

REPORTE BREVE N° 35

FISIOPATOLOGÍA DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19

Última actualización: 15 de junio de 2020

INTRODUCCIÓN

El síndrome respiratorio agudo severo por SARS-CoV-2 que causa la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) ha evolucionado rápidamente de un brote epidémico en Wuhan – China a una pandemia que ha afectado a más de 10 millones de personas a nivel mundial (JHU 2020). Recientes estudios realizados en pacientes con COVID-19, sugieren que las complicaciones de esta enfermedad están relacionadas con alteraciones en los procesos de hemostasis, como la activación de la cascada de coagulación (Boccia et al. 2020; Han et al. 2020; Tang et al. 2020a). En los casos severos por COVID-19, se ha reportado que desarrollan un tipo de síndrome de dificultad respiratoria aguda, caracterizado por incrementar la cantidad de factores de coagulación (Yang et al. 2020).

El concepto de coagulación sanguínea data desde 1960 cuando se propuso el modelo de “cascada de la coagulación”, para explicar un proceso enzimático secuencial y limitado sobre la superficie de las plaquetas, con el cual se favorece la generación de trombina (Davie y Ratnoff 1964; Macfarlane 1964). El modelo consiste en una vía intrínseca y otra extrínseca, que convergen en la activación de factor X; y una vía común (Palta, Saroa, y Palta 2014) que termina con la generación de fibrina. La vía extrínseca es el primer paso en la hemostasis mediada por el plasma. Esta vía es activada por el factor tisular (FT), que es expresado en el tejido subendotelial. En condiciones normales, el endotelio vascular minimiza el contacto entre el FT y los procoagulantes presentes en el plasma (Palta, Saroa, y Palta 2014). En paralelo ocurre la vía intrínseca, que inicia tras un daño vascular con el factor XII. El factor XII se activa por la calicreína, y este factor en conjunto con el calcio, el factor VIII y los fosfolípidos forman el completo “tenasa intrínseca” que activa al factor X. Finalmente, en la vía común convergen las dos vías descritas. En esta vía el factor X activado junto con el factor V (protrombina), y el complejo protrombinasa convierten a la protrombina en trombina. Luego, la trombina rompe el fibrinógeno y produce fibrina, creando una red que estabiliza el coágulo (Palta, Saroa, y Palta 2014).

En general, se conoce que en las infecciones virales existe una activación de la cascada de coagulación atípica; sin embargo, en pacientes con COVID-19 no se conocen aún los mecanismos exactos que originan estas coagulopatías (Li et al. 2020). La evidencia previa al COVID-19, indica que, durante las infecciones, el sistema de coagulación sanguínea es activado y los componentes del sistema hemostático participan directamente en la respuesta inmune y la modulación del sistema inmune (Antoniak 2018). La activación de la coagulación limita la diseminación del patógeno y participa de la eliminación del patógeno y reparación del tejido (Antoniak 2018). La vía de coagulación normal representa un balance entre la procoagulación, responsable de la formación de coágulos, y los mecanismos inhibidores de la coagulación, denominados anticoagulantes. En el torrente sanguíneo predominan generalmente los anticoagulantes, por lo que la sangre no se coagula mientras está en circulación en los vasos sanguíneos. Sin embargo, cuando se rompe un vaso, se activan los procoagulantes de la zona del tejido dañado anulando a los anticoagulantes y formando el coágulo.

REPORTE BREVE N° 35 FISIOPATOLOGÍA DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19

En diversos estudios realizados en pacientes con COVID-19 se han observado valores anormales en los parámetros de coagulación; lo que sirve de soporte para argumentar el desequilibrio en los factores de coagulación que desarrollan en estos pacientes. Algunos de los parámetros de laboratorio evaluados en pacientes con COVID-19 y descritos en la literatura son: el tiempo de protrombina (segundos), tiempo de tromboplastina parcial activado (segundos), actividad antitrombina (%), fibrinógeno (g/L), producto de la degradación de la fibrina ($\mu\text{g/mL}$), y dímero D¹ ($\mu\text{g/mL}$), entre otros (Tang et al. 2020b; N. Chen et al. 2020; Huang et al. 2020). Adicionalmente, existen reportes de micro y macro trombosis en diversos órganos en estos pacientes (Henrina et al. 2020; Tang et al. 2020b; Deng et al. 2020; Wichmann et al. 2020).

Hoy en día, existe la necesidad de examinar los efectos del SARS-CoV-2 en los procesos de coagulación. Esto con el objetivo de entender que medicamentos podrían ser efectivos para el manejo de los casos más severos de la COVID-19. En ese sentido, el presente reporte breve describe lo que se conoce de la fisiopatología de COVID-19 con enfoque en la cascada de coagulación.

MÉTODOS

La búsqueda sistemática de la literatura se realizó el 15 de junio de 2020 en las bases de datos de PubMed, en Medline a través de OVID, medRxiv y BioRxiv². Con la finalidad de obtener información sobre la cascada de coagulación en pacientes con COVID-19, las búsquedas realizadas en las bases de datos incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados con el tema de interés. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual revisando las referencias de los estudios previamente identificados. La elaboración de las estrategias de búsqueda fue específica para cada una de las bases de datos.

RESULTADOS

En total se identificaron 112 registros en la búsqueda bibliográfica, los cuales fueron importados a un programa de gestión de referencias para la eliminación de duplicados, quedando 91 registros. Estos registros fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para ser seleccionados según el título y resumen, quedando 42 publicaciones. Luego, estos artículos pasaron por una lectura rápida del texto completo, quedando finalmente 7 artículos publicados (Jose y Manuel 2020; Marchandot et al. 2020; Varga et al. 2020; Tang et al. 2020b; N. Chen et al. 2020; Huang et al. 2020;

¹ Producto de degradación de la fibrina, su presencia indica un proceso de fibrinólisis posterior a una trombosis. Sus niveles elevados se encuentran en casos de trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, coagulación intravascular diseminada, neumonía, entre otros.

² Repositorio de acceso abierto de artículos científicos aún no publicados (sin revisión por pares) sobre ciencias de la salud y biología.

REPORTE BREVE N° 35
FISIOPATOLOGÍA DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19

Xiong, Liang, y Wei 2020) y un artículo en fase de prepublicación DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20086397>.

A continuación, se describen algunos de los potenciales mecanismos que intentan explicar la presencia de trastornos de la coagulación en pacientes con infección por SARS-CoV-2:

i. Alteración de los reguladores de trombina (Jose y Manuel 2020)

Publicado el 27 de abril de 2020

La trombina promueve la formación de un coágulo activando las plaquetas y convirtiendo el fibrinógeno en fibrina; sin embargo, la trombina también ejerce múltiples efectos celulares que pueden incrementar la vía de inflamación de los receptores de proteasa-activada (PAR *por sus siglas en inglés*), principalmente PAR-1 (Jose y Manuel 2020). Jose & Manuel establecen que la trombina es el mayor activador de los PAR (Jose y Manuel 2020). Dentro de este grupo de receptores se encuentra el PAR1 que parece ser un elemento clave en el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo³ (SDRA) (José, Williams, y Chambers 2014).

La producción de trombina es regulada por la antitrombina III, inhibidor de la vía del factor tisular y el sistema de la proteína C. Sin embargo, durante los procesos de inflamación, estos factores de regulación se ven alterados lo que puede explicar la aparición de microtrombosis, la coagulación intravascular diseminada (CID) y la falla multiorgánica. Este desequilibrio entre los factores coagulantes y anticoagulantes pueden ser evidenciados por el aumento de los niveles de dímero D en pacientes con neumonía por COVID-19.

En ese sentido, en un estudio observacional, que comparó 183 pacientes sobrevivientes a la COVID-19 versus no sobrevivientes, reportaron valores de dímero D, tiempo de protrombina, y el conteo de plaquetas estadísticamente más elevados en el grupo de no sobrevivientes ($p < 0.05$) (Tang et al. 2020b). En otro estudio observacional realizado por Huang et al., que evaluó 41 pacientes con COVID-19, los cuales fueron agrupados en pacientes admitidos en la UCI y aquellos que no fueron admitidos en la UCI, los autores observaron diferencias estadísticamente significativas en el tiempo de protrombina y el dímero D, siendo mayores los valores en el grupo de pacientes que fueron ingresados a UCI (Huang et al. 2020). En un metaanálisis realizado por Xiong et al., (Xiong, Liang, y Wei 2020) que analizó nueve estudios (J. Zhang et al. 2020; Han et al. 2020; Huang et al. 2020; M. Liu et al. 2020; Mao et al. 2020; Yd et al. 2020; Wan et al. 2020; Wang et al. 2020; Wu et al. 2020), los autores reportaron niveles de dímero D y tiempo de protrombina significativamente mayores en pacientes con COVID-19 severo en comparación con pacientes con COVID-19 leve (Xiong, Liang, y Wei 2020). En otro estudio retrospectivo realizado por Zhang et al., donde se reportan las características clínicas de 82 pacientes fallecidos por COVID-19, los autores identificaron que, en la evaluación realizada durante la admisión de los pacientes, el 24.3 % de los pacientes

³ Afección caracterizada por una acumulación de líquido en los sacos de aire de los pulmones que no permite que el oxígeno llegue a los órganos.

REPORTE BREVE N° 35
FISIOPATOLOGÍA DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19

tenía trombocitopenia y valores de dímero D elevados (97.1 %). Luego de 24 horas de fallecidos, el 63.2 % continuaba presentando trombocitopenia, y todos tenían los valores del dímero D elevados. (B. Zhang et al. 2020). En un estudio realizado en 75 pacientes post mortem, las pruebas de coagulación también evidenciaron valores elevados de dímero D en 38.7 % de los pacientes (Previtali et al. 2020).

ii. La hipoxemia prolongada y severa (Marchandot et al. 2020)

Publicado el 31 de mayo de 2020

La hipoxemia se define como un nivel de oxígeno en sangre inferior al normal, y es considerado un signo de un problema relacionado con la respiración o la circulación (Mayo Clinic 2020). Marchandot et al., consideran este mecanismo debido a que la inflamación severa del pulmón y la alteración del intercambio gaseoso pulmonar en la COVID-19 pueden estimular la trombosis a través de la vía de señalización dependiente del factor de transcripción inducible por hipoxia (Gupta, Zhao, y Evans 2019). La hipoxemia ha sido descrita en pacientes con COVID-19 (Grasselli et al. 2020; Xie et al. 2020; Mo et al. 2020). Asimismo, en la literatura también describen el desarrollo de SDRA, que provoca hipoxemia, en aproximadamente 40 % en pacientes con neumonía por COVID-19 (Wu et al. 2020).

iii. Inflamación (Marchandot et al. 2020)

Publicado el 31 de mayo de 2020

Marchandot et al., consideran que la inflamación puede estar relacionada con las características protrombóticas de los pacientes con COVID-19. Esto debido a que se conoce que a través de la vía inflamatoria existen varios factores de riesgo que pueden desencadenar la trombogénesis (Libby et al. 2018). Existen estudios que reportan que en pacientes con COVID-19 en fases avanzadas, se han observado niveles elevados de biomarcadores inflamatorios y citoquinas (Zhu et al. 2020; Zhou et al. 2020; J. Liu et al. 2020; Qin et al. 2020). La generación de las citocinas de inflamación, junto con el daño endotelial pueden incrementar la expresión del factor tisular y aumentar aún más el estado protrombótico en pacientes con COVID-19 (Lillicrap 2020).

iv. La activación endotelial (Varga et al. 2020)

Publicado el 15 de abril de 2020

Las células endoteliales forman una monocapa que recubre la cara interna de los vasos sanguíneos y el corazón. La función del endotelio es mantener la homeostasis vascular, regulando el flujo y la perfusión a través de cambio en el diámetro y el tono vascular (Carvajal Carvajal 2017). La disfunción endotelial comprende un desbalance entre los factores vasoconstrictores y vasodilatadores, que generan características proinflamatorias y/o procoagulantes (Carvajal Carvajal 2017). Existe evidencia que propone que el endotelio es el órgano clave para la infección por SARS-CoV-2 (Escher, Breakey, y Lammle 2020; Sardu et al. 2020). En humanos, se han hallado valores altos de expresión de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en el epitelio pulmonar, en el miocardio y en las células endoteliales venosas y arteriales (L. Chen

REPORTE BREVE N° 35
FISIOPATOLOGÍA DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19

et al. 2020, 2; Varga et al. 2020; Ferrario Carlos M. et al. 2005). En un estudio de series de casos, Varga et al., describen la infección directa de las células endoteliales por el SARS-CoV-2 y la inflamación endotelial difusa evidenciando la importancia de la patogénesis del endotelio en el transcurso de la COVID-19 (Varga et al. 2020). Estos resultados sugieren que la inducción de endotelitis en varios órganos como consecuencia de la participación viral y de la respuesta inflamatoria del hospedero son facilitadas por la infección del SARS-CoV-2. De esta manera, la activación y el daño celular endotelial debido a la unión del virus con los receptores ACE2 pueden promover la inflamación aguda y la hipercoagulabilidad; las cuales pueden ser de importancia para explicar la trombosis en estos pacientes (Varga et al. 2020).

v. Trombosis microvascular pulmonar (Marongiu, Grandone, y Barcellona 2020)
Publicado el 15 de abril de 2020

Marongiu et al., proponen que es posible que la trombosis pulmonar en pacientes con COVID-19, pueda inducir una disfunción endotelial protrombótica, que a su vez puede causar una inflamación aguda severa vía la liberación de complemento y citoquinas, y la activación de la coagulación de la sangre con microtrombosis vascular que induce el desarrollo de coagulación intravascular diseminada (CID), lo que resulta en SDR (Marongiu, Grandone, y Barcellona 2020). Los pacientes críticos con COVID-19 muestran una alteración de la microvasculatura pulmonar y alveolar asociada con plaquetas y factor de von Willebrand (VWF) anclados al endotelio lesionado y al depósito de fibrina intraalveolar formando microtrombos localizados/diseminados (Helms et al. 2020; Ciceri et al. 2020). Los reportes de trombosis microvascular focales y embolias pulmonares en estudios post mortem y en pacientes con COVID-19 demuestran las coagulopatías inducidas por el SARS-CoV-2 (Dolhnikoff et al. 2020; Marongiu, Grandone, y Barcellona 2020). En ese sentido, en un estudio donde se analizaron los resultados de 10 autopsias de pacientes con COVID-19, se identificaron histológicamente tromboembolias en cuatro casos y la presencia de microtrombosis fue frecuente en las arterias pulmonares y ocasionales en la próstata (Wichmann et al. 2020).

ANÁLISIS

Los principales mecanismos descritos en la literatura que intentan explicar la presencia de trastornos de la coagulación en pacientes con infección por SARS-CoV-2 son la alteración de los reguladores de trombina, la presencia de hipoxemia, la inflamación, la activación endotelial, y la trombosis microvascular pulmonar. Estos mecanismos se apoyan en los reportes de marcadores de inflamación y/o coagulación alterados en los pacientes con COVID-19, además del análisis de tejidos que evidencian la presencia de trombosis. No obstante, los estudios que reportan dichas alteraciones en los parámetros de coagulación en pacientes con COVID-19 es escasa (Tang et al. 2020b; Xiong, Liang, y Wei 2020; B. Zhang et al. 2020; Huang et al. 2020; Previtali et al. 2020; Wichmann et al. 2020). Adicionalmente, estos estudios presentan limitaciones que no permiten tener certeza de los hallazgos publicados. Algunas de estas limitaciones están

REPORTE BREVE N° 35
FISIOPATOLOGÍA DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19

relacionadas con el número pequeño de pacientes y el corto periodo de estudio que dificultan conocer la verdadera magnitud de las alteraciones en los marcadores de coagulación. Por otro lado, se debe tener en cuenta que los pacientes con los cuadros clínicos más severos de la COVID-19 presentan otras comorbilidades que pueden alterar los biomarcadores de coagulación.

Aunque se tiene información de la relación entre las vías de inflamación y coagulación durante otras infecciones virales, no se conoce detalladamente como estas dos vías interactúan en los casos de la COVID-19. Por esta razón, es necesario el desarrollo de estudios orientados a las ciencias básicas y fisiopatología que permitan conocer los mecanismos de la infección por SARS-CoV-2. Esto ayudaría a tener datos empíricos que ayuden a sustentar las teorías propuestas acerca de los efectos del SARS-CoV-2 sobre la cascada de coagulación. Adicionalmente, estos estudios ayudarían a establecer las bases biológicas que permitan mejorar la efectividad de los tratamientos para los pacientes con COVID-19.

CONCLUSIÓN

Con la evidencia disponible a la fecha (15 de junio de 2020), no es posible formular una conclusión sólida sobre los efectos del SARS-CoV-2 en el proceso de coagulación. En la literatura científica se han propuesto diversos mecanismos que intentan explicar las alteraciones en la cascada de coagulación reportadas en pacientes con COVID-19; sin embargo, los estudios sobre los cuales se basan estas propuestas presentan limitaciones metodológicas que generan incertidumbre sobre la validez de sus resultados. En ese sentido, se requieren de más estudios de ciencias básicas y de fisiopatología para los diferentes cursos clínicos en la COVID-19.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Antoniak, Silvio. 2018. «The coagulation system in host defense». *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2 (3): 549-57. <https://doi.org/10.1002/rth2.12109>.

Boccia, Matilde, Luigi Aronne, Benito Celia, Grazia Mazzeo, Maria Ceparano, Vito D'Agnano, Roberto Parrella, Tullio Valente, Andrea Bianco, y Fabio Perrotta. 2020. «COVID-19 and Coagulative Axis: Review of Emerging Aspects in a Novel Disease.» *Monaldi Archives for Chest Disease = Archivio Monaldi per Le Malattie Del Torace* 90 (2). <https://doi.org/10.4081/monaldi.2020.1300>.

Carvajal Carvajal, Carlos. 2017. «El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial». *Medicina Legal de Costa Rica* 34 (2): 90-100.

Chen, Liang, Xiangjie Li, Mingquan Chen, Yi Feng, y Chenglong Xiong. 2020. «The ACE2 Expression in Human Heart Indicates New Potential Mechanism of Heart Injury among Patients Infected with SARS-CoV-2». *Cardiovascular Research* 116 (6): 1097-1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.

Chen, Nanshan, Min Zhou, Xuan Dong, Jieming Qu, Fengyun Gong, Yang Han, Yang Qiu, et al. 2020. «Epidemiological and Clinical Characteristics of 99 Cases of 2019 Novel

REPORTE BREVE N° 35
FISIOPATOLOGÍA DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19

Coronavirus Pneumonia in Wuhan, China: A Descriptive Study». *Lancet (London, England)* 395 (10223): 507-13. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30211-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7).

Ciceri, Fabio, Luigi Beretta, Anna Mara Scandroglio, Sergio Colombo, Giovanni Landoni, Annalisa Ruggeri, Jacopo Peccatori, et al. 2020. «Microvascular COVID-19 Lung Vessels Obstructive Thromboinflammatory Syndrome (MicroCLOTS): An Atypical Acute Respiratory Distress Syndrome Working Hypothesis». *Critical Care and Resuscitation: Journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*, abril.

Davie, Earl W., y Oscar D. Ratnoff. 1964. «Waterfall Sequence for Intrinsic Blood Clotting». *Science* 145 (3638): 1310-12. <https://doi.org/10.1126/science.145.3638.1310>.

Deng, Yan, Wei Liu, Kui Liu, Yuan-Yuan Fang, Jin Shang, Ling Zhou, Ke Wang, et al. 2020. «Clinical Characteristics of Fatal and Recovered Cases of Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China: A Retrospective Study». *Chinese Medical Journal* 133 (11): 1261–1267. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824>.

Dolhnikoff, Marisa, Amaro Nunes Duarte-Neto, Renata Aparecida de Almeida Monteiro, Luiz Fernando Ferraz da Silva, Ellen Pierre de Oliveira, Paulo Hilário Nascimento Saldiva, Thais Mauad, y Elnara Marcia Negri. 2020. «Pathological Evidence of Pulmonary Thrombotic Phenomena in Severe COVID-19». *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 18 (6): 1517-19. <https://doi.org/10.1111/jth.14844>.

Escher, Robert, Neal Breakey, y Bernhard Lammle. 2020. «Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation.» *Thrombosis research* 190 (vrn, 0326377): 62. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.014>.

Ferrario Carlos M., Jessup Jewell, Chappell Mark C., Averill David B., Brosnihan K. Bridget, Tallant E. Ann, Diz Debra I., y Gallagher Patricia E. 2005. «Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2». *Circulation* 111 (20): 2605-10. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.104.510461>.

Grasselli, Giacomo, Alberto Zangrillo, Alberto Zanella, Massimo Antonelli, Luca Cabrini, Antonio Castelli, Danilo Cereda, et al. 2020. «Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy». *JAMA* 323 (16): 1574-81. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>.

Gupta, Neha, You-Yang Zhao, y Colin E. Evans. 2019. «The Stimulation of Thrombosis by Hypoxia». *Thrombosis Research* 181 (septiembre): 77-83. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>.

Han, Huan, Lan Yang, Rui Liu, Fang Liu, Kai-lang Wu, Jie Li, Xing-hui Liu, y Cheng-liang Zhu. 2020. «Prominent Changes in Blood Coagulation of Patients with SARS-CoV-2 Infection». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 1 (ahead-of-print). <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>.

Helms, Julie, Charles Tacquard, François Severac, Ian Leonard-Lorant, Mickaël Ohana, Xavier Delabranche, Hamid Merdji, et al. 2020. «High Risk of Thrombosis in Patients with Severe SARS-CoV-2 Infection: A Multicenter Prospective Cohort Study». *Intensive Care Medicine* 46 (6): 1089-98. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06062-x>.

Henrina, Joshua, Iwan Cahyo Santosa Putra, Irvan Cahyadi, Hoo Felicia Hadi Gunawan, Alius Cahyadi, y Leonardo Paskah Suciadi. 2020. «Clinical Characteristics and Outcomes of Venous Thromboembolism in Patients Hospitalized for COVID-19: Systematic Review and

REPORTE BREVE N° 35
FISIOPATOLOGÍA DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19

Meta-Analysis». *MedRxiv*, junio, 2020.06.14.20130922.
<https://doi.org/10.1101/2020.06.14.20130922>.

Huang, Chaolin, Yeming Wang, Xingwang Li, Lili Ren, Jianping Zhao, Yi Hu, Li Zhang, et al. 2020. «Clinical Features of Patients Infected with 2019 Novel Coronavirus in Wuhan, China». *The Lancet* 395 (10223): 497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).

JHU, Johns Hopkins University. 2020. «COVID-19 Map». Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. 26 de junio de 2020. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.

Jose, Ricardo J, y Ari Manuel. 2020. «COVID-19 cytokine storm: the interplay between inflammation and coagulation». *The Lancet. Respiratory Medicine*, abril. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2).

José, Ricardo J., Andrew E. Williams, y Rachel C. Chambers. 2014. «Proteinase-Activated Receptors in Fibroproliferative Lung Disease». *Thorax* 69 (2): 190-92. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2013-204367>.

Li, Hui, Liang Liu, Dingyu Zhang, Jiuyang Xu, Huaping Dai, Nan Tang, Xiao Su, y Bin Cao. 2020. «SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses.» *Lancet (London, England)* 395 (10235): 1517-20. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X).

Libby, Peter, Joseph Loscalzo, Paul M Ridker, Michael E. Farkouh, Priscilla Y. Hsue, Valentin Fuster, Ahmed A. Hasan, y Salomon Amar. 2018. «Inflammation, Immunity, and Infection in Atherothrombosis: JACC Review Topic of the Week». *Journal of the American College of Cardiology* 72 (17): 2071-81. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.08.1043>.

Lillicrap, David. 2020. «Disseminated Intravascular Coagulation in Patients with 2019-NCov Pneumonia». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (4): 786-87. <https://doi.org/10.1111/jth.14781>.

Liu, Jing, Sumeng Li, Jia Liu, Boyun Liang, Xiaobei Wang, Wei Li, Hua Wang, et al. 2020. «Longitudinal Characteristics of Lymphocyte Responses and Cytokine Profiles in the Peripheral Blood of SARS-CoV-2 Infected Patients». SSRN Scholarly Paper ID 3539682. Rochester, NY: Social Science Research Network. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3539682>.

Liu, M., P. He, H. G. Liu, X. J. Wang, F. J. Li, S. Chen, J. Lin, P. Chen, J. H. Liu, y C. H. Li. 2020. «[Clinical characteristics of 30 medical workers infected with new coronavirus pneumonia]». *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi = Zhonghua Jiehe He Huxi Zazhi = Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases* 43 (0): E016. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0016>.

Macfarlane, R. G. 1964. «An Enzyme Cascade in the Blood Clotting Mechanism, and Its Function as a Biochemical Amplifier». *Nature* 202 (4931): 498-99. <https://doi.org/10.1038/202498a0>.

Mao, Ling, Huijuan Jin, Mengdie Wang, Yu Hu, Shengcai Chen, Quanwei He, Jiang Chang, et al. 2020. «Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China». *JAMA Neurology* 77 (6): 683-90. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.

Marchandot, Benjamin, Laurent Sattler, Laurence Jesel, Kensuke Matsushita, Valerie Schini-Kerth, Lelia Grunebaum, y Olivier Morel. 2020. «COVID-19 Related Coagulopathy: A Distinct Entity?» *Journal of Clinical Medicine* 9 (6). <https://doi.org/10.3390/jcm9061651>.

REPORTE BREVE N° 35
FISIOPATOLOGÍA DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19

Marongiu, Francesco, Elvira Grandone, y Doris Barcellona. 2020. «Pulmonary Thrombosis in 2019-NCov Pneumonia?» *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 18 (6): 1511-13. <https://doi.org/10.1111/jth.14818>.

Mayo Clinic. 2020. «Hipoxemia (bajo nivel de oxígeno en la sangre)». 2020. <https://www.mayoclinic.org/es-es/symptoms/hypoxemia/basics/definition/sym-20050930>.

Mo, Pingzheng, Yuanyuan Xing, Yu Xiao, Liping Deng, Qiu Zhao, Hongling Wang, Yong Xiong, et al. 2020. «Clinical Characteristics of Refractory COVID-19 Pneumonia in Wuhan, China». *Clinical Infectious Diseases*. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa270>.

Palta, Sanjeev, Richa Saroa, y Anshu Palta. 2014. «Overview of the coagulation system». *Indian Journal of Anaesthesia* 58 (5): 515-23. <https://doi.org/10.4103/0019-5049.144643>.

Previtali, Giulia, Michela Seghezzi, Valentina Moioli, Aurelio Sonzogni, Roberto Marozzi, Lorenzo Cerutti, Rudi Ravasio, Andrea Gianatti, Giovanni Guerra, y Maria Grazia Alessio. 2020. «THE PATHOGENESIS OF THROMBOEMBOLIC DISEASE IN COVID-19 PATIENTS: COULD BE A CATASTROPHIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME?» *medRxiv*, enero, 2020.04.30.20086397. <https://doi.org/10.1101/2020.04.30.20086397>.

Qin, Chuan, Luoqi Zhou, Ziwei Hu, Shuoqi Zhang, Sheng Yang, Yu Tao, Cuihong Xie, et al. 2020. «Dysregulation of Immune Response in Patients with COVID-19 in Wuhan, China». SSRN Scholarly Paper ID 3541136. Rochester, NY: Social Science Research Network. <https://doi.org/10.2139/ssrn.3541136>.

Sardu, Celestino, Jessica Gambardella, Marco Bruno Morelli, Xujun Wang, Raffaele Marfella, y Gaetano Santulli. 2020. «Is COVID-19 an Endothelial Disease? Clinical and Basic Evidence», abril. <https://doi.org/10.20944/preprints202004.0204.v1>.

Tang, Ning, Dengju Li, Xiong Wang, y Ziyong Sun. 2020a. «Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia». *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 18 (4): 844-47. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.

Tang, Ning, Dengju Li, Xiong Wang, y Ziyong Sun. 2020b. «Abnormal Coagulation Parameters Are Associated with Poor Prognosis in Patients with Novel Coronavirus Pneumonia.» *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH* 18 (4): 844-47. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.

Varga, Zsuzsanna, Andreas J. Flammer, Peter Steiger, Martina Haberecker, Rea Andermatt, Annelies S. Zinkernagel, Mandeep R. Mehra, Reto A. Schuepbach, Frank Ruschitzka, y Holger Moch. 2020. «Endothelial Cell Infection and Endotheliitis in COVID-19». *The Lancet* 395 (10234): 1417-18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30937-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30937-5).

Wan, Suxin, Yi Xiang, Wei Fang, Yu Zheng, Boqun Li, Yanjun Hu, Chunhui Lang, et al. 2020. «Clinical Features and Treatment of COVID-19 Patients in Northeast Chongqing». *Journal of Medical Virology* 92 (7): 797-806. <https://doi.org/10.1002/jmv.25783>.

Wang, Dawei, Bo Hu, Chang Hu, Fangfang Zhu, Xing Liu, Jing Zhang, Binbin Wang, et al. 2020. «Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China». *JAMA* 323 (11): 1061-69. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.

Wichmann, Dominic, Jan-Peter Sperhake, Marc Lütgehetmann, Stefan Steurer, Carolin Edler, Axel Heinemann, Fabian Heinrich, et al. 2020. «Autopsy Findings and Venous

REPORTE BREVE N° 35
FISIOPATOLOGÍA DE LA CASCADA DE COAGULACIÓN EN PACIENTES CON COVID-19

Thromboembolism in Patients With COVID-19». *Annals of Internal Medicine*, mayo. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>.

Wu, Chaomin, Xiaoyan Chen, Yanping Cai, Jia'an Xia, Xing Zhou, Sha Xu, Hanping Huang, et al. 2020. «Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China». *JAMA Internal Medicine*, marzo. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.

Xie, Jiang, Naima Covassin, Zhengyang Fan, Prachi Singh, Wei Gao, Guangxi Li, Tomas Kara, y Virend K. Somers. 2020. «Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19». *Mayo Clinic Proceedings* 95 (6): 1138-47. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006>.

Xiong, Mi, Xue Liang, y You-Dong Wei. 2020. «Changes in Blood Coagulation in Patients with Severe Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Meta-Analysis.» *British Journal of Haematology*, abril. <https://doi.org/10.1111/bjh.16725>.

Yang, Xiaobo, Yuan Yu, Jiqian Xu, Huaqing Shu, Jia'an Xia, Hong Liu, Yongran Wu, et al. 2020. «Clinical Course and Outcomes of Critically Ill Patients with SARS-CoV-2 Pneumonia in Wuhan, China: A Single-Centered, Retrospective, Observational Study». *The Lancet Respiratory Medicine* 8 (5): 475-81. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).

Yd, Peng, Meng K, Guan Hq, Leng L, Zhu Rr, Wang By, He Ma, Cheng Lx, Huang K, y Zeng Qt. 2020. «[Clinical Characteristics and Outcomes of 112 Cardiovascular Disease Patients Infected by 2019-NCov].» *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 48 (0): E004-E004. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105>.

Zhang, Bicheng, Xiaoyang Zhou, Yanru Qiu, Fan Feng, Jia Feng, Yifan Jia, Hengcheng Zhu, et al. 2020. «Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19». *medRxiv*, enero, 2020.02.26.20028191. <https://doi.org/10.1101/2020.02.26.20028191>.

Zhang, Jin-jin, Xiang Dong, Yi-yuan Cao, Ya-dong Yuan, Yi-bin Yang, You-qin Yan, Cezmi A. Akdis, y Ya-dong Gao. 2020. «Clinical Characteristics of 140 Patients Infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China». *Allergy* n/a (n/a). <https://doi.org/10.1111/all.14238>.

Zhou, Fei, Ting Yu, Ronghui Du, Guohui Fan, Ying Liu, Zhibo Liu, Jie Xiang, et al. 2020. «Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study». *The Lancet* 395 (10229): 1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).

Zhu, Na, Dingyu Zhang, Wenling Wang, Xingwang Li, Bo Yang, Jingdong Song, Xiang Zhao, et al. 2020. «A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019». *The New England Journal of Medicine* 382 (8): 727-33. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>.