procoagulante, como se muestra en la Figura 14 (64).

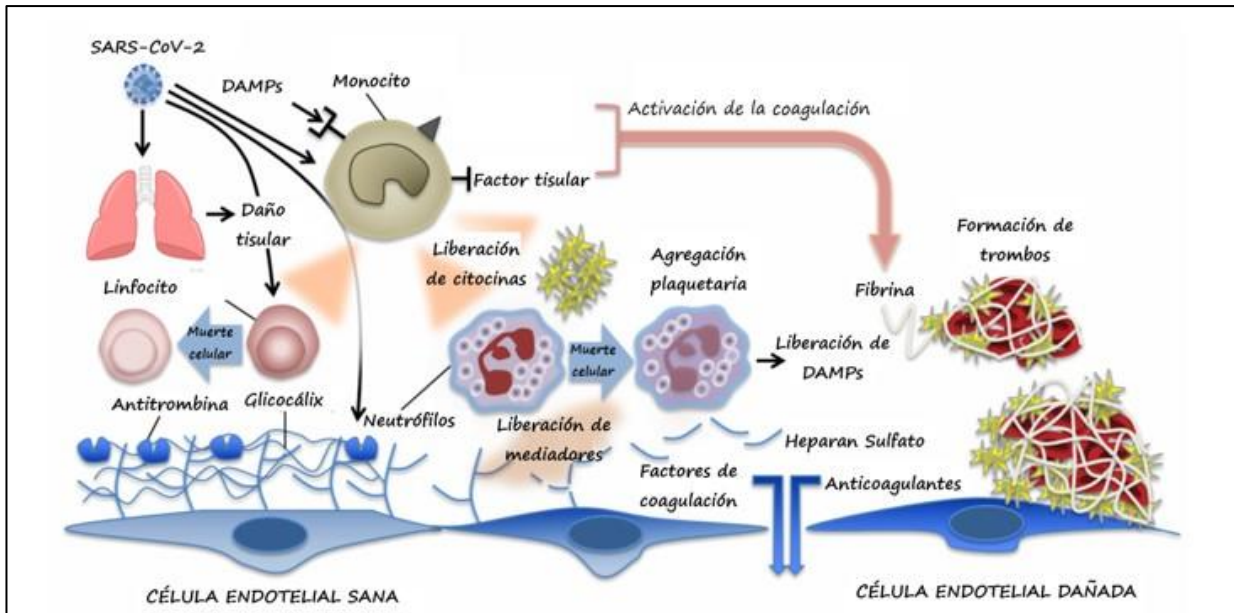


Figura 14: Mecanismo de activación de coagulación en COVID-19. Tanto la entrada del virus como los patrones moleculares asociados al daño (DAMP) van a activar los monocitos, los cuales una vez activados van a liberar citocinas inflamatorias y quimiocinas que van a estimular neutrófilos, linfocitos, plaquetas y células endoteliales vasculares. Los monocitos van a expresar el factor tisular y fosfatidilserina en sus superficies e iniciar la coagulación. Por otra parte, las células endoteliales sanas van a mantener su anti-trombogenicidad al expresar el glicocálix y su proteína de unión antitrombina, en cambio las células endoteliales dañadas van a cambiar sus propiedades procoagulantes después de la interrupción del glucocálix y la pérdida de proteínas anticoagulantes. Tomada y adaptada de Iba et al 2020 (65).

Entre los marcadores asociados a un estado de hipercoagulabilidad por SARS-CoV-2, está el aumento de fibrinógeno y dímero D, además de una elevación discreta del tiempo de protrombina (TP) y el tiempo de tromboplastina activada (TTPa), y leve trombocitopenia en las primeras etapas de la enfermedad, pues los mecanismos que activan la coagulación están relacionados con la respuesta inflamatoria, ya que como se mencionó con anterioridad, la respuesta de activación excesiva del sistema inmunitario innato causa una tormenta de citocinas, que ocasiona daño en el sistema microvascular y activa el sistema de coagulación, presentando linfopenia, niveles altos de ferritina, dímero D y los receptores IL-2, IL-6 y TNF- α . Además, se ha estudiado de otros posibles factores

implicados en las coagulopatías que se encuentran asociadas a COVID-19 como la hipoxia, que se ha caracterizado en los casos neumonía grave, pues durante la hipoxia se activan factores transcripcionales tales como el complejo activador de proteína-1 (AP-1), factor de crecimiento de respuesta temprana-1 (Egr-1) y factores inducidos por hipoxia (HIF). Este factor bajo condiciones de hipoxia, es responsable de la activación de una serie de proteínas que están implicadas en el mantenimiento de la homeostasis vascular como factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y eritropoyetina (EPO), favorecedoras de un estado procoagulante (66).

Algunos estudios han demostrado que los niveles altos de fibrinógeno en pacientes con COVID-19 es fundamental para la presencia de una mayor viscosidad de la sangre, por lo que esta hiperviscosidad asociada con COVID-19 es una consecuencia grave de la infección, siendo un marcador importante de gravedad durante esta infección es la velocidad de sedimentación globular (VSG), por lo tanto, cuando se presentan niveles elevados de fibrinógeno habrá una mayor tendencia a la formación de pilas de monedas de eritrocitos o *rouleaux*, lo que puede ocurrir debido a la presencia de inflamación y un aumento de las proteínas de fase aguda en circulación, como los niveles elevados de proteína C reactiva (PCR), fibrinógeno, ferritina y procalcitonina, que podrían encontrarse en pacientes con complicaciones trombóticas (22).

Como se mencionó con anterioridad, la alteración del fibrinógeno, dímero D y trombocitopenia es un efecto importante de la infección por SARS-CoV-2, por lo que el recuento bajo de plaquetas se asocia con un mayor riesgo de enfermedad grave y mortalidad en los pacientes. La trombocitopenia se produce durante la infección viral, debido a una disminución del número de plaquetas asociada a un aumento en los biomarcadores circulantes, como los ya mencionados que incluyen fibrina, fibrinógeno, dímero D, P-selectina y FvW, que pueden unirse directamente a los receptores de plaquetas, seguido de la hiperactivación y agregación plaquetaria. Durante dicha hiperactivación el recuento de plaquetas es más bajo, dado las plaquetas están hiperactivas

y previamente agregadas, por lo que no se detectarían en el análisis de recuento de plaquetas (22).

5.4.3.4 Patogenia del SARS en enfermedad pulmonar

Se han identificado una amplia gama de diversos receptores celulares reconocidos específicamente por los dominios S1 para todos los coronavirus, pues como se mencionó con anterioridad, el receptor para SARS-CoV-2 es una macromolécula localizada en las células endoteliales arteriales y venosas, las células del músculo liso arterial, los epitelios del intestino delgado y las vías respiratorias. En cuanto al tracto respiratorio, la ECA-II se va a expresar en las células epiteliales de los alvéolos, la tráquea y los bronquios, además de las glándulas serosas bronquiales, los monocitos y macrófagos alveolares. La ECA-II tiene un papel protector en la insuficiencia pulmonar, en cambio la ECA promueve el edema pulmonar y el deterioro de la función pulmonar. Se ha postulado que la inhibición de la expresión de la ECA-II que ocurre durante la infección por SARS-CoV-2, contribuye a los cambios patológicos en el pulmón, por lo que esta forma de daño pulmonar puede atenuarse bloqueando la vía renina-angiotensina (67).

Una vez que el virus penetra las vías aéreas superiores con síntomas leves o sin síntomas, va a desarrollarse desde ahí, ya sea al establecerse en los pulmones, al abrirse camino hacia el tracto digestivo, o una combinación de ambos o a otros órganos. Cuando desciende a los pulmones a través del árbol bronquial, infecta el epitelio ciliado y finalmente a los neumocitos. Además del receptor principal del coronavirus que es el ECA-II, este virus se puede unir a dos lectinas de tipo C expresadas en las células dendríticas, DC-SIGN y LSIGN y el receptor DPP4. Estos receptores se encuentran en diversos tipos celulares, como las células epiteliales bronquiales no ciliadas, células epiteliales de vías respiratorias altas, las epiteliales alveolares y las células endoteliales de los vasos sanguíneos a este nivel (68).

Aunque tanto el SARS-CoV como el SARS-CoV-2 se unen a los receptores ECA-II, estos presentan diferencias sutiles pero importantes en la cinética de unión de estos dos coronavirus. El SARS-CoV parece limitar su patogenicidad infecciosa principalmente a los macrófagos pulmonares y los neumocitos tipo II, en cambio el SARS-CoV-2 también va a infecta macrófagos pulmonares y neumocitos tipo II, además va a infectar a otros tejidos como el corazón y los riñones que expresan receptores ECA-II (69).

La infección por SARS-CoV-2 se ha dividido en tres fases para su estudio. En la fase I o infección temprana ocurre la etapa inicial en el momento de la inoculación, presentándose síntomas cuando el virus se replica en la mucosa respiratoria y ocurre la viremia; los síntomas son los propios de la infección respiratoria (tos seca), la viremia (fiebre) y, en su caso, la gastroenteritis (vómitos, diarrea). En algunos casos suele aparecer linfopenia y neutrofilia. En la fase II se produce el compromiso pulmonar sin o con hipoxia, con una enfermedad pulmonar establecida, donde continúa la multiplicación viral y la inflamación localizada en el pulmón. Durante esta etapa los pacientes desarrollan neumonía viral que puede ser leve o cursar con signos de gravedad con taquipnea e hipoxia, continúan con tos y fiebre, además de que se acentúa la linfopenia y hay una elevación en los niveles de dímero D, que es un indicador de trastornos por activación anormal de la coagulación. Desde este punto, la evolución del paciente puede ser favorable con la eliminación de virus y la paulatina desaparición de los síntomas, o el paciente puede entrar en estado crítico que caracteriza la fase III. En la fase III se da una extrema dificultad respiratoria y un cuadro de respuesta inflamatoria sistémica, además de que en algunos casos los pacientes pasan de fiebre a hipotermia, de taquipnea a taquicardia e hipotensión, lo que puede llegar a un choque séptico con hipotensión refractaria (no responde a tratamiento), coagulación intravascular, isquemia en extremidades y falla multiorgánica, donde se elevan notablemente los marcadores de inflamación (50, 70).

Una de las secuelas más relevantes que se han encontrado son las pulmonares vasculares; este fenómeno trombótico vascular se da a nivel periférico e intrapulmonar, pues se demostró que el SARS-CoV-2 va a promover la disfunción endotelial y los microtrombos pulmonares a través de mecanismos como la infiltración de células inflamatorias, la hipoxia, el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y el daño en el ADN, pues durante el curso de la infección por SARS-CoV-2 se va a producir la endotelitis y vasculitis que van a generar daño endotelial aumentando con alto riesgo de trombosis. Aún se encuentra en estudio si esta vasculitis se asocia directamente a la infección viral o a la respuesta inmunitaria que se desencadena producto de la infección, como se muestra en la Figura 15 (71).

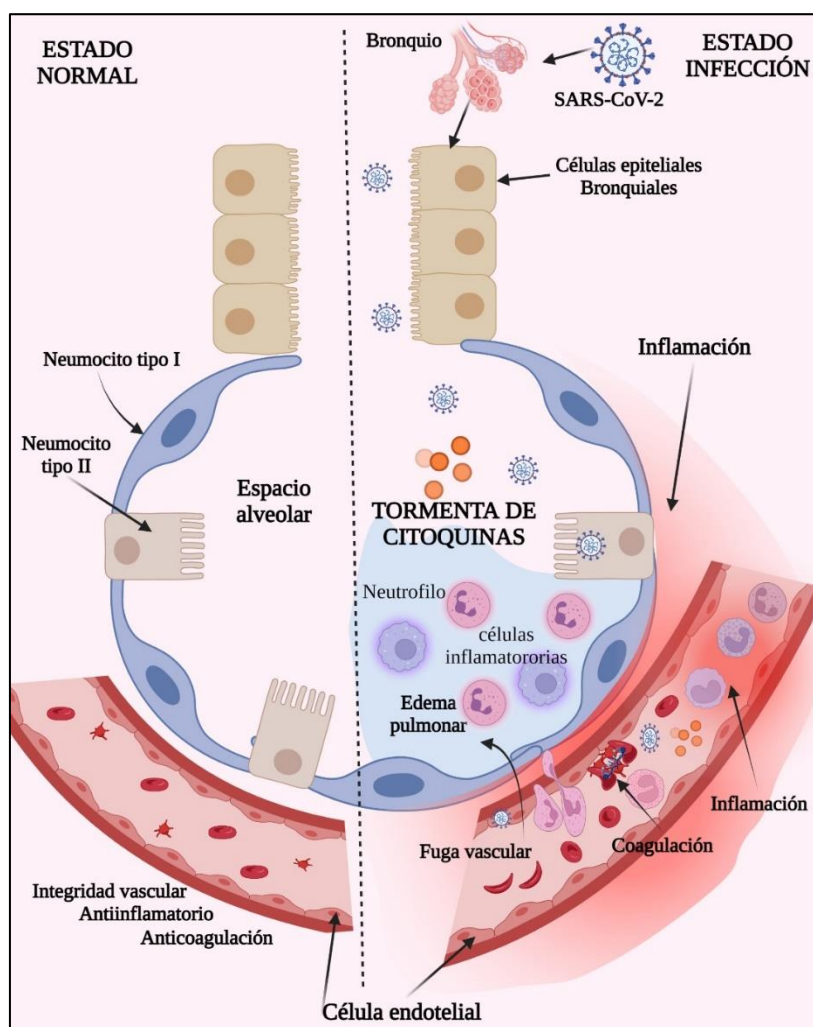


Figura 15: Esquematización de la infección por SARS-CoV-2 en la interfase vaso-pulmón. Elaboración propia G. Vásquez (2022)

Producto de la endotelitis y vasculitis producida por COVID-19, los investigadores han observado comúnmente una inflamación sistémica con niveles elevados de PCR, fibrinógeno y citoquinas como IL-6, aunque aún faltan estudios para dilucidar los mecanismos exactos de cómo ocurre la trombosis inducida por COVID-19. Uno de los mecanismos que se han descrito, se han asociado con la infección/inflamación incluyendo el aumento de la producción de factor tisular y la amplificación de la cascada de la coagulación, lo que da como resultado un aumento de la producción de trombina y en consecuencia de fibrina. Algunos estudios han descrito que la tromboelastografía realizada a pacientes con COVID-19 sugieren que la formación de coágulos es extremadamente rápida, por lo que se proponer que esto se relaciona con la reducción de la fibrinólisis debido al aumento del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI-1) obtenido como resultado de la inflamación. Otro mecanismo importante se da por el depósito de componentes del sistema del complemento, como C5b-9 en vasos dañados de pacientes con COVID-19, generando un estado protrombótico importante, como se muestra en la Figura 16 (72).

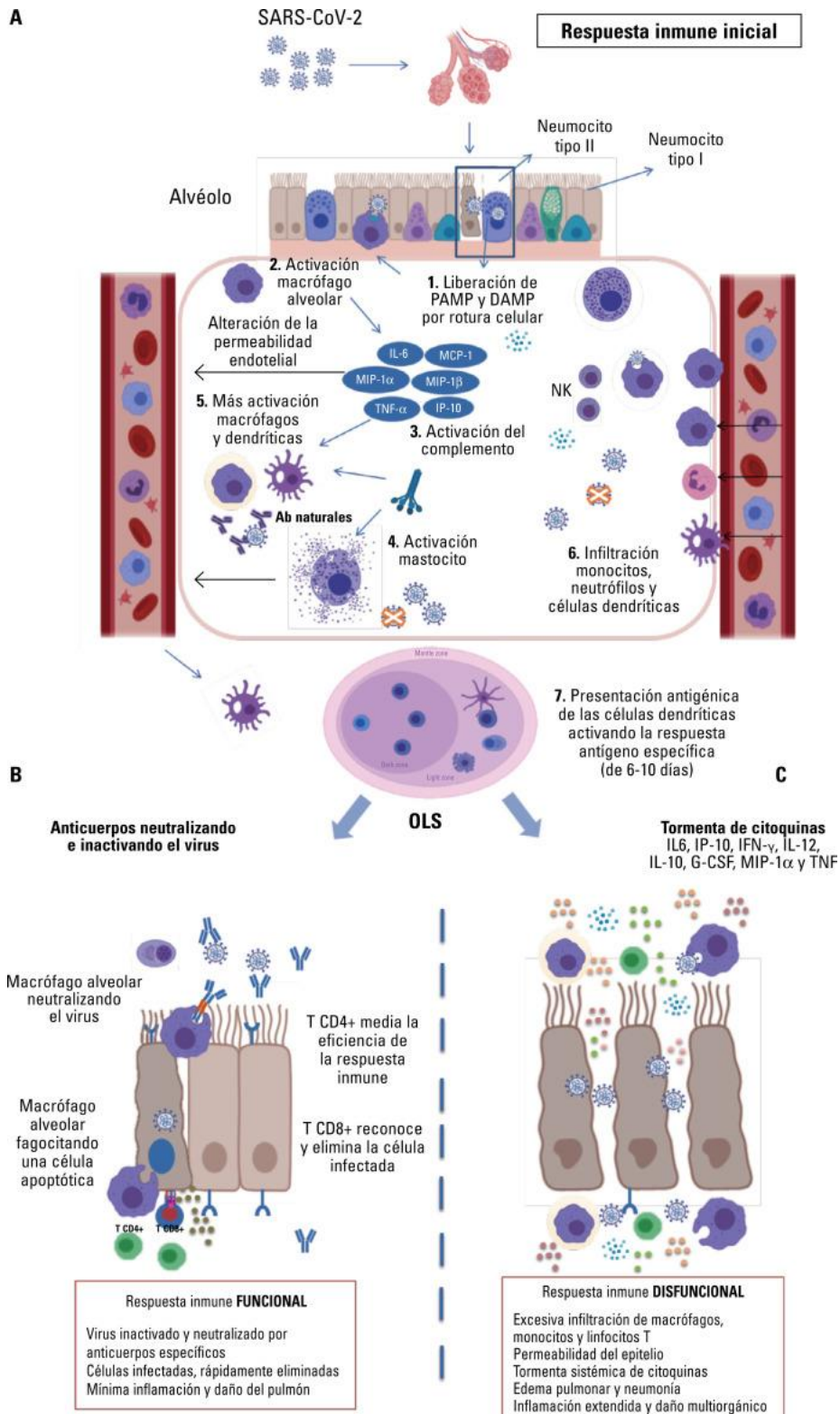


Figura 16: Infección por SARS-CoV-2 en el epitelio alveolar. A) Fase inicial aguda inicial en la infección por SARS-CoV-2 en el epitelio alveolar, B) Respuesta eficiente del sistema inmune, C) Respuesta disfuncional del sistema inmune. OLS: organos linfoides secundarios. Tomada de Sanz et al. 2021 (73).

5.5 Estudios reportados sobre la endoteliopatía desarrollada en la infección de SARS-CoV-2

La infección por SARS-CoV-2 ha sido ampliamente estudiada por los efectos que conlleva a largo plazo como los mencionados con anterioridad, por lo que se han desarrollado diversos estudios, tanto experimentales como de metaanálisis, con la finalidad de investigar el pronóstico de la infección por SARS-CoV-2, además de estudiar las enfermedades preexistentes que aumentan el riesgo de contraer la infección.

Para comprender mejor los valores pronósticos de la disfunción endotelial en la coagulopatía asociada a COVID-19, Andrianto, et al. del 2021, realizó un estudio de revisión sistémica y un metaanálisis para evaluar los biomarcadores de las células endoteliales en paciente con COVID-19, (74). Se analizaron varios estudios que han informado que el SARS-CoV-2 puede infectar directamente las células endoteliales e inducir disfunción endotelial, pues está a menudo se encuentra en casos graves de COVID-19. También se informaron hallazgos en las autopsias donde se ha demostrado la presencia de disfunción endotelial y trombosis microvascular junto con embolia pulmonar (EP) y trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19. Estos hallazgos sugieren que la lesión endotelial, la endotelitis y la disfunción microcirculatoria en diferentes lechos vasculares, contribuyen significativamente a las complicaciones potencialmente mortales de COVID-19, como el tromboembolismo venoso (TEV) y la afectación de múltiples órganos. Por lo tanto, las condiciones que causan la disfunción endotelial, como la infección y la inflamación, van a apoyar los mecanismos proaterogénicos al estimular la formación de trombina, la coagulación y el depósito de fibrina en las paredes de los vasos sanguíneos, además de que promueven la coagulación e inducen la trombosis al favorecer la expresión de antifibrinolíticos como PAI-1 y procoagulantes como el factor tisular, disminuir la expresión de mediadores profibrinolíticos como t-PA. En cuanto a la activación endotelial en la infección por COVID-19, se han encontrado niveles elevados

de FvW, la cual es una proteína de fase aguda que es liberada de las células endoteliales y se reconocen como una respuesta a la inflamación, por lo que una alteración en esta proteína indicaría una alteración endotelial. Por otra parte, la hipoxia también puede estimular la expresión de FvW y la liberación de los cuerpos de Weibel-Palade de las células endoteliales, por lo que la regulación positiva del FvW inducida por la hipoxia se asocia con trombos en los vasos sanguíneos a nivel cardiaco y pulmonares, los que promueven el reclutamiento de leucocitos (74).

Otro biomarcador que se ha estudiado es la trombomodulina soluble (sTM) que se produce por la escisión proteolítica de la proteína trombomodulina intacta en la superficie de las células endoteliales, después de una lesión o por disfunción endotelial, por lo que en un estado hiperinflamatorio, el aumento de los niveles de sTM podría deberse a un daño directo en las células endoteliales. Cuando los niveles plasmáticos de sTM están bajos, no van a afectar el proceso de coagulación, pero un aumento constante de los niveles plasmáticos de sTM que ocurre durante las patologías, se considera como un biomarcador para la disfunción endotelial y la evaluación del riesgo vascular, además de ser considerado como un biomarcador pronóstico en pacientes con COVID-19. En este estudio, se llegó a la conclusión de que los biomarcadores FvW, t-PA, PAI-I y sTM cuando presentan una elevación en plasma, son un indicativo de que las células endoteliales están manifestando una disfunción endotelial en presencia de COVID-19, lo que aumenta el riesgo de complicaciones vasculares con riesgo de muerte. Además de encontrarse un aumento en los niveles de FvW en pacientes con COVID-19, se encontraron niveles aún más altos de FvW en pacientes fallecidos por COVID-19. Por lo tanto, los biomarcadores de disfunción endotelial FvW, t-PA, PAI-I y el sTM, se asocian significativamente con un peor desenlace de la infección en pacientes con COVID-19.

Complementando lo anterior, en un estudio transversal de Goshua et al. del 2020 (75), se incluyeron 68 pacientes con COVID-19 confirmado por el laboratorio, que se encontraban hospitalizados en el Hospital Yale-New Haven entre el 13 y el 24 de abril de

2020 y como control se incluyeron 13 pacientes asintomáticos que no estuvieron hospitalizados. Todos los pacientes eran mayores de 18 años. Se evaluaron marcadores de activación de plaquetas, células endoteliales, FvW, sTM, P-selectina soluble, ligando CD40 soluble (sCD40L), factores de coagulación, anticoagulantes endógenos y enzimas fibrinolíticas. Se comparó el nivel de cada marcador en pacientes de la UCI, pacientes fuera de la UCI y controles asintomáticos. En cuanto a los resultados que se obtuvieron en la medición de factores de coagulación, anticoagulantes endógenos y enzimas fibrinolíticas, hubo elevaciones en PAI-1 con actividad de antiplasmina- α_2 preservada entre pacientes de la UCI y fuera de la UCI. Por otra parte, un 80% de los pacientes que no se encontraban en UCI tenían un aumento de antígeno FvW, actividad de FvW y actividad del factor VIII, estos niveles se encontraron aún más elevados en pacientes de la UCI. Para los anticoagulantes endógenos y actividad de la antitrombina, los valores se conservaron en ambos grupos, mientras que las del dímero D y TAT se elevaron en toda la cohorte del estudio, presentando valores significativamente más altos en los pacientes que se encontraban en UCI en comparación con los pacientes que no, por lo que, tanto el dímero D y TAT también se correlacionaron significativamente en toda la cohorte del estudio, como se muestra en la Figura 17 (75).

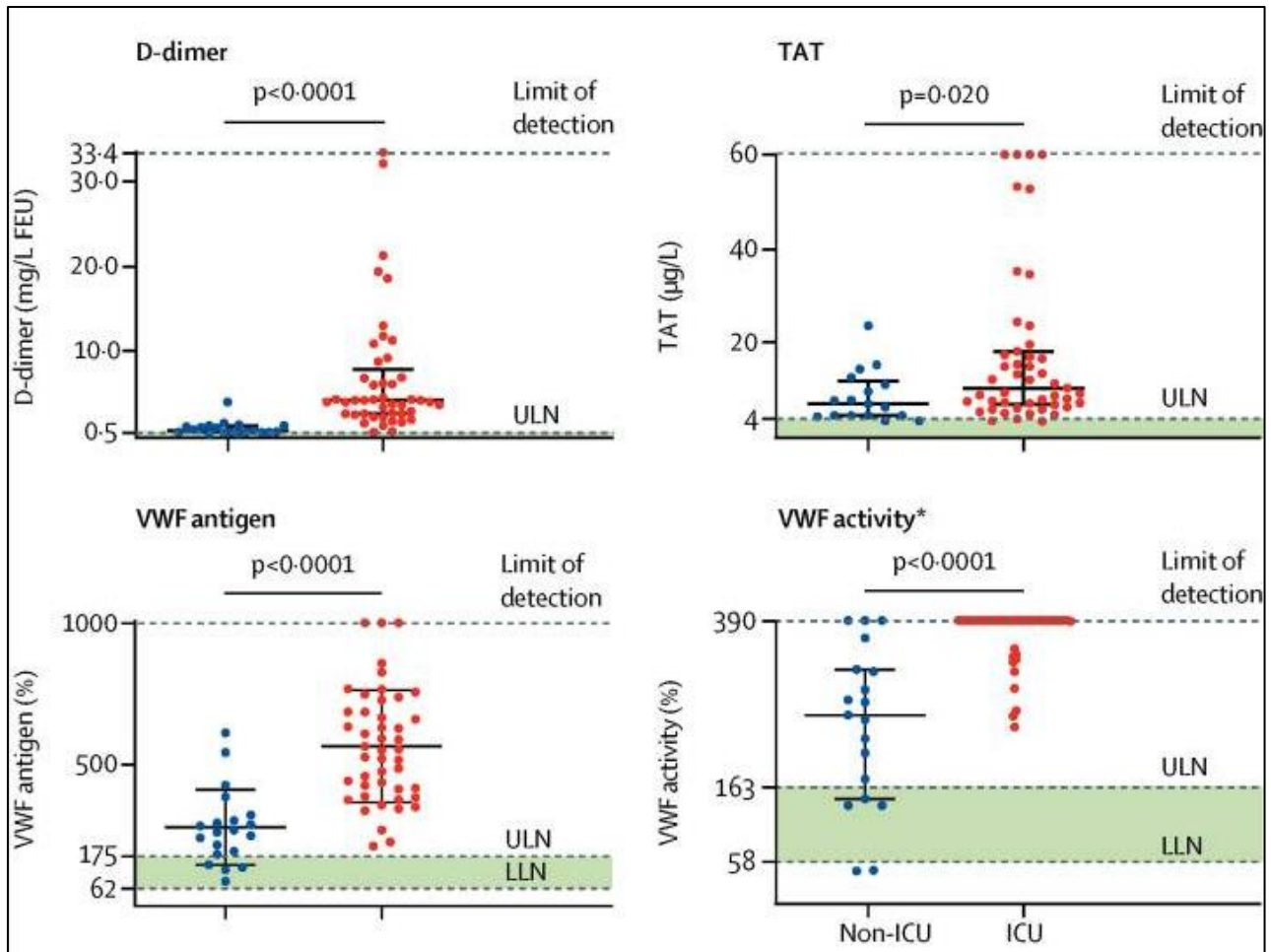


Figura 17: Comparaciones de factores hemostáticos seleccionados en pacientes que se encuentran en UCI frente a pacientes que no están en la UCI. Los puntos de datos indican mediciones individuales, mientras que las barreras horizontales muestran la media+DE del dímero D, el complejo trombina-antitrombina (TAT), el FvW y la actividad de FvW. Las áreas sombreadas en verde indican el rango normal de valores. UCI=unidad de cuidados intensivos; ULN= límite superior de la normalidad; LLN= límite inferior de la normalidad.*La barra horizontal gruesa indica a los pacientes que tuvieron mediciones por encima del límite de detección del ensayo. Tomada de Goshua et al. del 2020 (75).

Por otra parte, se compararon las mediciones de P-selectina soluble como un marcador de activación de plaquetas y células endoteliales, la sCD40L como un marcador de activación de plaquetas y células T y a sTM como un marcador de activación de las células endoteliales. En los distintos grupos, tanto la P-selectina soluble como la sCD40L

estaban significativamente elevadas en los pacientes de UCI en comparación con el grupo control. Sin embargo, al comparar los resultados del grupo de pacientes que se encontraba en UCI frente al grupo de pacientes que no, se observó un aumento de P-selectina significativamente más alto en pacientes que se encontraban en UCI, en cambio el aumento de la sTM en pacientes UCI, no fue significativo. Se concluye que la endoteliopatía y la activación plaquetaria que se produce, son una de las características más importantes de los pacientes COVID-19, y que un estado crítico de la infección se encuentra asociado con elevaciones de los biomarcadores FvW, P-selectina soluble y sCD40L, por lo que es necesario realizar un estudio con más pruebas de activación plaquetaria para caracterizar el alcance de este fenómeno en la infección por COVID-19 (75).

Otro estudio de cohorte de un solo centro, realizado por Cugno et al. 2021 (76), evaluó a 148 pacientes con COVID-19, a los cuales se les agrupó según su gravedad, además de un grupo control, donde se midieron marcadores de la activación del complemento sC5b-9 y C5a y para el daño endotelial, se midió el FvW, t-PA, PAI-1, trombomodulina soluble sTM, y selectina endotelial soluble (sE-selectina). En cuanto a los resultados, los niveles plasmáticos de sC5b-9 y C5a, estos se elevaron en los tres grupos de pacientes con COVID-19 frente a el grupo control, presentando diferencias estadísticamente significativas en los niveles de sC5b-9 entre los pacientes con enfermedad leve y moderada ($p = 0,001$), enfermedad moderada y grave ($p = 0,026$) y entre leve y grave ($p = 0,0001$). En cuanto a los niveles de C5a, también fueron más altos en los tres grupos de pacientes, pero no presentaron diferencias significativas entre los grupos. Los niveles plasmáticos de FvW fueron significativamente más altos en los pacientes con enfermedad leve: (263%, $p = 0,0001$), enfermedad moderada: (374%, $p = 0,0001$) y enfermedad grave (395 %, $p = 0,0001$) y también se presentó una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con enfermedad leve y moderada ($p = 0,001$) y entre pacientes leves y graves ($p = 0,0001$). Los niveles más altos se encontraron en la enfermedad moderada y grave, lo que se reflejaría la asociación entre la gravedad de la enfermedad y los productos de activación del complemento. Los niveles de antígeno t-

PA, antígeno PAI-1, sTM y sE-selectina presentaron una elevación en estos marcadores en comparación con el grupo control, en donde solo en los niveles plasmáticos de antígeno t-PA se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con enfermedad leve y moderada ($p = 0,012$). Por lo que se concluye que los niveles de C5a y sC5b-9 aumentaron en pacientes con la enfermedad en todos sus grados y que el aumento fue proporcional a la gravedad de la enfermedad, mientras que los niveles disminuyeron después de la mejoría clínica. Además, la correlación entre los niveles circulantes de sC5b-9 y el FvW durante el curso de la enfermedad activa, sugiere que la activación del complemento desempeña un papel activo en la fisiopatología de la COVID-19, por lo que, medir los productos de activación del complemento, puede proporcionar biomarcadores sensibles y útiles de la gravedad de la COVID-19 (76).

En un estudio realizado por la investigadora Bhatnagar et al. 2021 (77), se evaluaron tejidos de autopsia fijada con formalina y con parafina (FFPE) de 64 pacientes, con 21 pacientes con COVID-19 confirmado y 43 con sospecha de COVID-19. Se desarrollaron 2 ensayos convencionales de RT-PCR (cRT-PCR) para la detección de SARS-CoV-2 en tejidos FFPE, utilizando los cebadores recientemente diseñados dirigidos al gen de la proteína S y gen de la nucleocápside (N). Se estudió también la localización celular del ARN del SARS-CoV-2 y la caracterización viral por hibridación in situ (ISH), de ARN subgenómico y secuenciación del genoma completo. En cuanto a los resultados, se confirmó la presencia de SARS-CoV-2 en tejidos pulmonares y traqueales de 17 de 32 (53 %) pacientes con cRT-PCR positivo. El ARN del SARS-CoV-2 fue localizado por ISH en membranas hialinas, neumocitos y macrófagos de los pulmones, células epiteliales de las vías respiratorias, células endoteliales y paredes de vasos del tronco encefálico, leptomeninges, pulmón, corazón, hígado, riñón y páncreas. La variante D614G se detectó en 9 casos de pacientes positivos para RT-PCR. Por lo que se concluyó que la replicación del SARS-CoV-2 en las vías respiratorias superiores durante el curso temprano de la enfermedad, seguida de una replicación activa en los pulmones hasta por 2 semanas, sugiere que puede haber una ventana de oportunidad más amplia para la terapia antiviral intervencionista. Además, de que se sugiere que la infección directa de SARS-CoV-2 en

las células endoteliales vasculares puede desempeñar un papel crucial en la modulación de la disfunción endotelial y la trombosis, desencadenando una respuesta inmune posterior del hospedero, causando complicaciones vasculares y manifestaciones graves (77).

En otro estudio de Babkina et al. 2022 (78), se analizaron los informes de autopsia y los materiales de autopsia pulmonar de 29 pacientes que murieron en octubre de 2020 con infección confirmada por el nuevo coronavirus. Las causas directas de muerte fueron insuficiencia respiratoria en 28 casos y embolismo pulmonar masivo en 1 caso. En cuanto a los resultados, en los estudios morfológicos se observaron alteraciones pulmonares como descamación del epitelio bronquial y alveolar, alteraciones circulatorias como edema alveolar, membranas hialinas, hemorragias alveolares, congestión microcirculatoria, trombos vasculares pulmonares, junto con procesos compensatorios y adaptativos como la fibrosis. Por otra parte, en el estudio inmunohistoquímico de FvW, se encontró una inmunorreacción positiva para FvW en el endotelio de grandes vasos y microcirculatorios, líquido edematoso y trombos como se muestra en la figura 18.

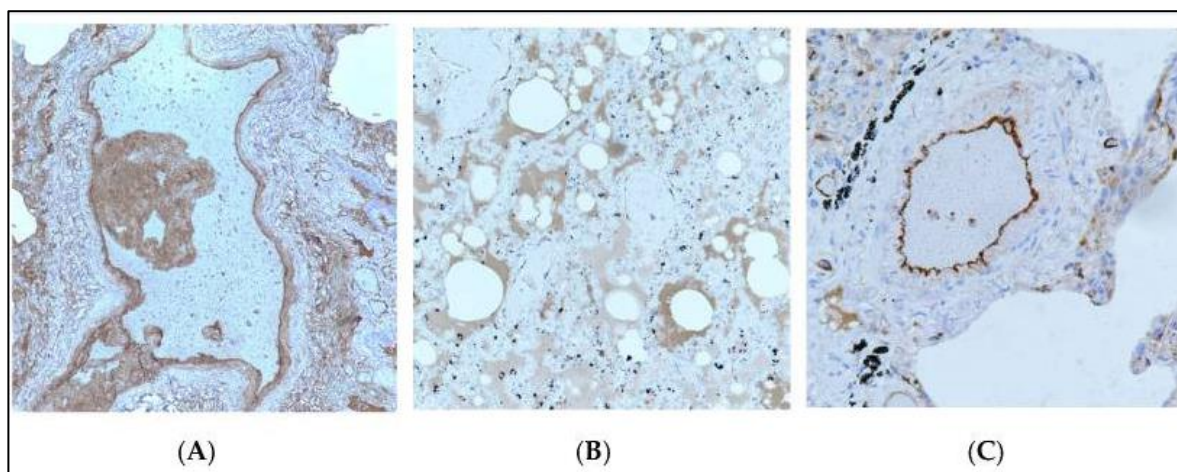


Figura 18: Inmunostinción de FvW positiva (marrón). Se encontro inmunorreacción positiva para FvW en el endotelio de los vasos grandes y microcirculatorios, liquido edematoso y trombos, en donde en (A) se encuentra el trombo mural, aumento de x100; en (B) el líquido edematoso en los alvéolos, aumento de x200; y en (C) el endotelio vascular, aumento de x400. Tomada de Babkina et al. 2022 (78).

Se concluyó que se produce un aumento de FvW en el endotelio pulmonar, asociado a una tendencia hacia el aumento de la tasa de trombosis arterial pulmonar en pacientes con una duración de la enfermedad de más de 10 días, además de que la formación de trombos en COVID-19 no se limita a los vasos pulmonares. Esto último se confirma por complicaciones existentes en estos pacientes, tales como accidente cerebrovascular isquémico, isquemia intestinal, trombosis sinusoidal hepática y coagulación intravascular diseminada, pues según los resultados de los estudios que confirman el aumento de los niveles de FvW y la inhibición y/o disminución de la actividad de ADAMTS-13 en COVID-19, podría ser que los cambios descritos en el endotelio vascular pulmonar sean sistémicos, donde el FvW endotelial juega un papel clave en la formación de trombos en todos los órganos (78).

Los principales estudios relacionados a la endoteliopatías que se desarrollaron en durante la infección por SARS-CoV-2 que han sido descritos en este trabajo, se muestran como resumen en la Tabla 5.

Tabla 5 Estudios relacionados a endoteliopatías desarrollada en la infección por SARS-CoV-2

Titulo	Referencia
Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis	(74)
Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study	(75)
“Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity	(76)
Evidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication and Tropism in the Lungs, Airways, and Vascular Endothelium of Patients With Fatal Coronavirus Disease 2019: An Autopsy Case Series	(77)
The Role of Von Willebrand Factor in the Pathogenesis of Pulmonary Vascular Thrombosis in COVID-19	(78)
Elaboración propia G. Vásquez (2022).	

Los diversos estudios que fueron descritos en esta memoria, han demostrado la relación que existe entre la infección por SARS-CoV-2 y el daño endotelial, pues la infección viral va a generar un incremento de los biomarcadores plasmáticos que se han asociado a la infección como el fibrinógeno, dímero D, FvW y P-selectina, ya que estas juegan un papel crucial en las anomalías de la coagulación y la disfunción endotelial, provocando que los pacientes COVID-19 positivo de hipercoagulación, trombocitopenia y acompañada del desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda, que en algunos casos se presentan una de las consecuencias más relevantes como el fenómeno trombotico vascular que se da a nivel periférico e intrapulmonar promoviendo así los microtrombos pulmonares, además de que cuando se presentan niveles elevados de fibrinógeno se

genera una hiperviscosidad lo que se debe a la mayor tendencia a la formación de pilas de monedas de eritrocitos o rouleaux, lo que puede ocurrir debido a la presencia de inflamación y un aumento de las proteínas de fase aguda en circulación, por lo que, estos efectos serian responsables de la progresión y gravedad de la enfermedad, un resumen de los mecanismos que se desarrollan durante la infección se muestra en la figura 19.

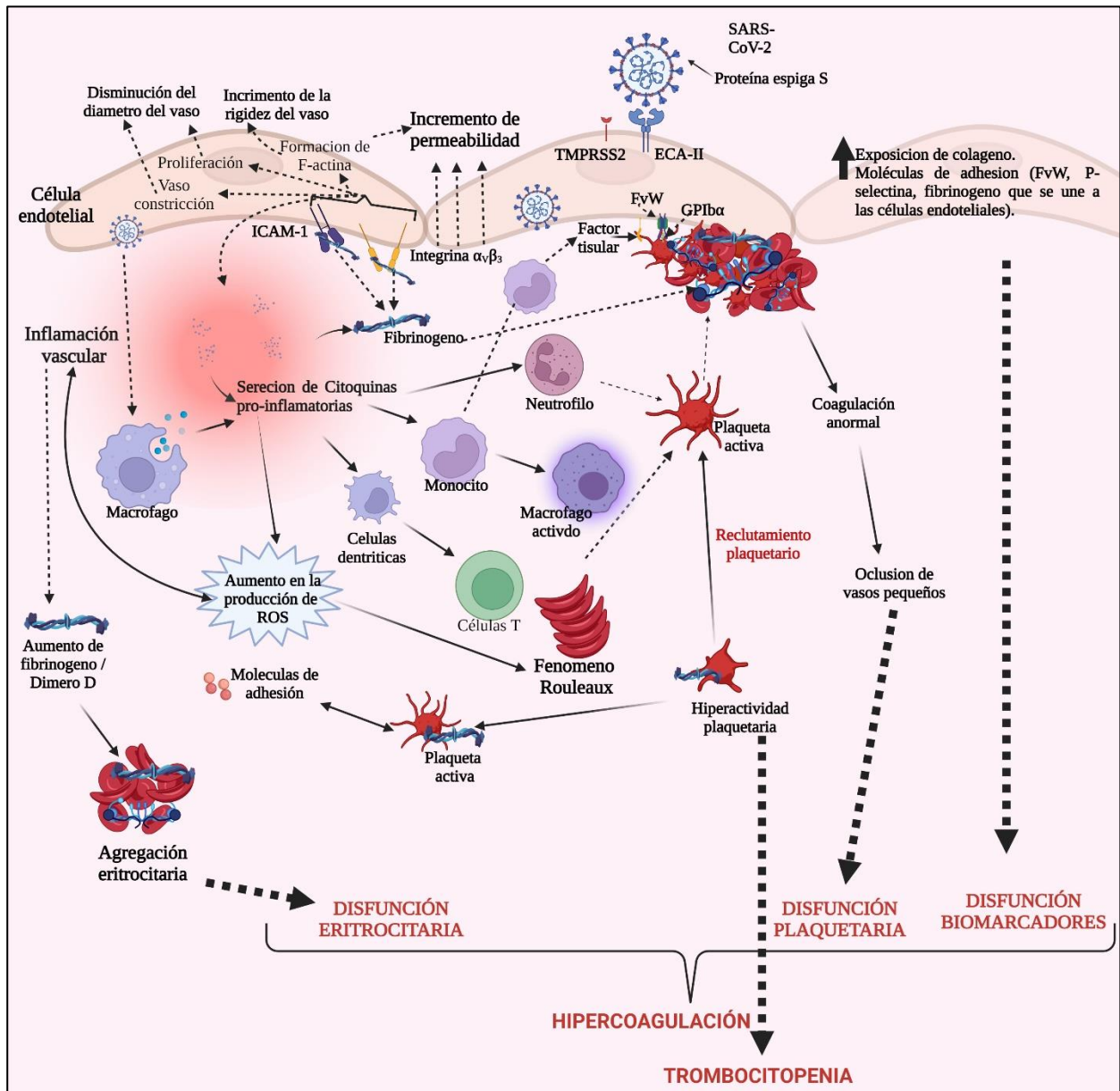


Figura 19: Resumen esquemático del efecto de la infección por SARS-CoV-2 en la interacción endotelio-plaqueta. Elaboración propia G. Vásquez (2022).

6 CONCLUSIONES

El endotelio vascular es un tejido que cumple un rol importante en la homeostasis vascular, manteniendo un delicado equilibrio entre la secreción de vasodilatadores y vasoconstrictores, pues sintetiza una serie de sustancias bioactivas que moderan el tono vascular entre las que se destacan las sustancias vasodilatadoras como el NO \cdot y prostaciclina (PGI $_2$), por lo que un déficit en la producción NO \cdot se considera uno de los sucesos más significativos que llevan a un mal funcionamiento del endotelio. En cuanto a las sustancias vasoconstrictoras, se destacan la endotelina-1, angiotensina II y tromboxano A $_2$.

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) también aporta en la mantención homeostasis regulando la presión arterial y los fluidos corporales. En ese sistema participan los receptores ECA y ECA-II que van a regular la expresión de ANG-II, la cual en condiciones patológicas si se encuentra activada constantemente, va a ejercer efectos perjudiciales en el ser humano, como generar hipertensión, enfermedades cardiovasculares y enfermedades renales, dañando el endotelio vascular.

En cuanto a las plaquetas, estas son parte celular de la hemostasia y de la trombosis. Las plaquetas ruedan sobre el endotelio vascular y cuando el endotelio se activa, las plaquetas se reclutan para reparar el endotelio dañado: esta adhesión la realizan por medio de plaqueta-GP1b α y endotelio-FVW, por lo tanto, cuando el daño en el endotelio persiste e induce una desregulación, se le denomina disfunción endotelial, que se caracteriza en que el endotelio presenta una alteración fenotípica y funcional, en donde va aumentar la actividad procoagulante, proinflamatoria, prooxidante y proliferativa, que van a favorecer la aparición de distintas patologías vasculares, con una menor producción y disponibilidad de generar NO \cdot .

En cuanto al brote de SARS-CoV-2, este ha sido ampliamente estudiado debido a los efectos que se han reportado en los pacientes que contrajeron esta infección viral, pues se ha descubierto que este virus ingresa al organismo mediante la unión de su proteína S a la célula hospedadora. El SARS-CoV-2 se une a las células corporales que expresan ECA-II y TMPRSS2 en su superficie, lo que causa una respuesta inflamatoria sistémica, que inicia una *tormenta de citoquinas*, lo que va a llevar a que se puedan presentar respuestas patógenas graves como daño cardíaco, falla renal, diarrea y riesgo de sufrir una neumonía grave o muerte asociada a COVID-19.

Los estudios presentados en esta memoria sugieren que el estado crítico de la infección por COVID-19 está relacionado con las elevaciones plasmáticas de distintos biomarcadores, siendo los principales el FvW, P-selectina soluble, sTM y sCD40L, lo que indicarían que la endotelopatía y la activación plaquetaria se encuentran presentes en casi todos los casos de coagulopatías asociadas a COVID-19, pues la mayor liberación de FvW, la activación plaquetaria, su asociación al endotelio alterado e hipercoagulabilidad, generaría manifestaciones clínicas protrombóticas asociada a COVID-19, que pueden incluir trombosis venosa, arterial y microvascular, por lo tanto, podrían desempeñar un rol importante en la progresión de la enfermedad.

Los factores responsables de esta endotelopatía y activación plaquetaria durante la infección aún requieren una mayor investigación, pues los estudios presentados tienen la limitación de presentar grupos de estudio reducidos, pero se podría proponer que la infección viral directa de las células endoteliales, el daño colateral al tejido como resultado de la infiltración y activación inmunitaria, además de la activación del complemento y la tormenta de citoquinas inflamatorias, juegan un papel central en la gravedad de la enfermedad de COVID-19. La comprensión y manejo de estos mecanismos serían de gran relevancia para el diseño de estrategias terapéuticas conducentes a evitar la manifestación grave de enfermedades virales que involucren al sistema cardiovascular.

Por lo que se sugiere que es necesario seguir investigando de forma experimental de cómo ocurre la infección por SARS-CoV-2 en las células endoteliales, pues son estas las que presentan un papel fundamental en el inicio de la infección, ya que son las células que más expresan el receptor ECA-II y son las que van a desencadenar la *tromboinflamación*, con el aumento de los biomarcadores, además de la pérdida de la función tromboprotectora, generando un daño en el glucocálix y la disminución de la producción de NO. A nivel pulmonar, esta infección va a generar endotelitis y vasculitis, la cual, hasta el momento, se desconoce si es producto de la infección directa por SARS-CoV-2 o por la respuesta inmunitaria que se produce por la infección. Por lo que, se podría proponer que, dada la importancia que presentan las células endoteliales en la infección por SARS-CoV-2 y posterior reacción en cadena proinflamatoria y protrombótica, es que el diseño terapéutico considere la infección y daño a estas células, generando una inhibición en la replicación del genoma viral y manteniendo la integridad de sistema cardiovascular, que es clave en la gravedad de la infección de COVID19.

7 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kwaifa IK, Bahari H, Yong YK, Noor SM. Endothelial Dysfunction in Obesity-Induced Inflammation: Molecular Mechanisms and Clinical Implications. *Biomolecules*. 2020;10(2).
2. Carvajal Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2017;34(2):90-100.
3. Mussbacher M, Salzmann M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, et al. Cell Type-Specific Roles of NF- κ B Linking Inflammation and Thrombosis. *Front Immunol*. 2019;10:85.
4. Carvajal Carvajal C. Reactive oxygen species: training, function and oxidative stress. *Medicina Legal de Costa Rica*. 2019;36(1):91-100.
5. Wang H, Wang L, Xie Z, Zhou S, Li Y, Zhou Y, et al. Nitric Oxide (NO) and NO Synthases (NOS)-Based Targeted Therapy for Colon Cancer. *Cancers*. 2020;12(7):1881.
6. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*. 2012;33(7):829-37d.
7. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012;33(7):829-37, 37a-37d.
8. Alejandro Guillermo A, Áñez Vermolen J, Andara CV, Valmore Bermúdez P, Bermúdez Arias F. Mecanismos moleculares de la disfunción endotelial: de la síntesis a la acción del óxido nítrico. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*. 2006;25:54-9.
9. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1627-738.
10. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021;33(3):151-7.
11. Repsold L, Joubert AM. Platelet Function, Role in Thrombosis, Inflammation, and Consequences in Chronic Myeloproliferative Disorders. *Cells*. 2021;10(11):3034.

12. Farré AL, Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Revista española de cardiología suplementos*. 2013;13:2-7.
13. Vega NB. Papel del calcio en la secreción de los gránulos alfa y densos en plaquetas humanas. 2013.
14. Gómez-Gómez B, Rodríguez-Weber FL, Díaz-Greene EJ. Fisiología plaquetaria, agregometría plaquetaria y su utilidad clínica. *Medicina interna de México*. 2018;34:244-63.
15. Zaidel E. ¿Cómo funcionan los antiagregantes plaquetarios? *Farmacología Cardiovascular, SIAC*. 2018.
16. da Silva Junior IA, de Sousa Andrade LN, Jancar S, Chammas R. Platelet activating factor receptor antagonists improve the efficacy of experimental chemo- and radiotherapy. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*. 2018;73(suppl 1):e792s-es.
17. Moroi M, Induruwa I, Farndale RW, Jung SM. Dimers of the platelet collagen receptor glycoprotein VI bind specifically to fibrin fibers during clot formation, but not to intact fibrinogen. *J Thromb Haemost*. 2021;19(8):2056-67.
18. Pérez Ruíz A, Delfín Soto O, Cairo Iturrioz M, Robaina Ruiz JM. Interrelación del equilibrio tromboxano A₂-prostaciclina y su modificación cuando se ingiere aspirina. *Revista Cubana de Estomatología*. 2015;52(1):0-.
19. Löf A, Müller JP, Brehm MA. A biophysical view on von Willebrand factor activation. *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(2):799-810.
20. Koupenova M, Clancy L, Corkrey HA, Freedman JE. Circulating Platelets as Mediators of Immunity, Inflammation, and Thrombosis. *Circulation research*. 2018;122(2):337-51.
21. Ivani PC. Estudio de la biogénesis de HNO por plaquetas humanas. 2017.
22. Grobler C, Maphumulo SC, Grobbelaar LM, Bredenkamp JC, Laubscher GJ, Lourens PJ, et al. Covid-19: The Rollercoaster of Fibrin(Ogen), D-Dimer, Von Willebrand Factor, P-Selectin and Their Interactions with Endothelial Cells, Platelets and Erythrocytes. *International journal of molecular sciences*. 2020;21(14):5168.
23. Mussbacher M, Salzman M, Brostjan C, Hoesel B, Schoergenhofer C, Datler H, et al. Cell Type-Specific Roles of NF- κ B Linking Inflammation and Thrombosis. *Frontiers in immunology*. 2019;10:85-.

24. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascular Pharmacology*. 2018;100:1-19.
25. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *International journal of biological sciences*. 2013;9(10):1057-69.
26. Sena CM, Pereira AM, Seíça R. Endothelial dysfunction — A major mediator of diabetic vascular disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2013;1832(12):2216-31.
27. Dhananjayan R, Koundinya KSS, Malati T, Kutala VK. Endothelial Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2016;31(4):372-9.
28. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med*. 2014;276(6):618-32.
29. Margetic S. Inflammation and haemostasis. *Biochemia medica*. 2012;22(1):49-62.
30. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovascular diabetology*. 2018;17(1):121-.
31. Kakouros N, Rade JJ, Kourliouros A, Resar JR. Platelet function in patients with diabetes mellitus: from a theoretical to a practical perspective. *International journal of endocrinology*. 2011;2011:742719-.
32. Corrales LC, Muñoz Ariza MM. Estrés oxidativo: origen, evolución y consecuencias de la toxicidad del oxígeno. *Nova*. 2012;10(18):213-25.
33. Macedo-Márquez A. La producción de especies reactivas de oxígeno (EROs) en las mitocondrias de *Saccharomyces cerevisiae*. *TIP Revista especializada en ciencias químico-biológicas*. 2012;15:97-103.
34. Rodríguez C, Luque N, Blanco I, Sebastian L, Barberà JA, Peinado VI, et al. Pulmonary Endothelial Dysfunction and Thrombotic Complications in Patients with COVID-19. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2021;64(4):407-15.
35. Evans PC, Rainger GE, Mason JC, Guzik TJ, Osto E, Stamataki Z, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for

Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovascular Research*. 2020;116(14):2177-84.

36. Amraei R, Rahimi N. COVID-19, Renin-Angiotensin System and Endothelial Dysfunction. *Cells*. 2020;9(7):1652.

37. Stadler K, Masignani V, Eickmann M, Becker S, Abrignani S, Klenk HD, et al. SARS--beginning to understand a new virus. *Nat Rev Microbiol*. 2003;1(3):209-18.

38. Abdelrahman Z, Li M, Wang X. Comparative Review of SARS-CoV-2, SARS-CoV, MERS-CoV, and Influenza A Respiratory Viruses. *Front Immunol*. 2020;11:552909.

39. Santos-Sánchez NF, Salas-Coronado R. Origen, características estructurales, medidas de prevención, diagnóstico y fármacos potenciales para prevenir y controlar COVID-19. *Medwave*. 2020;20(8).

40. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2021;54(2):159-63.

41. Yang D, Leibowitz JL. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus research*. 2015;206:120-33.

42. Kirtipal N, Bharadwaj S, Kang SG. From SARS to SARS-CoV-2, insights on structure, pathogenicity and immunity aspects of pandemic human coronaviruses. *Infection, genetics and evolution : journal of molecular epidemiology and evolutionary genetics in infectious diseases*. 2020;85:104502-.

43. He J, Tao H, Yan Y, Huang SY, Xiao Y. Molecular Mechanism of Evolution and Human Infection with SARS-CoV-2. *Viruses*. 2020;12(4).

44. Shang J, Wan Y, Luo C, Ye G, Geng Q, Auerbach A, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117(21):11727-34.

45. Osman EEA, Rehemtulla A, Neamati N. Why All the Fury over Furin? *Journal of medicinal chemistry*. 2022;65(4):2747-84.

46. Zhang Q, Xiang R, Huo S, Zhou Y, Jiang S, Wang Q, et al. Molecular mechanism of interaction between SARS-CoV-2 and host cells and interventional therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021;6(1):233.

47. Olivera JE. SARS-COV-2: Origen, estructura, replicación y patogénesis. *Rev ALERTA INS Salvador*. 2020;3(2).
48. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and Coronavirus Disease 2019: What We Know So Far. *Pathogens*. 2020;9(3).
49. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends in immunology*. 2020;41(12):1100-15.
50. Ruiz-Bravo A, Jiménez-Valera M. SARS-CoV-2 y pandemia de síndrome respiratorio agudo (COVID-19). *Ars Pharmaceutica (Internet)*. 2020;61:63-79.
51. Woodby B, Arnold MM, Valacchi G. SARS-CoV-2 infection, COVID-19 pathogenesis, and exposure to air pollution: What is the connection? *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2021;1486(1):15-38.
52. Hou YJ, Okuda K, Edwards CE, Martinez DR, Asakura T, Dinnon KH, et al. SARS-CoV-2 Reverse Genetics Reveals a Variable Infection Gradient in the Respiratory Tract. *Cell*. 2020;182(2):429-46.e14.
53. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Seminars in Immunopathology*. 2017;39(5):529-39.
54. İnandıklioğlu N, Akkoc T. Immune Responses to SARS-CoV, MERS-CoV and SARS-CoV-2. In: Turksen K, editor. *Cell Biology and Translational Medicine, Volume 9: Stem Cell-Based Therapeutic Approaches in Disease*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 5-12.
55. Cuschieri S, Grech S. COVID-19 and diabetes: The why, the what and the how. *Journal of diabetes and its complications*. 2020;34(9):107637-.
56. Gasmi A, Peana M, Pivina L, Srinath S, Gasmi Benahmed A, Semenova Y, et al. Interrelations between COVID-19 and other disorders. *Clinical immunology (Orlando, Fla)*. 2021;224:108651-.
57. Ejaz H, Alsrhani A, Zafar A, Javed H, Junaid K, Abdalla AE, et al. COVID-19 and comorbidities: Deleterious impact on infected patients. *Journal of infection and public health*. 2020;13(12):1833-9.

58. Peng M, He J, Xue Y, Yang X, Liu S, Gong Z. Role of Hypertension on the Severity of COVID-19: A Review. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2021;78(5):e648-e55.
59. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *American journal of hypertension*. 2020;33(5):373-4.
60. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes & metabolic syndrome*. 2020;14(3):247-50.
61. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2020;109(5):531-8.
62. Xiong T-Y, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *European heart journal*. 2020;41(19):1798-800.
63. Ma L, Song K, Huang Y. Coronavirus Disease-2019 (COVID-19) and Cardiovascular Complications. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2021;35(6):1860-5.
64. Sáenz Morales OA, Rubio AM, Yomayusa N, Gamba N, Garay Fernández M. Coagulopathy in SARS-CoV-2 (COVID-19) virus infection: From pathophysiological mechanisms to diagnosis and treatment. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. 2022;22(1):44-54.
65. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(9):2103-9.
66. López-Reyes R, Oscullo G, Jiménez D, Cano I, García-Ortega A. Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica. *Archivos de Bronconeumología*. 2021;57:55-64.
67. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology (Carlton, Vic)*. 2018;23(2):130-7.
68. Serra Valdes MÁ. COVID-19. De la patogenia a la elevada mortalidad en el adulto mayor y con comorbilidades. *Revista Habanera de Ciencias Médicas*. 2020;19(3).
69. Stratton CW, Tang YW, Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J Med Virol*. 2021;93(3):1320-42.

70. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of heart and lung transplantation : the official publication of the International Society for Heart Transplantation*. 2020;39(5):405-7.
71. Hernando JEC. Criterios de seguimiento de los pacientes con afectación respiratoria grave por SARS-CoV-2. *FMC - Formación Médica Continuada en Atención Primaria*. 2021;28(5):266-72.
72. Price LC, McCabe C, Garfield B, Wort SJ. Thrombosis and COVID-19 pneumonia: the clot thickens! : *Eur Respiratory Soc*; 2020.
73. Sanz JM, Gómez Lahoz AM, Martín RO. Role of the immune system in SARS-CoV-2 infection: immunopathology of COVID-19. *Medicine*. 2021;13(33):1917-31.
74. Andrianto, Al-Farabi MJ, Nugraha RA, Marsudi BA, Azmi Y. Biomarkers of endothelial dysfunction and outcomes in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: A systematic review and meta-analysis. *Microvascular research*. 2021;138:104224-.
75. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, Chang CH, Zhang H, Bahel P, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology*. 2020;7(8):e575-e82.
76. Cugno M, Meroni PL, Gualtierotti R, Griffini S, Grovetti E, Torri A, et al. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity. *Journal of autoimmunity*. 2021;116:102560-.
77. Bhatnagar J, Gary J, Reagan-Steiner S, Estetter LB, Tong S, Tao Y, et al. Evidence of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication and Tropism in the Lungs, Airways, and Vascular Endothelium of Patients With Fatal Coronavirus Disease 2019: An Autopsy Case Series. *The Journal of infectious diseases*. 2021;223(5):752-64.
78. Babkina AS, Ostrova IV, Yadgarov MY, Kuzovlev AN, Grechko AV, Volkov AV, et al. The Role of Von Willebrand Factor in the Pathogenesis of Pulmonary Vascular Thrombosis in COVID-19. *Viruses*. 2022;14(2):211.