



**Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud**  
**Carrera de Medicina**  
**Año 2022**

Trabajo Final de Carrera

**Disfunción Endotelial en Pacientes con Covid-19**

**Alumno:**

Vinholes Merhy Valente, María Fernanda  
[Mariafervalente@gmail.com](mailto:Mariafervalente@gmail.com)  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud  
Universidad Abierta Interamericana

**Tutor:**

Dr. Marcelo Minghetti  
[minghettimarcelo@yahoo.com](mailto:minghettimarcelo@yahoo.com)  
Especialista en Terapia Intensiva y Cardiología  
Máster en Avances en Cardiología  
Coordinador de la Unidad de Terapia Intensiva. Hospital Donación F.  
Santojanni  
Coordinador del Curso de Emergentología en la Pontificia Universidad  
Católica Argentina  
Subdirector de la Carrera de Especialista de Emergentología en Sede  
H.A.D.F. Santojanni (Universidad de Buenos Aires)  
Profesor Universidad Abierta Interamericana

# Resumen

---

**Introducción:** La pandemia de la COVID-19 es una emergencia sanitaria sin precedentes que causa enfermedad y mortalidad en todo el mundo. Aunque afecte principalmente a los pulmones, el virus SARS-CoV-2 también afecta al aparato cardiovascular, aparato renal y sobre todo al aparato circulatorio y con eso genera agravamiento de la disfunción endotelial afectando la perfusión de órganos y causar un estado de procoagulación que resulta en eventos trombóticos tanto macro como microvasculares. Esto incluye el papel del endotelio vascular en el reclutamiento de leucocitos inflamatorios donde contribuyen al daño tisular y la liberación de citoquinas, que son impulsores clave del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), en la coagulación intravascular diseminada y complicaciones cardiovasculares en COVID-19.

**Materiales y métodos:** En la presente revisión sistemática se realizó una búsqueda exhaustiva de manera virtual en las bases bibliográficas como Pubmed, Elsevier, Google Scholar y Ministerio de salud del gobierno de la Nación. Se utilizaron los términos Mesh y con los operadores booleanos “AND” y “OR” para ampliar y restringir la búsqueda.

**Resultados:** De esta manera se recuperó un total de 21 artículos de los cuales se descartaron 10 por incumplir con los criterios de inclusión y se seleccionaron 11 artículos para incluir en esta revisión sistemática.

**Conclusión:** Se presume que la disfunción endotelial pulmonar protrombótica conduce a una inflamación aguda grave (a través de la liberación de complemento y citocinas) y la activación de la coagulación sanguínea con micro trombosis vascular que desencadena una coagulopatía más severa, lo que podría conducir a una coagulación intravascular diseminada (CID). Si esto está relacionado o no con un estado protrombótico específico asociado con COVID-19 es posible, pero aún no existe certeza suficiente.

**Palabras Claves:** “COVID19”; “Cascata de Coagulación”; “Endotelio”; “Citoquinas”; “Sepsis”

# Abstract

---

**Introduction:** The COVID-19 pandemic is an unprecedented health emergency that causes illness and mortality worldwide. Although it mainly affects the lungs, the SARS-CoV-2 virus also affects the cardiovascular system, the kidney system and, above all, the circulatory system, thereby aggravating endothelial dysfunction, affecting organ perfusion, and causing a state of procoagulation that results in both macro and microvascular thrombotic events. This includes the role of the vascular endothelium in the recruitment of inflammatory leukocytes where they contribute to tissue damage and the release of cytokines, which are key drivers of acute respiratory distress syndrome (ARDS), in disseminated intravascular coagulation and cardiovascular complications in COVID-19.

**Materials and methods:** in this systematic review, an exhaustive search was carried out virtually in bibliographic bases such as Pubmed, Elsevier, Google Scholar, and the Ministry of Health of the National Government. Mesh terms and the Boolean operators "AND" and "OR" were used to broaden and narrow the search.

**Results:** in this way, a total of 21 articles were retrieved, of which 10 were discarded for failing to meet the inclusion criteria and 11 articles were selected to be included in this systematic review.

**Conclusion:** It is presumed that prothrombotic pulmonary endothelial dysfunction leads to severe acute inflammation (via release of complement and cytokines) and activation of blood coagulation with vascular microthrombosis triggering more severe coagulopathy, which could lead to disseminated intravascular coagulation (DIC). Whether or not this is related to a specific prothrombotic state associated with COVID-19 is possible, but not yet sufficiently certain.

**Keywords:** "COVID19"; "Cascade of Coagulation"; "endothelium"; "Cytokines"; "Sepsis"

## Introducción

---

El endotelio es una barrera altamente selectiva y un órgano metabólicamente muy activo y con un papel crucial en la homeostasis vascular ya que implica mantener un balance altamente regulado entre un estado vasodilatador, el cual es frecuentemente asociado con propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antitrombóticas, y un estado vasoconstrictor frecuentemente asociado con un estado prooxidante, proinflamatorio y protrombótico.

Teniendo esto en cuenta, pensar en una disfunción en el endotelio remite, entonces, a desordenes vasculares, posible desarrollo de aterosclerosis, y diversas enfermedades. Además, esta disfunción caracterizada en los factores de relajación y contracción podría generar factores de riesgo cardiovascular. A esta afección, además hay que sumarle una nueva problemática que afecta a nivel mundial a una considerable parte de la población: El SARS-CoV-2 o también conocido como COVID-19. Este virus, generó la pandemia más grande de los últimos 100 años, perjudicando el modo de vida como se conocía(1).

Los coronavirus son virus de ARN monocatenario envueltos, la familia *Orthocoronavirinae* abarca varios coronavirus que pueden infectar a mamíferos y aves. Aunque tales infecciones generalmente causan una enfermedad respiratoria leve, en las últimas dos décadas, los coronavirus han causado dos enfermedades epidémicas en humanos: el síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) en 2003 y 2012, respectivamente. El síndrome respiratorio agudo severo

coronavirus 2 (SARS-CoV-2) es un nuevo coronavirus que pertenece a  $\beta$ -CoV tiene una alta transmisibilidad e inefectividad en comparación con otros virus. Se aisló del epitelio respiratorio de pacientes con neumonía inexplicable en Wuhan, China, en diciembre de 2019(2)(3).

El sitio principal de infección en COVID-19 es el tracto respiratorio superior e inferior. Allí, el SARS-CoV-2 infecta las células secretoras caliciformes de la mucosa nasal y los neumocitos alveolares de tipo II al unirse a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) unida a la membrana y de esta manera puede ingresar a la célula huésped.

El 85% de los infectados experimentan una infección de ligera a moderada y algunos, inclusive, asintomática; alrededor del 10 % una infección severa y el 5 % tienen una evolución crítica con insuficiencia respiratoria y donde la mitad de los casos mueren. Se ha evaluado la existencia de una rápida replicación viral, infiltración masiva de células inflamatorias, elevadas producción de citoquinas y quimioquinas proinflamatorias que resultan en un daño agudo de pulmón y el desarrollo del síndrome de distrés respiratorio agudo; otras teorías siguen incorporándose a medida que avanza la pandemia. Teniendo un porcentaje del 5% de los pacientes con la COVID-19 con una evolución crítica y con insuficiencia respiratoria, con resultados de mortalidad cercana a la mitad, varios estudios e investigaciones apuntan a la competencia del sistema inmune de los afectados como factor para definir la evolución de esta afección. Diversos investigadores tienen la hipótesis sobre la desregulación inmunológica se ve involucrada en el daño causado en los pulmones de los pacientes graves por COVID 19 debido a inflamaciones severas(4).

En un estudio reciente sobre el COVID 19 en relación a la disfunción endotelial en los pacientes enfermos, se definió el COVID 19 como una sepsis viral ya que produce una disfunción orgánica en el huésped potencialmente mortal(5).

Se entiende el que el termino sepsis no describe una enfermedad específica si no más bien un “síndrome fisiológico, patológico y de alteraciones bioquímicas” que son provocados por un proceso infeccioso, una reacción heterogénea del paciente frente al microorganismo causal, que puede amplificarse exponencialmente por diversas circunstancias. Se puede definir a la Sepsis como un desorden orgánico que pone en riesgo la vida del paciente y es originada por una reacción desequilibrada del paciente hacia la infección, poniendo énfasis en la “respuesta no homeostática” del paciente, la potencialidad fatal de la infección y el valor del diagnóstico temprano. Dada la forma de presentación tan variada, no hay un examen complementario estándar que permita hacer el diagnóstico, por lo cual se debe enfocar en la identificación de 5 factores que demuestren la presencia de disfunción orgánica. Esta alteración puede ponerse de manifiesto mediante la utilización de la escala SOFA (“Sequential Organ FAilure Assessment”), en la cual una variación de más de 2 puntos a causa de una infección evidencia un peligro de mortalidad de cerca del 10%(6).

La sepsis lleva al fracaso de múltiples órganos. Es el número de órganos afectados el factor determinante de la mortalidad. En respuesta a la sepsis se produce la desregulación del sistema inflamatorio agudo sistémico. La microvasculatura constituye una barrera entre la circulación sistémica y el resto de los tejidos(7).

Hay una complicada interacción entre la producción de citocinas inflamatorias, el incremento de la alteración o daño del endotelio y el aumento de la coagulabilidad provocado por la sepsis que se produce en la fase aguda de esta patología, que puede acarrear una elevación de las posibilidades de que ocurra una trombosis(8).

En algunos pacientes con COVID 19 la respuesta proinflamatoria prosigue y se multiplica dando origen a una cascada de moléculas de citocinas y un elevado número de linfocitos, interleucinas y Proteína C Reactiva. Este cuadro se asocia con un incremento de la mortalidad. Esta “tormenta de citocinas” lleva a la constitución de un cuadro de disfunción del endotelio, que podría ser facilitada por que el virus puede infectar directamente a las células endoteliales, al interactuar por intermedio de la proteína espiga con los receptores de la Enzima Convertidora de Angiotensina, que se encuentran presentes en la región endotelial. Esta disfunción del endotelio provoca un incremento en la producción de trombina y un decremento de la función fibrinolítica que derivan a un estado procoagulante, lo que explica la elevada ocurrencia de eventos trombóticos que se presentan en los pacientes que padecen COVID 19. Es por ello por lo que el aumento del Dímero D constituye un señalador de estados de aumento de la coagulabilidad y peor pronóstico(9).

En los pacientes afectados por COVID 19 se encontró que los índices de antitrombina están disminuidos y los valores de Dímero D y fibrinógeno se encuentran incrementados. Estos hallazgos señalan el hallazgo de una asociación entre coagulopatía e infección por coronavirus. Este incremento podría estar mediado por IL 6, que tiene la capacidad de generar alteraciones de la coagulación por

intermedio de diversos mecanismos, como pueden ser la producción de trombopoyetina y fibrinógeno, el factor de crecimiento endotelial vascular y activación de la vía intrínseca de la coagulación. Este mecanismo posee retroalimentación positiva, por lo que puede multiplicar su efecto. También se advirtió una afectación de las plaquetas en la cual intervienen 2 distintos mecanismos:

- Lesión directa ocasionada por la activación del Sistema del Complemento.
- Lesión indirecta por ocupación de las células madre hematopoyéticas en la médula ósea(10).

En los casos en que se agrega neumonía, la hipoxemia y el proceso inflamatorio generan agregación de plaquetas y fenómenos trombóticos, con un incremento de la utilización de trombocitos. Estos fenómenos provocan el estado de hipercoagulabilidad presente en estos casos(10).

En el caso de los pacientes que presentan Enfermedades Crónicas no transmisibles, como pueden ser las Enfermedades Cardiovasculares, presentan lesiones endoteliales precedentes y es por ello por lo que la inflamación endotelial provocada por la infección viral y la reacción inflamatoria consiguiente se ve incrementada, provocando la síntesis de elementos procoagulantes y vasoconstrictores que llevan a fenómenos trombóticos e isquémicos en numerosos lechos vasculares. Esto implica un incremento de la severidad de la infección por COVID19(11).

Conocer estas alteraciones de la coagulación en pacientes con sepsis o COVID19 y su intensidad demuestra su utilidad al momento de evaluar el nivel de profilaxis antitrombótica que debe aplicarse, siendo posible realizar una dosis personalizada para

cada paciente dependiendo del riesgo que presente(10).

## **Materiales y métodos**

---

Metodológicamente el diseño de estudio es una revisión sistemática de base bibliografía teórica. Se realizó una Revisión de la literatura actual para presentar una mejor evidencia posible acerca del tema de estudio. Como estrategia de búsqueda se consultó la literatura científica virtual en salud, sin restricción de idiomas de los últimos 4 años, la cual abarca las siguientes bases de datos biomédicas: Pubmed, Elsevier, Google Scholar y Ministerio de la Salud. Se utilizaron términos Mesh con el uso de operadores booleanos AND y OR para amplificar y restringir las publicaciones vinculada con la investigación. Los datos preseleccionados fueron plasmados en Word para una mejor evaluación y corrección necesaria para la revisión sistemática.

## **Resultados**

---

Con el objetivo de determinar cuan grave es la lesión endotelial en los pacientes con COVID 19, se seleccionaron 11 artículos donde se evidencia que la disfunción endotelial pulmonar protrombótica conduce a una inflamación aguda grave (a través de la liberación de complemento y citocinas) y la activación de la coagulación sanguínea con micro trombosis vascular que desencadena una coagulopatía más severa, lo que podría conducir a una coagulación intravascular

diseminada (CID).<sup>5</sup> Si esto está relacionado o no con un estado protrombótico específico asociado con COVID-19 es posible, pero aún no existe certeza suficiente.

**TABLA 1 ENZIMAS PRODUCIDAS POR EL ENDOTELIO Y SUS FUNCIONES**

Las células endoteliales producen tres sustancias principales con acción vasodilatadora (EDRF):	Funciones
1) NO, óxido nítrico	<p>“Actúa sobre la propia célula endotelial generadora, limitando su formación (acción autocrina) en un típico mecanismo autorregulador de feed-back negativo. Al ser muy lipofílico ejerce su acción sobre el músculo liso adyacente, aumentando el GMP cíclico y produciendo relajación. Las principales acciones del NO son GMPc dependientes: a) vasodilatación al relajar el músculo liso vascular, b) antiagregante plaquetario, c) relajación del músculo liso bronquial, el músculo liso de la pared del intestino y del útero, a través de la neurotransmisión NANC (no adrenérgica no</p>

	<p>colinérgica), actuando el NO como neurotransmisor, y d) inhibición de la proliferación celular sobre todo del músculo liso adyacente con importante impacto en la patogenia de la arteriosclerosis, las vasculitis y la reoclusión post-angioplastia.” (11)</p>
2) EDHF, factor hiperpolarizante relajador del endotelio	<p>Esta sustancia es importante en los vasos de pequeño calibre. Aún no está identificada químicamente, pero se sabe que actúa hiperpolarizando la membrana del músculo liso vascular, produciendo vaso relajación a través de la apertura de los canales de potasio.” (13)</p>
3) PG12, prostaciclina.	<p>“Actúa a través del aumento del AMPC en sinergia con el NO, a nivel del músculo liso vascular y plaquetas.” (14) Es un vasodilatador que actúa previniendo la formación de plaquetas en la coagulación de la sangre.</p>

**Fuente:** Elaboración propia

## Conclusión

---

Las afecciones producidas en esta pandemia mundial están siendo tratadas con intensidad en la comunidad científica, con predominio de teorías que aun demandan mayor cantidad de evidencias y experimentación. El rápido desarrollo de la enfermedad en conjunto con la gran prevalencia de mortalidad en los pacientes produce la demanda de alcanzar los presupuestos necesarios para contratarla. Con el aporte de los autores agregados se establece como un sistema inmune no competente deriva en la respuesta antiviral a predominio de una respuesta inflamatoria.

Más que a una inmunidad celular (Th1), mecanismo por excelencia en la eliminación de microorganismos patógenos intracelular; la hiper citoquinemia proinflamatoria, la activación de alternativas biológicas, que amplifican la respuesta inflamatoria como la cascada de coagulación, generan más daño hístico y promueven fenómenos trombóticos que, junto a la Linfopenia, caracterizan el proceso de mayor gravedad clínica. Los pacientes con una disfunción endotelial por inmunosenescencia y comorbilidades constituyen de riesgo para esta evolución. La patogenia es multifactorial, donde una base genética predisponente, la infección viral desencadenante y el desbalance inmunológico, como agravante, son responsables de los múltiples mecanismos patogénicos hasta el momento descritos.” El COVID-19 O (SARS-CoV-2) no solo genera las afecciones antes mencionadas, con graves resultados en la salud física, sino que afecta emocional, psicológica y socialmente. Además, de que este virus, predominante en el tiempo, continúa mutando, generando nuevas consecuencias y patologías en los afectados, a veces imposibles de anticipar. Ante este panorama, es necesario la

participación y cooperación de las diferentes comunidades científicas, trabajando en interdisciplinaria para heterogeneidad y definir las medidas de prevención y curación sobre este virus, que afecta a nivel mundial a todo tipo de personas, aun a pesar de todos los intentos de prevención sanitaria adecuada por cada región.

## Conflicto de interés

---

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

## Bibliografía

---

1. Carvajal Carvajal C. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Med Leg Costa Rica*. 2017;34(2):90–100.
2. Sreekanth Reddy O, Lai WF. *Tackling COVID-19 Using Remdesivir and Favipiravir as Therapeutic Options*. Vol. 22, *ChemBioChem*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 939–48.
3. Perico L, Benigni A, Casiraghi F, Ng LFP, Renia L, Remuzzi G. Immunity, endothelial injury and complement-induced coagulopathy in COVID-19. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2021;17(1):46–64. Available from:

<http://dx.doi.org/10.1038/s41581-020-00357-4>

4. Reyes-Reyes E. Inmunopatogenia en la Evolución del Paciente Grave por la COVID-19. *Rev Electrónica Dr Zoilo E Mar Vidaurreta*. 2020;45(3).
5. Powezka K, Khan T, Narlawar R, Antoniou GA. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- company ' s public news and information website . Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-r. 2020;(January).
6. Lagunas-Alvarado M, Mijangos-Huesca FJ, Terán-González JO, Lagunas-Alvarado MG, Martínez-Zavala N, Reyes-Franco I, et al. Índice De Inmunidad-Inflamación Sistémica En Sepsis. *Med Interna Mex*. 2017;33(3):303–9.
7. Buechler N, Wang X, Yoza BK, McCall CE, Vachharajani V. Sirtuin 2 Regulates Microvascular Inflammation during Sepsis. *J Immunol Res*. 2017;2017.
8. Tortosa F. Tromboprofilaxis farmacológica frente a no trombofilaxis para el tratamiento de pacientes hospitalizados con COVID-19. *Actual Basadas En Evid Covid-19*. 2021;15–21.
9. LIU. No 主観的健康感を中心とした在宅高齢者における健康関連指標に関する共分散構造分析Title. 2020;(January):151–6.
10. Piera Carbonell A, Frías Vargas M, García Vallejo O, García Lerín A, Cabrera Ferriols MA, Peiró Morant J, et al. COVID-19 y tromboprofilaxis: recomendaciones para nuestra práctica clínica en Atención Primaria. *Med Fam Semer*. 2020;46(7):479–86.
11. Serra M. Las enfermedades crónicas no transmisibles y la pandemia por COVID-19. *Rev Finlay*. 2020;10(2):78–88.