



## ARTÍCULO REVISIÓN

### Fisiopatología de la lesión endotelial y las alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID 19

Pathophysiology of endothelial injury and coagulation alterations in patients with COVID-19

Mileidys León-García<sup>1</sup>✉, Yunit Hernández-Rodríguez<sup>1</sup>, Raúl Alexander Vento-Pérez<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Ernesto Guevara de la Serna. Pinar del Río, Cuba.

**Recibido:** 2 de abril de 2021

**Aceptado:** 4 de diciembre de 2021

**Publicado:** 21 de enero de 2021

**Citar como:** León-García M, Hernández-Rodríguez Y, Vento-Pérez RA. Fisiopatología de la lesión endotelial y las alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID 19. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2022 [citado: fecha de acceso]; 26(1): e5037. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5037>

#### RESUMEN

**Introducción:** la infección por SARS-CoV-2 puede inducir con frecuencia lesión endotelial y alteraciones de la coagulación, lo que ha llevado a estudiosos del tema a plantear que los signos y síntomas provocados por este virus se asemejan al fenotipo clínico de la disfunción endotelial.

**Objetivo:** describir los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la lesión endotelial y las alteraciones de la coagulación, en pacientes con COVID-19.

**Métodos:** se realizó una revisión bibliográfica, mediante artículos recuperados en SciELO, PubMed, Ebsco y Springer. Se emplearon 30 referencias.

**Desarrollo:** diferentes mecanismos fisiopatológicos se asocian a la lesión endotelial y las alteraciones de la coagulación en los pacientes afectados por el SARS-CoV-2, ya sea por la acción directa del virus sobre las células endoteliales y/o la excesiva respuesta inflamatoria inducida por el mismo.

**Conclusiones:** los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la lesión endotelial y las alteraciones de la coagulación, en los pacientes con COVID-19, son variados, compartiendo como factor común la tormenta de citoquinas proinflamatorias y condicionando la propia lesión del endotelio unido a otros factores, la aparición de trombopatías que comprometen la evolución del paciente.

**Palabras clave:** Sars-Cov-2; Covid-19; Coronavirus; Endotelial; Coagulopatías; Periodo de Incubación de Enfermedades Infecciosas; Enfermedades Transmisibles.

## ABSTRACT

**Introduction:** SARS-CoV-2 infection can frequently induce endothelial injury and coagulation alterations, which has led experts to suggest that the signs and symptoms caused by this virus is comparable to the clinical phenotype of endothelial dysfunction.

**Objective:** to describe the pathophysiological mechanisms involved in endothelial injury and coagulation alterations in patients with COVID-19.

**Methods:** a literature review was conducted, using articles retrieved from SciELO, PubMed, EBSCO and Springer.

**Development:** different pathophysiological mechanisms are associated with endothelial injury and coagulation alterations in patients affected by SARS-CoV-2, either by direct action of the virus on endothelial cells and/or excessive inflammatory response induced by the virus.

**Conclusions:** the pathophysiological mechanisms involved in endothelial lesion and coagulation alterations in patients with COVID-19 are varied, sharing as a common factor the storm of pro-inflammatory cytokines and conditioning the endothelial lesion itself together with other factors, with the onset of thrombopathies that affects the evolution of the patient.

**Keywords:** SARS-COV-2; Covid-19; Coronavirus; Endothelial; Blood Coagulation Disorders; Infectious Disease Incubation Period; Communicable Diseases.

## INTRODUCCIÓN

Los primeros casos de infección respiratoria por el nuevo coronavirus fueron reportados en diciembre de 2019 en China. Desde entonces, los casos se multiplicaron exponencialmente por el mundo, causando el colapso de los servicios de salud en muchos países y gran número de fallecidos.<sup>(1)</sup>

La Organización Mundial de Salud el 11 de marzo de 2020, declaró estado de pandemia. El virus recibió el nombre de SARS-CoV-2 por su homología genética con el coronavirus del síndrome respiratorio aguda severo (SARS-CoV) responsable por una epidemia de gran escala en Asia en 2003. La enfermedad se llamó tras la sigla inglesa COVID-19 (Coronavirus Disease identificado en el año 2019).<sup>(1)</sup>

Los coronavirus son un grupo amplio de virus envueltos de material genético como el ácido ribonucleico (ARN), de entre 26 y 32 Kb de longitud, dentro de la familia Coronaviridae. Hay 4 géneros en la subfamilia Orthocoronavirinae, los alfacoronavirus, betacoronavirus, gammacoronavirus y deltacoronavirus. La COVID-19 tiene origen en un nuevo betacoronavirus, denominado coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). El SARS-CoV-2 tiene un genoma que coincide en un 96 % con el de un coronavirus de murciélago similar al SARS, lo que indica un origen zoonótico de la infección.<sup>(2)</sup>

Es altamente contagioso y se propaga por vía de gotitas, contacto directo y aerosoles. Se ha aislado en heces fecales pero no hay evidencias de contagio por esta vía. El tiempo de incubación medio estimado es de tres a seis días (rango de 1.3 a 11.3). Aunque la mayoría de los pacientes presentan enfermedad leve, un porcentaje desarrollan formas graves de la enfermedad con Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo (SDRA), sobre todo asociado a mayor edad y la presencia de comorbilidades.<sup>(1)</sup>

Hasta el 9 de marzo del 2021, fueron notificados 116.736.437 casos acumulados confirmados de COVID-19 a nivel global, incluyendo 2.593.285 defunciones, de los cuales 45 % de los casos y 48 % de las defunciones fueron aportadas por la región de las Américas.<sup>(3)</sup>

En las Américas, entre diciembre del 2020 y febrero del 2021 las subregiones de América del Norte (68,9 %) y América del Sur (28,5 %) contribuyeron con la mayor proporción de casos y por primera vez desde la notificación de los primeros casos, América del Sur contribuyó con una mayor proporción de defunciones (85 %) del total, superando a América del Norte (14,5 %), a expensas de las defunciones ocurridas en Brasil.<sup>(3)</sup>

Hasta el 10 de marzo del 2021, 31 países y territorios en las Américas han notificado la presencia de variantes de preocupación. Sólo los Estados Unidos de América y Canadá han notificado las tres. En algunos países/territorios se ha observado un aumento en el número de gestantes y puérperas con COVID-19. Fueron notificadas 172.552 embarazadas positivas a SARS -CoV-2, incluidas 1.017 defunciones en el periodo entre los primeros casos de COVID-19 en las Américas al 10 de marzo 2021.<sup>(3)</sup>

Desde mayo del 2020 al 10 de marzo del 2021, fueron notificados 3.526 casos confirmados acumulados de Síndrome inflamatorio multisistémico (SIM) en niños y adolescentes que coincide cronológicamente con la COVID-19, incluidas 95 defunciones.<sup>(3)</sup>

El número de casos y defunciones en trabajadores sanitarios y asistenciales continúa aumentando, habiéndose notificado 1.369.969 casos confirmados acumulados, incluidas 7.389 defunciones al 10 de marzo de 2021.<sup>(3)</sup>

En Cuba hasta el 11 de marzo se habían notificado 59919 casos y 365 defunciones por COVID 19, con un incremento significativo del número de casos en los últimos tres meses.<sup>(4)</sup>

## MÉTODOS

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica empleando literatura nacional e internacional, en formato electrónico e impreso en el buscador de acceso libre SciELO, PubMed, Ebsco y Springer con la utilización de los siguientes operadores lógicos: Covid-19; Fisiopatología; Lesión Endotelial; Coagulopatías.

La búsqueda de fuentes de información se realizó entre los meses de enero y mayo 2021. Se empleó un total de 30 referencias bibliográficas. Como criterio de selección de las literaturas se estableció que el 75 % de las referencias empleada correspondiera a los últimos cinco años.

## DESARROLLO

El SARS-CoV-2 contiene alrededor de 30 000 bases de RNA. El conjunto de glicoproteínas que envuelven la superficie del virus le dan el aspecto típico de "corona". Una de ellas, la proteína S (espiga), es la encargada de unirse al receptor celular ECA-2 (enzima convertidora de angiotensina 2) en asociación a una proteasa transmembrana conocida como TMPRSS2; que favorece la endocitosis del virus.<sup>(5)</sup>

La ECA-2 es una aminopeptidasa asociada a la membrana expresada en diferentes tejidos. Fue descubierta en el año 2000 como un homólogo de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA). Se ha visto que posee una potente acción reguladora negativa del sistema renina-angiotensina (RAS), contribuyendo así, a la mantención de la homeostasis del sistema.<sup>(6)</sup>

El RAS, juega un papel importante en la fisiología cardiovascular y en la homeostasis a través de la regulación del equilibrio electrolítico, la presión arterial y el tono vascular.<sup>(7)</sup> La enzima convertidora de angiotensina (ECA) cataliza la formación de angiotensina II (Ang II) a partir de angiotensina I, desempeñando un papel clave en el control de la función cardiorenal y en el control de la presión arterial. Una disfunción del RAS resulta en concentraciones elevadas de Ang II, lo que contribuye al aumento del estrés oxidativo, la inflamación y, además, al desarrollo de síndrome metabólico.<sup>(6)</sup>

En el RAS, la ECA-2 cataliza la formación de angiotensina (1-7) (Ang 1-7) a partir de Ang II, lo que permite la reducción de la inflamación y del estrés oxidativo estimulado por Ang II, ya que, Ang 1-7 posee efectos opuestos a Ang II, tales como, vasodilatación, efecto antiinflamatorio y efecto antiproliferativo.<sup>(6)</sup>

Existen hallazgos que indican la presencia de ECA-2 altamente manifestada en tejidos renales, cardiovasculares, gastrointestinales y pulmonares, así como en la mucosa oral y nasal, piel, ganglios linfáticos, timo, médula ósea, bazo, hígado, cerebro, células epiteliales alveolares tipo I y II de pulmón y una destacable presencia, en todos los órganos estudiados en células endoteliales de pequeños y grandes vasos arteriales y venosos, al igual que, en células del músculo liso de arterias.<sup>(6)</sup>

El SARS-CoV-2 puede ingresar a las células huésped a través de dos mecanismos: "fusión de unión de endosoma" y "fusión de unión directa". Después de la unión del virus, la proteína S1 de SARS-CoV-2 se une a ECA 2 en la célula huésped. Una vez que el virus se une a la ECA-2 y se internaliza en la célula, se inhabilita funcionalmente esta enzima impidiendo la inactivación de la Ang II, lo que podría provocar una disfunción del RAS, que influye en la presión arterial y el equilibrio hidroelectrolítico, potenciando la inflamación y la alteración de la permeabilidad vascular en las vías respiratorias y en otros sistemas donde hay presencia de receptores para ECA 2.<sup>(8)</sup>

La unión de la proteína S del virus con los receptores ECA-2 y TMPRSS2 forma un complejo que permite la internalización del mismo en la célula, liberando el genoma de ARN viral monocatenario al citoplasma iniciando la replicación viral, que puede generar piroptosis y apoptosis masiva de células epiteliales y endoteliales, además de una fuga vascular e infiltración pulmonar de linfocitos; desencadenando la liberación de citocinas y quimiocinas proinflamatorias, siendo la interleucina (IL)-6 el mediador principal. Este fenómeno estimulará a otras células del sistema inmune a potenciar esta actividad inflamatoria, desarrollando un síndrome de liberación de citoquinas o tormenta de citoquinas.<sup>(9)</sup>

La IL-6 es una citoquina esencial para mantener la homeostasis en el cuerpo, pero su producción excesiva causa inflamación crónica. La escisión del virus en el endosoma del huésped estimula la transcripción de la proteína IL-6 en las células inmunitarias del huésped. Este incremento de IL-6, unido a otros factores, induce nuevas vías de señalización que propician la producción de la propia IL-6 y otras en células no inmunes del organismo, generando un mecanismo de retroalimentación positiva, con una superproducción de citoquinas.<sup>(10)</sup>

La tormenta de citoquinas comienza en un sitio local de inflamación y luego se propaga por todo el cuerpo a través de una superproducción de citoquinas y hemoquinas inflamatorias liberadas por células inmunes y no inmunes. Esta se caracteriza por ser una respuesta inflamatoria sistémica capaz de conducir a una amplia gama de manifestaciones clínicas, mediadas en numerosos casos por lesión endotelial y alteraciones de la coagulación, convergiendo finalmente en una falla multiorgánica.<sup>(11,8)</sup>

## Lesión Endotelial

El endotelio que tapiza el interior de los vasos sanguíneos se puede definir como una monocapa que separa los tejidos de la sangre. Las células endoteliales tienen una multitud de funciones entre las que se destacan; el mantenimiento de la integridad vascular, permeabilidad, intercomunicación celular y tisular, regulación de la actividad vasomotora, la coagulación e inflamación, con especificidades que dependen de su localización. La disfunción endotelial comprende una pérdida del balance entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores derivados del endotelio, donde el estado vasoconstrictor llega a ser dominante, llevando a cambios patofisiológicos progresivos. Colectivamente, estos cambios endoteliales exhiben características proinflamatorias, prooxidantes, proliferativas, procoagulantes y de adhesión vascular.<sup>(12,13)</sup>

Existen varios mecanismos que pueden provocar lesión endotelial: lesión por radicales libres y enzimas proteolíticas. El TNF- $\alpha$  potencia la acción tóxica de los leucocitos polimorfonucleares; las citocinas como IL-6 y TNF- $\alpha$  inducen apoptosis en las células endoteliales; lesión endotelial directa por linfocitos CD8+ y células asesinas naturales (NK) y el mecanismo de isquemia cuya repercusión disminuye los niveles de ATP de las células endoteliales e inducen apoptosis.<sup>(14)</sup>

Evidencia reciente sugiere que los signos y síntomas de la infección por SARS-CoV-2 se asemejan al fenotipo clínico de la disfunción endotelial y comparten mecanismos fisiopatológicos mutuos. Es importante destacar que la disfunción endotelial se ha sugerido como un proceso fisiopatológico principal en varias infecciones virales, incluidos los coronavirus previos.<sup>(15)</sup>

La agresión del pulmón por SARS-CoV-2 causa una disrupción de las células epiteliales y endoteliales, junto a una inflamación de las células alveolares con un alto infiltrado de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6 y TNF). En pacientes con COVID-19 gravemente enfermos, esta respuesta inmune es excesiva y, por lo tanto, se describe como una "tormenta de citoquinas" sistémica que precipita la aparición de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS).<sup>(16)</sup> Como se describió anteriormente este infiltrado de citoquinas puede inducir apoptosis en las células endoteliales.

El glucocáliz que tapiza la superficie luminal de las células endoteliales dentro de las arterias, venas y microvasos tiene importantes funciones, incluido el mantenimiento de la integridad vascular, la permeabilidad, el cizallamiento, estrés, mecanosensores e inflamatorias. Los leucocitos que atraviesan un capilar de pequeño calibre en realidad aplastan el glucocáliz, esta deformación transitoria se corrige rápidamente debido a la elasticidad de las proteínas centrales que se comportan como fibras elásticas en condiciones normales.<sup>(13)</sup>

En condiciones inflamatorias como la provocada por el SARS-CoV-2, mediada por citosinas, la activación de las proteasas degrada parcialmente la capa de glucocáliz, permitiendo enrollamiento, sujeción y reclutamiento de leucocitos, perdiendo así su capacidad de regular el grado de captura de leucocitos, reclutamiento y extravasación.<sup>(13)</sup>

Es importante tener en cuenta que la apoptosis puede no requerir la entrada del virus de la célula huésped, sino la unión a la superficie de la célula y la posterior actividad proinflamatoria y señalización de la vía apoptótica.<sup>(17)</sup> Anormalidades metabólicas, estrés oxidativo, quimiocinas, citocinas y otros subproductos causan lesión de las células endoteliales. Si bien los efectos tóxicos pueden ser directos, por regulación epigenética alterada y activación de residentes, también contribuyen neutrófilos y macrófagos reclutados productos de la propia lesión vascular.

Los subconjuntos de neutrófilos reclutados promueven la inflamación y más lesiones liberando TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-8. Las células endoteliales producen macrovesículas en respuesta a afecciones inflamatorias, las que promueven la unión de neutrófilos,<sup>(18)</sup> cayendo en un círculo vicioso que incrementa la inflamación y lesión endotelial.

Durante los períodos de muerte celular y activación inmune, las histonas y nucleosomas, inducen citotoxicidad por alterar la permeabilidad de la membrana celular a los iones de calcio, activar las células inmunes innatas como el complemento lo que da lugar a un entorno proinflamatorio estéril.<sup>(19)</sup>

El sistema del complemento forma parte de la inmunidad innata y es uno de los sistemas de defensa más antiguos. En mamíferos este sistema funciona como uno de los principales mecanismos de defensa y su misión esencial es la eliminación de patógenos. Es también un arma de doble filo, pues su ausencia puede ocasionar una susceptibilidad importante a infecciones, pero su activación en exceso también puede resultar dañina.

En la infección por coronavirus estudios previos han establecido la activación del componente del complemento C3. En las formas graves del COVID-19, se han detectado otros productos de activación del complemento (C5b-9, C4d), potenciando la acción del mismo, lo que induce una lesión de las células endoteliales, activación plaquetaria y leucocitaria y la aparición de trombosis en la microcirculación.<sup>(20)</sup>

Se reportan casos de vasculitis sobre todo en niños con SARS-CoV-2, que varían desde una vasculitis linfocítica que se presenta con lesiones cutáneas, hasta una vasculitis sistémica similar a la enfermedad de Kawasaki causada por un exceso de inmunidad innata en respuesta a patógenos del virus. El coronavirus al unirse a ECA 2 aumenta la activación de las vías de genes, con hiperrespuestas inmunes, disminución de linfocitos, aumento de las poblaciones de monocitos que secretan citocinas citotóxicas y aumento de las respuestas de las células B y T, con un efecto nocivo para las células endoteliales.<sup>(21)</sup>

La hipoxia provocada por las formas graves de COVID-19 genera alteraciones endoteliales y un estado de hipercoagulabilidad, induciendo vasoconstricción con disminución del riego sanguíneo, con la consecuente disfunción endotelial, provocando además un cambio del fenotipo anticoagulante y proinflamatorio del endotelio a un fenotipo procoagulante y proinflamatorio.<sup>(22)</sup> La evidencia reciente sugiere que las formas graves de esta enfermedad muestran una fisiopatología similar al de las microangiopatías trombóticas mediadas por el complemento que es un regulador importante de los síntomas de lesión endotelial en esta enfermedad.<sup>(23)</sup>

Los pericitos con alta expresión de receptores para ECA 2 son células diana de COVID-19, lo que resulta en disfunción microvascular y de células endoteliales. Dado que este tipo de receptor se expresa en los miocitos cardíacos, los podocitos, las células epiteliales tubulares del riñón y en la vasculatura del cerebro, se justifica la aparición de lesiones cardíacas, renales y del sistema nervioso central por esta vía e incluso se ha propuesto que la lesión endotelial y la rotura de capilares cerebrales ocurre antes que el daño neuronal.<sup>(24)</sup>

Las propias lesiones del endotelio vascular condicionan un entorno favorable para la aparición de coagulopatías. Ya que la modulación de la coagulación es función fundamental del endotelio, que presenta una clara tendencia anticoagulante, la cual tiene como finalidad el mantener el flujo microvascular, la que se modifica al activarse el mismo por cualquier tipo de lesión o daño, adquiriendo una potente acción procoagulante.

## Alteraciones de la Coagulación

Se describen cuatro tipos de eventos relacionados con la coagulación y formación de trombos en COV ID-19: la tormenta de citoquinas y citoquinas proinflamatorias tales como interleucina (IL) -1  $\beta$  e IL-6 estimulan la expresión del factor tisular en las células inmunes, iniciando la activación de la vía extrínseca de la coagulación; apoyo del sistema fibrinolítico por aumento de la liberación del activador o inhibidor del plasminógeno 1; activación de plaquetas por diversas citoquinas proinflamatorias, al endotelio dañado se une fácilmente a las plaquetas activadas; y daño endotelial directo inducido por la inflamación.<sup>(25)</sup>

La IL6 desempeña un papel importante en la red de mediadores inflamatorios y puede causar trastornos de la coagulación a través de diversas vías, como la estimulación hepática para la síntesis de trombopoyetina y fibrinógeno, aumento de la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular, expresión de los factores tisulares de los monocitos y la activación del sistema de coagulación extrínseco. La trombina generada a su vez puede inducir al endotelio vascular a producir más IL-6 y otras citoquinas. Las tormentas de citoquinas y los trastornos de la coagulación de este modo se retroalimentan.<sup>(25)</sup>

Las células endoteliales una vez que son activadas por endotoxinas y/o citoquinas, liberadas en respuesta a la infección, amplifican la respuesta inflamatoria, el movimiento celular (polimorfonucleares, macrófagos) y la expresión de receptores de proteasa, los cuales son activados por factor VIIIa, IXa y trombina. Una vez activados inducen la síntesis en las células endoteliales de citocinas, quimiocinas y moléculas de adhesión.<sup>(26)</sup>

Asociado a este proceso, las células endoteliales pierden trombomodulina y heparán sulfato. Hay incremento en la síntesis del factor tisular (FT), el cual impide la activación de la proteína C, el inhibidor del factor tisular y la antitrombina III( ATIII), que asociado con la activación de la vía extrínseca por la expresión del factor tisular, modifica el equilibrio procoagulante/anticoagulante con franco predominio procoagulante.<sup>(26)</sup>

Esta respuesta fisiopatológica modifica de manera significativa la microcirculación. Las células endoteliales una vez activadas amplifican la respuesta inflamatoria, y se inicia un círculo vicioso de inflamación, apoptosis, consumo de proteína C, activación, disfunción y lesión endotelial, que evoluciona a trombosis microvascular y disfunción orgánica múltiple.

Los niveles de antitrombina son menores en casos de COVID-19, y los niveles de dímero D y fibrinógeno son mayores que en población general. La progresión a la gravedad de la enfermedad va ligada a un aumento gradual del dímero D. Estos hallazgos apoyan la teoría del desarrollo de coagulopatía de consumo en infecciones por SARS-CoV-2, que empeora el pronóstico.<sup>(27)</sup>

Otro de los componentes de la sangre relacionado con las coagulopatías por COVID-19 son las plaquetas, que se pueden unir al virus, ya sea través de interacciones directas o indirectamente a través de puentes de proteínas plasmáticas y su unión al patógeno puede desencadenar su activación y liberación de la carga de sus gránulos. Lo que puede desempeñar un papel importante en la eliminación de virus, pero a su vez condiciona la agregación plaquetaria y la aparición de trombosis.<sup>(13)</sup> Al lesionarse el endotelio, la exposición del factor von Willebrand aumenta, lo que facilita la adhesión y agregación plaquetaria.

La alteración de las plaquetas puede presentarse por varias vías: daño indirecto mediante invasión de las células madre hematopoyéticas de la médula ósea o daño directo mediante la activación del complemento. La inflamación producida en el pulmón junto con la hipoxia de los casos con neumonía, causa la agregación plaquetaria y la trombosis, con un aumento de consumo de las plaquetas. Todos estos factores contribuyen a desencadenar el estado de hipercoagulabilidad que se observa en los casos de COVID-19.<sup>(13)</sup>

En los pacientes con SARS-CoV-2 también se han reportado alteraciones en la fibrinólisis.<sup>(28)</sup> La regulación del sistema de la fibrinólisis está mediada por interacciones moleculares específicas entre sus principales componentes y por la síntesis y posterior liberación a partir de las células endoteliales de los activadores e inhibidores del plasminógeno. Por tanto, un incremento de la actividad del sistema de la fibrinólisis favorece la aparición de trastornos hemorrágicos, mientras que el defecto de la actividad fibrinolítica puede predisponer a la trombosis.

La función más importante del sistema fibrinolítico es degradar los depósitos de fibrina, mediante la conversión del plasminógeno en plasmina, proceso catalizado por enzimas activadoras e inhibidoras de este proceso, como los inhibidores del activador tisular del plasminógeno (PAI), el PAI-1 y el PAI-2, que impiden la conversión del plasminógeno en plasmina y así la fibrinólisis.<sup>(29)</sup>

Existe un estado de hipercoagulabilidad en los pulmones de los pacientes con SDRA por COVID-19, que conduce al depósito de fibrina en el espacio intraalveolar, lo que se combina con un estado hipofibrinolítico, dado por un incremento PAI-1 fundamentalmente, aunque también se reportan niveles elevados de inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina (TAFI) e inhibidor de la proteína C en el líquido broncoalveolar. Se ha demostrado que las plaquetas promueven la liberación local de PAI-1, ya que una cantidad significativa de este PAI-1 activo permanece asociada con la membrana plaquetaria estimulada.<sup>(28)</sup>

La atenuación del sistema de activación del plasminógeno conduce a un recambio anormal de fibrina en el espacio alveolar con la aparición de trombosis. Se ha informado que los niveles plasmáticos de PAI-1 son un factor de riesgo de mal pronóstico y mortalidad en los pacientes con SARS-CoV-2.<sup>(28)</sup>

La frecuencia con que se presenta el daño vascular y los trastornos de la coagulación en pacientes graves con COVID 19, hace que los protocolos de tratamiento en el mundo y en Cuba se mantengan en constante perfeccionamiento para prever y evitar los mismos siempre que sea posible, o identificarlos y tratar oportunamente evitando un desenlace fatal.



## CONCLUSIONES

Son múltiples los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la lesión endotelial y las alteraciones de la coagulación en pacientes con COVID-19, entre ellos; la isquemia, las anormalidades metabólicas y estrés oxidativo causado por el SARS-CoV-2, la liberación de citoquinas como IL-6 y TNF- $\alpha$  y otros subproductos derivados por la excesiva respuesta inflamatoria que causan lesión de las células endoteliales, lo que, unido a otros factores como, la expresión del factor tisular en las células inmune, inducido por la tormenta de citoquinas proinflamatorias, con apoyo del sistema fibrinolítico y la activación de plaquetas por diversas vías, propicia la aparición de trombotopatías que comprometen la recuperación del paciente.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

### Contribución de los autores

**MLG:** se encargó de la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

**YHR y RAVP:** se encargó de la conceptualización, análisis formal, administración del proyecto, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

Todos los autores aprobaron el manuscrito final.

### Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alves Cunha A, Quispe Cornejo A, Ávila Hilari A, Valdivia Cayoja A, Chino Mendoza J, Vera Carrasco O. Breve historia y fisiopatología del COVID-19. Revista "Cuadernos"[Internet]. 2020 [Citado: 10/12/2020]; 61(1): 130-143. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1652-67762020000100011](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1652-67762020000100011)
2. Rozadoa J, Ayestaa A, Morísa C, Avanzas P. Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular en pacientes con COVID-19. Isquemia, trombosis y disfunción cardiaca. Rev Esp Cardiol Supl [Internet]. 2020 [Citado: 10/12/2020]; 20(E):2-8. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-fisiopatologia-enfermedad-cardiovascular-pacientes-con-articulo-S1131358720300285>
3. OPS/OMS. Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19) [Internet]. Washington, D.C:Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud; 2021 [Citado: 11/03/2021]; Disponible en: <https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-epidemiologica-enfermedad-por-coronavirus-covid-19-9-febrero-2021>
4. MINSAP. Actualización de la situación de la Covid-19 en Cuba [Internet]. MINSAP; 2021 [Citado: 11/03/2021]. Disponible en: <https://salud.msp.gob.cu/parte-de-cierre-del-dia-27-de-marzo-a-las-12-de-la-noche/>
5. Lukassen S, Chua R, Trefzer T, Kahn N, Schneider M, Muley T. SARS-CoV-2 receptor ACE2 and TMPRSS2 are primarily expressed in bronchial transient secretory cells. EMBO J[Internet]. 2020 [Citado: 11/03/2021]; 39(10): e105114. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32246845/>

6. Pastrian Soto G. Presencia y Expresión del Receptor ACE2 (Target de SARS-CoV-2) en Tejidos Humanos y Cavidad Oral. Posibles Rutas de Infección en Órganos Orales. *Int. J. Odontostomat* [Internet]. 2020 [Citado: 11/03/2021]; 14(4): 501-507. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0718-381X2020000400501](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000400501)
7. Cano F, Gajardo M, Freundlich M. Eje Renina Angiotensina, Enzima Convertidora de Angiotensina 2 y Coronavirus. *Rev. chil. Pediatr* [Internet]. 2020 [Citado: 11/03/2021]; 91(3): 330-338. Disponible en: <https://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/2548>
8. Abarca Rozas B, Vargas Urrea J, García Garzón J. Caracterización patogénica, clínica y diagnóstica de la pandemia por SARS-CoV-2. *Rev. chil. Infectol* [Internet]. 2020 [Citado: 11/03/2021]; 37(3): 265-275. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0716-10182020000300265&lng=es&nrm=iso](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182020000300265&lng=es&nrm=iso)
9. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res*[Internet]. 2020 [Citado: 11/03/2021]; 30(5): 367-369. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32346073/>
10. Iwasaki M, Saito J, Zhao H, Sakamoto A, Hirota K. Inflammation Triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 Augment Drives Multiple Organ Failure of Severe COVID-19: Molecular Mechanisms and Implications. *Review* [internet]. 2021 [Citado: 11/03/2021]; 44(1): 13-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33029758/>
11. Fu Y, Cheng Y, Wu Y. Understanding SARS-CoV-2-mediated inflammatory responses: from mechanisms to potential therapeutic tools. *Virolog Sin* [Internet]. 2020 [Citado: 11/03/2021]; 35: 266-271. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12250-020-00207-4>
12. Carvajal Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial / The endothelium: structure, function and endothelial dysfunction. *Med. leg. Costa Rica* [Internet]. 2017 [Citado: 11/03/2021]; 34(2): 90-100. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152017000200090](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000200090)
13. Becker R. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* [Internet]. 2020 [Citado: 11/03/2021]; 50: 54-67. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11239-020-02134-3>
14. Contreras Domínguez V. Función y disfunción endotelial. *Revista Mexicana de Anestesiología* [Internet]. 2004 [Citado: 11/03/2021]; 27(1): 124-125. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2004/cmas041z.pdf>
15. Gavriilaki E, Anyfanti P, Gavriilaki M, Lazaridis A. Endothelial Dysfunction in COVID-19: Lessons Learned from Coronaviruses. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2020 [Citado: 11/03/2021]; 22(63). Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11906-020-01078-6>

16. Béragère J, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [Citado: 04/02/2021]; 46(8): 1603–1606. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32415314/>
17. Sharma A, Garcia G, Arumugaswami V, Svendsen C. Human iPSC-derived cardiomyocytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection. *BioRxiv* [Internet]. 2020 [Citado: 04/02/2021]; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7263549/>
18. Chatterjee V, Yang X, Ma Y, Cha B, Meegan J, Wu M, et al. Endothelial microvesicles carrying Src-rich cargo impair adherens junction integrity and cytoskeleton homeostasis. *Cardio-vasc Res*[Internet]. 2020 [Citado: 04/02/2021]; 116(8): 1525–1538. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31504252/>
19. Silk E, Zhao H, Weng H, Ma D. The role of extracellular histone in organ injury. *Cell Death Dis* [Internet]. 2017 [Citado: 04/02/2021]; 8. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/cddis201752>
20. Magro C, Mulvey J, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* [Internet]. 2020 [Citado: 04/02/2021]; 220: 1–13. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299776/>
21. Wen W, Su W, Tang H, Le W, Zhang X, Zheng Y, et al. Immune cell profiling of COVID-19 patients in the recovery stage by single-cell sequencing. *Cell Discov* [Internet]. 2020 [Citado: 04/02/2021]; 6(31). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41421-020-0168-9>
22. Helms J, Tacquard C, Severac F. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020 [Citado: 04/02/2021]; 46(6): 1089-1098. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/32367170>
23. Gavriilaki E, Sakellari I, Gavriilaki M, Anagnostopoulos A. Thrombocytopenia in COVID-19: pathophysiology matters. *Annals of Hematology* [Internet]. 2020 [Citado: 04/02/2021]: 1-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7368623/>
24. Chen L, Li X, Chen M, Feng Y, Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*[Internet]. 2020 [Citado: 04/02/2021]; 116(6): 1097-1100. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32227090/>
25. Ikewaki N, Sharaf Rao K, Durant Archibold A, Iwasaki M, Senthilkumar R. Coagulopathy associated with COVID-19 – Perspectives & Preventive strategies using a biological response modifier Glucan. *Thrombosis Journal* [Internet]. 2020 [Citado: 04/02/2021]; 18(27). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33082714/>
26. Carrillo Esper R, González Salazar J. Inflamación-endotelio-coagulación en sepsis. *Conceptos actuales. Cir Ciruj*[Internet]. 2002 [Citado: 04/02/2021]; 70(6): 433-441. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=3251>

27. Asakura H, Ogawa H. COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular. International Journal of Hematology [Internet]. 2020 [Citado: 04/02/2021]; 113: 45-57. Disponible en: <https://www.x-mol.com/paper/1325953303421620224>

28. Whyte C, Morrow G. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. J Thromb Haemost [Internet]. 2020 [Citado: 04/02/2021]; 18(7): 1548-1555. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7262152/>

29. Duboscq C. El sistema plasminógeno plasmina. Hematología [Internet]. 2017 [Citado: 04/02/2021]; 21: 48-55. Disponible en: [www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/10-Vol%2021-extra.pdf](http://www.sah.org.ar/revista/numeros/vol21/extra/10-Vol%2021-extra.pdf)