

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**



**NIVELES DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND EN UNA  
COMUNIDAD UNIVERSITARIA CON Y SIN SÍNTOMAS DE LA  
COVID-19.**

**TESIS**

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE

**MAESTRA EN CIENCIAS MÉDICAS**

PRESENTA:

**QFB. VIOLETA ALHELÍ SEPÚLVEDA MARTÍN DEL CAMPO**

DIRECTORA DE TESIS

**DRA. IDANYA RUBI SERAFÍN HIGUERA**

CO-DIRECTOR DE TESIS

**DR. MANUEL SÁNCHEZ ALAVEZ**

TIJUANA, B.C., MÉXICO

OCTUBRE, 2023

## **APROBACIÓN DE LA TESIS**

“Niveles del factor de von Willebrand en una comunidad universitaria con y sin síntomas de la COVID-19”, como requisito parcial para obtener el grado de

### **MAESTRO (A) EN CIENCIAS MÉDICAS**

ha sido aprobado y aceptado por:

---

**Dra. Serafín Higuera Idanya Rubí**

**DIRECTOR(A) DE TESIS**

---

**Dr. Sánchez Alavez Manuel**

**CO-DIRECTOR(A) DE TESIS**

---

**Dra. González Reyes Susana**

**SINODAL**

---

**Dr. Serafín Higuera Nicolás Addiel**

**SINODAL**

Tijuana, Baja California, a 22 de Enero del 2024

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS  
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Director de la tesis titulada **Niveles del Factor de von Willebrand en una Comunidad universitaria con y sin síntomas de la Covid-19**, elaborada por **Violeta Alhelí Sepúlveda Martín del Campo**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



Tijuana, Baja California, a 26 de Enero del 2024

**COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS  
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como Sinodal de la tesis titulada **Niveles del Factor de von Willebrand en una Comunidad universitaria con y sin síntomas de la Covid-19**, elaborada por **Violeta Alhelí Sepúlveda Martín del Campo**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



\_\_\_\_\_  
Dr. Nicolás Addiel Serafín Higuera

Tijuana, Baja California, a 24 de Enero del 2024

COMITÉ DE ESTUDIOS DE POSGRADO MAESTRÍA EN CIENCIAS  
MÉDICAS FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

ASUNTO: Voto Aprobatorio

Habiendo fungido como sinodal de la tesis titulada **Niveles del Factor de von Willebrand en una Comunidad universitaria con y sin síntomas de la Covid-19**, elaborada por **Violeta Alhelí Sepúlveda Martín del Campo**, manifiesto a ustedes que reúne los requisitos académicos establecidos para ser considerada por el jurado de examen.

ATENTAMENTE



---

Dra. Susana González Reyes

## **DEDICATORIA**

### **NIVELES DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND EN UNA COMUNIDAD UNIVERSITARIA CON Y SIN SÍNTOMAS DE LA COVID-19 ESTÁ DEDICADA A:**

Mi madre, que me ha apoyado en todos los ámbitos de mi vida.

A mi abuela, que se ha mantenido siempre en constante atención a su familia, siendo la principal pilar de esta.

A mi compañera Devany Rivera y a mis compañeros Jonathan Galindo e Iván Rodríguez por todo su apoyo y colaboración en este proyecto.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecimiento al Dr. Manuel Sánchez por la donación del kit para ELISA que sin este no se podría haber realizado esta investigación, así como al Dr. Diego Camacho por su asesoramiento estadístico en los datos presentes en esta tesis de investigación.

Agradecimiento a la facultad de medicina y psicología por el préstamo de las instalaciones y material mobiliario, así como insumos.

## RESUMEN

En la etapa grave de la COVID-19 el sistema inmunitario segrega una tormenta de citoquinas relacionadas a una disfunción endotelial. El SARS-CoV-2 se replica en las células de vías respiratorias y del endotelio provocando en su liberación piroptosis y la subsecuente liberación de factores coagulantes como el factor de von Willebrand (FvW). En condiciones biológicas normales, se puede reducir la trombogenicidad de este factor, sin embargo, en la COVID-19 que es una enfermedad inflamatoria grave el aumento en las concentraciones del FvW podrían emplearse para evaluar si este aumento se lleva a cabo de forma temprana en personas que no presenten una sintomatología de tipo grave asociada a la infección por SARS-CoV-2. **Objetivo.** Relacionar la presencia de sintomatología de COVID-19 con la concentración plasmática del FvW, en pacientes de la comunidad universitaria. **Métodos.** Se realizó un estudio de tipo transversal incluyendo a 160 pacientes positivos y negativos a SARS-CoV-2 con y sin sintomatología de COVID-19 en el semestre 2022-2 y 2023-1. Aquellos participantes que tuvieron la presencia viral por RT-qPCR les extrajo una muestra sanguínea para determinar las concentraciones del FvW mediante la técnica de ELISA. Adicionalmente, se identificó la presencia de IgG e IgM en plasma mediante inmunocromatografía de flujo lateral

## **ABSTRACT**

*In the severe stage of COVID-19, the immune system secretes a storm of cytokines related to endothelial dysfunction. SARS-CoV-2 replicates in airway and endothelial cells causing pyroptosis and subsequent release of clotting factors such as von Willebrand factor (VWF). Under normal biological conditions, the thrombogenicity of this factor can be reduced, however, in COVID-19, which is a serious inflammatory disease, the increase in vWF concentrations could be used to evaluate whether this increase is carried out early in people who do not present severe symptoms associated with SARS-CoV-2 infection. **Objective.** To relate the mild and moderate and/or severe symptoms of COVID-19 with the plasma concentration of vWF in patients from the university community. **Methods.** A cross-sectional study should be conducted including 160 positive and negative SARS-CoV-2 patients with different degrees of COVID-19 symptomatology in the 2022-2 and 2023-1 semesters. Those who wish to participate, should be corroborated the viral presence by RT-qPCR and a blood sample should be extracted to determine the concentrations of von Willebrand factor by the ELISA technique, in addition the presence of IgG and IgM in plasma should be verified by lateral flow immunochromatography.*

## Tabla de contenido

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>ANTECEDENTES</b> .....	2
Biología del SARS-CoV-2. ....	2
COVID 19: MANIFESTACIONES CLÍNICAS .....	4
PRUEBAS DE DETECCIÓN PARA SARS-COV-2.....	5
PRUEBA RÁPIDA DE ANTICUERPOS .....	6
ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES. ....	7
FISIOPATOLOGÍA VIRAL.....	8
FACTOR DE VON WILLEBRAND. ....	9
SÍNTESIS Y PROCESAMIENTO DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND .....	9
SARS-COV-2 Y FACTOR DE VON WILLEBRAND; MECANISMOS INDUCTORES DE ALTERACIÓN HEMOSTÁTICA. ....	10
EL SISTEMA ABO Y LA COVID-19 .....	12
COVID-19 Y FACTOR DE VON WILLEBRAND.....	13
FACTOR DE VON WILLEBRAND Y MORBILIDADES. ....	15
FACTOR DE VON WILLEBRAND Y EL SISTEMA ABO.....	15
VACUNAS Y FvW.....	16
TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DEL FACTOR VON WILLEBRAND.....	18
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	19
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	20
<b>HIPÓTESIS</b> .....	21
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	21
Objetivos específicos.....	21
MATERIALES Y MÉTODOS.....	22
<b>METODOLOGÍA</b> .....	22
Muestra:.....	22
Criterios de inclusión:.....	22
Criterios de exclusión:.....	23
Criterios de eliminación:.....	23
Descripción de las variables. ....	24
Diagrama de trabajo .....	25

PROCEDIMIENTO .....	26
CONSIDERACIONES BIOÉTICAS .....	32
<b>ANÁLISIS DE DATOS:</b> .....	33
<b>RESULTADOS</b> .....	33
<b>DISCUSIÓN</b> .....	39
<b>REFERENCIAS</b> .....	42
<b>ANEXOS</b> .....	50

#### Tablas.

Tabla 1 Estudios publicados referentes a la elevación de FvW .....	13
Tabla 2 Evidencia de relación del sistema ABO y FvW .....	16
Tabla 3 Variables.....	24
Tabla 4 Descripción de la población de universitarios.....	34
Tabla 5 Media de la concentración del FvW en los grupos positivos y negativos a SARS-CoV-2. ....	35
Tabla 6 Intervalos de la concentración del FvW presentada en grupos para positivos y negativos a SARS-CoV-2 .....	36
Tabla 7 Frecuencia de positividad a Inmunoglobulinas G, M o ambas.....	36
Tabla 8 Descripción de los grupos para análisis ANOVA.....	37
Tabla 9 Análisis de Post Hoc para la presencia viral, síntomas y concentración del FvW	38
Tabla 10 Análisis de correlación para las variables estudiadas según Spearman.....	38

#### Índice de ilustraciones

Ilustración 1 Estructura del SARS-CoV-2.....	3
Ilustración 3 Figura 3. FvW y ADAMTS13.....	12
Ilustración 4 Diagrama de trabajo .....	25
Ilustración 5 Diluciones seriadas a 7 puntos para la curva estándar. ....	29
Ilustración 6 : Curva después de ser estandarizada para la comparación de absorbancias. ....	31

#### Anexos

Anexo 1 Consentimiento informado .....	50
Anexo 2 Preparación del kit DuoSet® ELISA FvW-A2 humano: .....	54
Anexo 3 Encuesta epidemiológica .....	55
Anexo 4 Lavado de manos .....	57
Anexo 5 Documentación .....	58
Anexo 6 Certificado de análisis .....	61

## INTRODUCCIÓN

A finales del 2019, se presentó en China una nueva cepa viral perteneciente a la familia de los coronavirus, cuyas manifestaciones clínicas principalmente consisten en provocar neumonía grave en personas que presentan algún tipo de comorbilidad. A inicios del año 2020, este virus fue esparcido en algunas zonas del mundo para finalmente ser considerado pandemia causando miles de contagios y decesos en la población mundial; motivo por el cual múltiples países se declararon en cuarentena.

Los grupos de riesgo principalmente afectados de manera grave han sido aquellas personas con condiciones tales como hipertensión arterial, diabetes, asma, enfermedades autoinmunes, etc., los cuales desarrollaron trastornos fisiopatológicos derivados de grandes infiltrados de células inflamatorias y tormentas de citoquinas. Aunado a esto, presentan trastornos de la coagulación que se han observado principalmente en pacientes de pronóstico reservado.

En su forma leve, los pacientes sólo suelen manifestar anosmia, disgeusia, ligero dolor en la zona de la garganta al deglutir, que al pasar de los días o semanas desaparece y no causa ningún tipo de síntoma crítico y que incluso, podría pasar desapercibido. Este tipo de pacientes por lo general son aquellos que propagan el virus.

No se ha realizado un estudio sobre si los mecanismos fisiopatológicos pertenecientes a trastornos de la coagulación están presentes en una menor medida en pacientes que presentan sintomatología leve o moderada, o si estos mismos pacientes pudieran desarrollar a futuro incidentes trombóticos. Los estudios que se han llevado a cabo han sido en sujetos en estado crítico o con pronóstico reservado.

Este trabajo de investigación está enfocado en estudiar la asociación que existe entre la infección por SARS-CoV-2 en pacientes con sintomatología leve o moderada y las alteraciones en la concentración del factor de von Willebrand.

## ANTECEDENTES

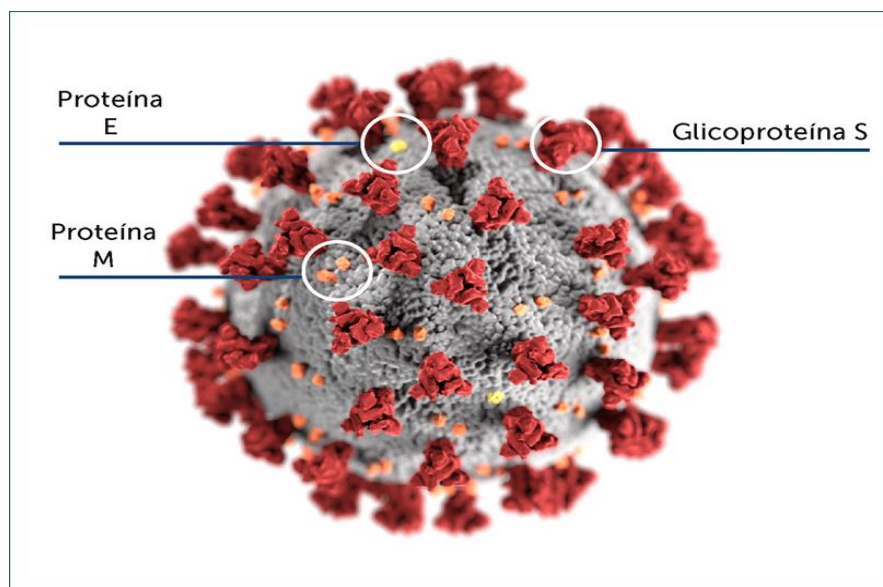
### BIOLOGÍA DEL SARS-CoV-2.

El SARS-CoV-2 es un virus perteneciente a la familia de los coronavirus con una alta capacidad de invadir las vías respiratorias altas y bajas, y provocar enfermedad respiratoria grave que puede finalizar en una neumonía fatal. Por medio de microscopía electrónica se observa que la estructura del SARS-CoV-2 es muy similar a una corona, (de ahí el nombre de Coronavirus) debido a la presencia de espigas o espinas de 8-12 nanómetros, además presenta una morfología esférica de un diámetro que varía entre 60 a 140 nanómetros (Soto, 2020).

La estructura del virión (Ilustración 1) consiste principalmente en una nucleocápside que es la encargada de rodear y proteger al material genético viral, así como una envoltura externa. En la nucleocápside, el material genético viral está asociado con la proteína (N), la cual, se encuentra fosforilada e insertada dentro de la bicapa de fosfolípidos de la envoltura externa. Esta envoltura, se encuentra conformada por 3 proteínas: proteínas spike, de membrana y de envoltura denominadas S, M y E respectivamente (Mousavizadeh & Ghasemi, 2020). El ácido nucleico que contiene es el ribonucleico de sentido positivo, monocatenario o de una sola cadena (+ssRNA), con 29,903 pares de bases (Wu et al., 2020).

Los genomas de los coronavirus incluyen un número variable de marcos de lectura abiertos (ORF) (Michel et al., 2020), que son secuencias de ácido ribonucleico (ARN) comprendidas entre un codón de iniciación de la traducción y un codón de terminación. El ARN del SARS-CoV-2 contiene 15 marcos de lectura abiertos (ORF). Las proteínas que componen al virus son 16 proteínas no estructurales, cuatro proteínas estructurales y ocho proteínas accesorias. Las proteínas no estructurales provienen de la escisión proteolítica de las poliproteínas PP1a y PP1ab expresado por ORF1a y ORF1ab respectivamente, además juegan un papel fundamental en la replicación del virus dentro de las células huésped y

algunas de ellas son el blanco de varios fármacos en desarrollo (Lam Cabanillas et al., 2021). Las cuatro proteínas estructurales principales son: la proteína de superficie spike (S), que reconoce el receptor de la célula huésped la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), se une a él y media la penetración del virus en la célula huésped; la proteína E de la envoltura; la proteína de la matriz (M) y la proteína de la nucleocápside (N), que se une al ARN permitiendo el ensamblaje del virión (sen Gupta et al., 2021; Xiang et al., 2021).



**Ilustración 1 Estructura del SARS-CoV-2.** Se observa la simetría del virus y las principales proteínas de este, las cuales son utilizadas mayormente como punto de detección durante la prueba de PCR (Dabanch, 2021).

La proteína S se divide en 2 subunidades, S1 y S2, que son el resultado del corte realizado por una proteasa extracelular. S1 se une directamente a ECA2 mientras que S2 se escinde aún más y es activada por la enzima proteasa transmembrana de serina 2 (TMPRSS2). TMPRSS2 está asociada a la superficie de las células del huésped, permitiendo la fusión de la membrana viral con la membrana de la célula del huésped y la liberación del genoma viral en el citoplasma. El genoma de ARN se usa como molde para producir su cadena complementaria (negativa)

conformando el ADN viral. Esta cadena complementaria es utilizada por las enzimas codificadas por el gen replicasa y posteriormente producen pequeños segmentos de ARN mensajero que son traducidas como proteínas estructurales, poliproteínas y proteasas virales esenciales (Arandia-Guzmán & Antezana-Llaveta 2020). Finalmente, los viriones maduros de SARS-CoV-2 se excitan y se liberan de la célula huésped al ambiente para repetir el ciclo de infección (Jackson et al., 2022).

## **COVID 19: MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La COVID-19 (coronavirus disease 2019), enfermedad causada por el SARS-CoV-2 y se caracteriza por ser multisistémica que puede extenderse más allá de los pulmones basado en la diseminación sanguínea lo cual afecta a diferentes órganos como los riñones, hígado, músculos, sistema nervioso central y el bazo (Machhi et al., 2020).

Las manifestaciones clínicas del COVID-19 varían de formas asintomáticas, (en su mayoría), a condiciones clínicas que pueden ser de forma leve, moderada y severa. El cuadro clínico leve se caracteriza por pérdida súbita del gusto, del olfato, tos; es decir, síntomas similares a los de la gripe como son fiebre, disnea, mialgias y fatiga. La tos habitualmente se refiere como tos seca. Otras manifestaciones pueden ser náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, sin presentar neumonía vírica ni dificultad respiratoria (Ramón et al., 2020.).

Los pacientes con cuadro clínico moderado o severo pueden cursar, además de los datos clínicos anteriormente mencionados, con diversos grados de hipoxemia (saturación de oxígeno menor a 92%), pero sin signos de neumonía grave que pueden requerir sólo de la utilización de carillas nasales, hasta respiradores mecánicos con asistencia permanente en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (Padilla Benítez et al., 2020), además se presentan trastornos de la coagulación que requieren una valoración individualizada con escalas de valoración de riesgo trombótico (Molero-García et al., 2021), encefalopatía e insuficiencia cardiaca y falla renal. La tomografía axial computarizada (TAC) puede mostrar la imagen de vidrio

esmerilado, la prueba de hisopado nasal positiva, y las enzimas hepáticas se encuentran aumentadas (Alonso-Menchén et al., 2022).

El período de incubación (curso asintomático hasta que se presentan las manifestaciones clínicas) puede cursar con un tiempo medio de aproximadamente de 4-5 días, hasta la manifestación de síntomas entre el día 2 y 14 en 97,5% de los casos (Lauer et al., 2020), desarrollando el 5% sintomatología durante el segundo día, mientras que el 50% de los pacientes presentaron manifestaciones clínicas dentro de los 5 días después de la infección y 95% las desarrollará a los 14 días (Deng et al., 2020).

## **PRUEBAS DE DETECCIÓN PARA SARS-COV-2**

Hasta la fecha, el diagnóstico se basa en pruebas confirmatorias para este virus, por lo general con sintomatología leve de la enfermedad COVID-19 se tiende a confundir con algunas otras enfermedades respiratorias como la causada por el virus de la influenza. Cuando se sospecha del virus del SARS-CoV-2 como causante de la sintomatología, la principal prueba confirmatoria es la reacción en cadena de la Polimerasa inversa (RT-PCR), que ha sido el ensayo de detección por excelencia. La muestra utilizada para esta prueba molecular principalmente es exudado nasofaríngeo ya que en esta región es donde principalmente se lleva a cabo la mayor tasa de replicación del virus (Hernández-Pérez et al., 2020).

La PCR detecta y cuantifica las secuencias específicas de ácidos nucleicos mediante el uso de marcadores fluorescentes. El término en tiempo real se refiere a que la detección de los productos de la amplificación sucede y se reporta en cada ciclo de la reacción. Los kits diagnósticos utilizados para la detección del SARS-CoV-2 funcionan mediante la identificación de la ARN polimerasa dependiente del ARN (RdRp) (Reina & Suarez, 2020) fragmentos ORF1ab, el gen de la envoltura (gen E), el gen de la proteína nucleocápside (gen N) y el gen S (Aguilar Ramírez et al., 2020).

Con la finalidad de que esta prueba sea de mayor precisión o de mayor sensibilidad, los fabricantes seleccionan diferentes secuencias del ARN del virus como blancos o dianas que proveen una mayor especificidad. El resultado se considera como positivo cuando en los pacientes hay presencia amplificación del gen ORF1ab como para la del gen N. La RT-PCR de un paso dirigida a fragmentos ORF1b o al gen N del SARS-CoV-2 fue diseñada para reaccionar con el SARS-CoV-2 y los virus estrechamente relacionados, como el coronavirus del MERS, lo que puede dar lugar a reacciones falso-positivas en la identificación del virus causante de la COVID-19 si no es utilizado un kit de una especificidad alta (Cancino-Mesa et al., 2020.).

Puede existir variación de resultados según muestras. El exudado nasofaríngeo es generalmente el método de recolección utilizado al hacer el diagnóstico por RT-PCR (Cuadra et al., 2021) pero puede pasar por alto una infección en estadios iniciales, en estos casos es útil una muestra más profunda obtenida por broncoscopia (Mesa et al., 2020). La muestra bronquial tiene la ventaja de detectar con mayor facilidad el ácido nucleico viral en el líquido del lavado alveolar, seguido de los hisopados de esputo nasal y faríngeo (Cuadra et al., 2021).

## **PRUEBA RÁPIDA DE ANTICUERPOS**

Además de la reacción en cadena de la polimerasa, se han desarrollado para el diagnóstico del SARS-CoV-2, kits de detección de Inmunoglobulinas G y M que figuran como una opción rápida, simple y rentable que poseen especificidad diagnóstica y grados diferentes sensibilidad y rápidas (Frenes et al., 2022). Conocidas como pruebas rápidas, no se deberían de utilizar como diagnóstico definitivo sino, más bien como orientadores (Dong et al., 2020).

Este inmunoensayo es capaz de detectar inmunoglobulinas IgG e IgM, en una muestra de sangre total, plasma o suero (Oliveira et al., 2020). Esta prueba rápida se fundamenta en la especificidad de los anticuerpos para unirse selectivamente a complejos proteicos llamados antígenos. La muestra para utilizar deberá ser

suspendida en una solución amortiguadora la cual se moverá a través de una membrana de nitrocelulosa usando fenómenos capilares. Una vez que la muestra es absorbida por la membrana, el antígeno se une a los anticuerpos respectivos. En consecuencia, se obtendrá como resultado un complejo antígeno-anticuerpo que será visible en la prueba (Ilustración 2) (Kubina & Dziedzic, 2020).

PCR	Ag	IgM	IgG	Interpretación
+	-	-	-	Fase presintomática
+	+/-	+/-	+/-	Fase inicial (aprox. 1-7 días)
+/-	-	+	+/-	2ª Fase (8-14 días)
+/-	-	++	++	3ª Fase > 15 días
-	-	+/-	++	Infección pasada (inmune)

**Ilustración 2 Resumen general de la interpretación de los resultados de pruebas rápidas y PCR.** Las pruebas de anticuerpos y antígeno, según descrito por la FDA, no deben ser utilizadas como método de detección, sino como pruebas orientativas (Kubina & Dziedzic, 2020)

## ANTICUERPOS NEUTRALIZANTES.

Antes de las vacunas, se hablaba de estrategias de inmunoterapia para controlar la infección por SARS-CoV-2 y tratar la enfermedad que ocasiona, la COVID-19. Durante el transcurso de la pandemia, diversas empresas farmacéuticas han investigado alternativas para ser incluidas en estrategias masivas de vacunación que han sido diseñadas y evaluadas (en preclínica, clínica y escalado productivo), esto ya que con frecuencia se habla sobre la transfusión de plasma convaleciente de pacientes que padecieron COVID-19 como tratamiento auxiliar y alternativo que teóricamente podrá favorecer la recuperación de los pacientes (Pareja Cruz et al., 2021).

Los anticuerpos neutralizantes son mecanismos terapéuticos en potencia que, gracias a su actividad, podrían ser utilizados como herramientas en blancos

específicos como el dominio de unión al receptor (RBD, N318-V510) de la proteína Spike o también bloqueando el acceso viral a la proteína receptora ECA2 (Lozada-Requena and Ponce, 2020).

El desarrollo de la inmunidad contra el virus del SARS-CoV-2 comienza días posteriores a la infección, ya que entre los días 5 a 10 predomina un aumento de la respuesta humoral mediada por células B y el desarrollo de anticuerpos contra la proteína Spike para después llegar a un pico máximo entre los días 28 (en los cuales están presentes IgM/A). Aproximadamente en el día 49 (IgG), se presenta una disminución en la inmunidad. Desde la primera semana de infección, comienza un aumento en la inmunidad celular (células T CD4+ y CD8+) alcanzando durante la segunda semana un punto máximo, sólo para comenzar a disminuir al día 100 (Medical Association, 2020).

## **FISIOPATOLOGÍA VIRAL.**

En la etapa grave de la COVID-19 el sistema inmunitario de manera incontrolada segrega una tormenta de citoquinas (Machhi et al., 2020), esto debido a la unión del virus a las células epiteliales nasales, bronquiales o a aquellas que expresen receptores ECA2 (además de la microglía, células dendríticas, células neuronales) que son activadas y llevan a una disfunción endotelial (Mei et al., 2021). El SARS-CoV-2 usa la proteína Spike (proteína S) para mediar el reconocimiento del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2) y la fusión de la membrana (Sáenz Morales et al., 2020<sup>a</sup>).

En este punto inicial de la infección, la replicación activa en las células epiteliales de las vías respiratorias (alvéolos y endotelio) (Bordallo et al., 2020), así como la liberación de virus, causa que la célula huésped sufra piroptosis, una forma altamente inflamatoria de muerte celular programada, que promueve la liberación de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) (Monserrat-Sanz et al., 2021), como el ARN viral los cuales son detectados por células epiteliales alveolares y macrófagos a través de receptores de reconocimiento de patrones (Sáenz-

Morales et al., 2020<sup>a</sup>) y resultando en la liberación de interleucinas, principalmente IL 6, la cual es muy efectiva induciendo la expresión del factor tisular en células del endotelio y monocitos, así como la síntesis del fibrinógeno, producción plaquetaria y liberación del factor de von Willebrand (Villa-Palacio & López-Henao, 2020).

## **FACTOR DE VON WILLEBRAND.**

El factor de von Willebrand es una proteína multimérica de 2813 aminoácidos sintetizada en los cuerpos de Weibel-Palade y en células endoteliales. La cual presenta en su conformación múltiples dominios D1-D2-D´-D3-A1-A2-A3-D4-C1-C2-C3-C4-C5-C6-CK (Zhou et al., 2012) que poseen diversas actividades biológicas. Dentro de estas principales se encuentra la de transportar y brindar estabilidad al factor VIII de la coagulación (Kawecki et al., 2017) para evitar que este sea degradado por acción de la trombina, además de mediar la unión de las plaquetas con el fin de formar una red que posteriormente dará lugar a trombos en zonas donde se presente daño vascular. La disminución de este factor o mutaciones en el mismo pueden verse reflejadas en pacientes con distintas patologías como la Enfermedad de von Willebrand, en la cual los individuos con esta deficiencia (en menor o mayor grado) presentan hemorragias (Borbor-Nolivos et al., 2021).

## **SÍNTESIS Y PROCESAMIENTO DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND**

El gen codificante del factor de von Willebrand (ubicado en el brazo corto del cromosoma 12) consta de 178 kilobases y se encuentra interrumpido por 51 intrones aproximadamente. El RNA o ARN mensajero del Factor de von Willebrand codifica para 2813 aminoácidos y este es traducido en un monómero no maduro llamado pro-FvW que durante el proceso de polimerización origina un monómero glucosilado funcional de aproximadamente 2000 aminoácidos (Mejía-Buriticá et al., 2023).

En las células endoteliales y megacariocitos se codifica la síntesis del Factor de von Willebrand para que estos monómeros pro-FvW se unan entre sí en las zonas carboxi terminales a través de puentes disulfuro formando dímeros. Posteriormente los dímeros atraviesan el retículo endoplásmico y aparato de Golgi para luego ser empaquetados en los cuerpos de Weibel Palade de los gránulos alfa de los megacariocitos y células endoteliales. Como última modificación proteica, se retiran de los monómeros las porciones pro-polipeptídicas de 100 kDa. El Factor de von Willebrand endotelial o plaquetar difieren en tamaño que los presentes en plasma (Fonrodona and Histórica, 1971).

### **SARS-COV-2 Y FACTOR DE VON WILLEBRAND; MECANISMOS INDUCTORES DE ALTERACIÓN HEMOSTÁTICA.**

Independientemente del origen, la inflamación contribuye con la alteración en las propiedades procoagulantes y anticoagulantes del endotelio vascular, que adquieren un fenotipo protrombótico (Páramo, 2022). Dado que la inflamación y la coagulación son procesos que tienen como fin común la defensa del cuerpo, las respuestas son en proporción a la gravedad de la enfermedad (González, 2020).

Una vez que las células endoteliales que presentan receptores de la ECA2 son estimuladas mediante el reconocimiento por el ingreso del SARS-CoV-2 a la célula, el virus comienza su proceso de replicación y los viriones, al ser liberados de la célula, también se secretan factores procoagulantes y antifibrinolíticos como el factor de von Willebrand y cofactor VIII de la coagulación, esto como resultado de las lesiones endoteliales provocadas por la salida de las nuevas copias del virus (Páramo, 2022).

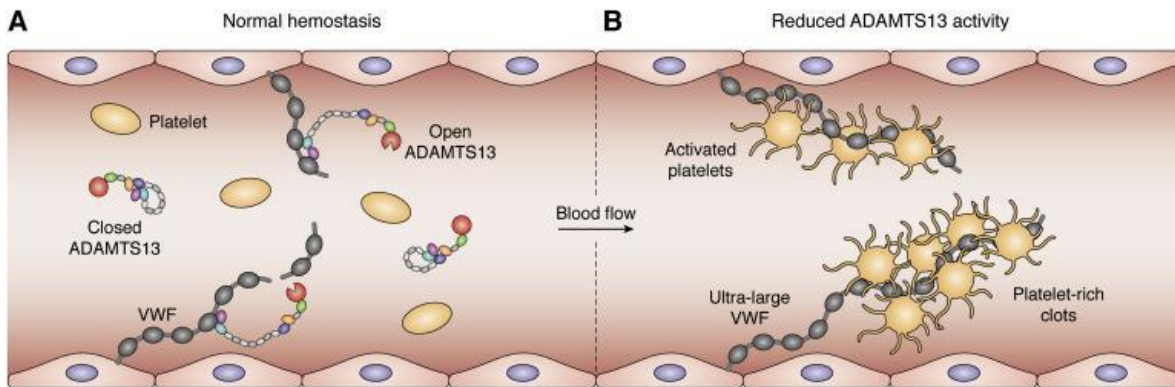
La liberación del factor de von Willebrand y el cofactor VIII en sangre es masivamente secretada por los cuerpos de Weibel-Palade después de la activación de las células endoteliales reflejando deterioro de la integridad vascular, así como una condición hiperfibrinolítica especialmente en estadios tardíos de la infección (Villa Palacio & López Henao, 2020) y ambos factores son clave en la unión de las

plaquetas activadas al endotelio afectado y al subendotelio subyacente, en especial a la matriz colagénica que lo constituye, así como en la agregación de las plaquetas entre sí en un esfuerzo por tapizar el endotelio vascular dañado (García, 2017). El factor de von Willebrand unido al cofactor VIII medían la reparación de la pared de los vasos sanguíneos y la interacción de plaqueta a plaqueta, uniéndose a la glicoproteína de la membrana plaquetaria (GP) Ib y GPIIb / IIIa. (Morici et al., 2020).

El factor de von Willebrand (FvW) se libera a la circulación desde las reservas en una forma altamente trombogénica, caracterizada por la presencia de multímeros y en circunstancias normales, estos multímeros son separados por una proteasa desintegrina y metaloproteasa dependiente de zinc y calcio (ADAMTS-13) y, en consecuencia, se reduce la alta trombogénicidad del FvW liberado (Figura 3). Teniendo en cuenta que COVID-19 es una enfermedad inflamatoria grave, es plausible que se asocie con la deficiencia adquirida de ADAMTS-13 y, por lo tanto, el aumento de la trombogénicidad del FvW (South and Lane, 2018).

La hipercoagulabilidad caracterizada por el FvW es un marcador de daño y sangrado cuando es bajo o trombótico cuando es alto (Gil-Bazo et al., 2003).

Independientemente del papel del factor de von Willebrand en la hemostasia, actúa como mediador inflamatorio vascular y como diana terapéutica atractiva en la trombo-inflamación, resultando entonces ser un biomarcador predictor en la activación de la trombo-inflamación en pacientes con COVID-19 (Gragano et al., 2017) y se ha comprobado que puede ser predictor de eventos vasculares, se ha postulado como marcador que ayude a redefinir la escala de estratificación del riesgo para eventos cardiovasculares (Muiña, 2015).



**Ilustración 3 Figura 3. FvW y ADAMTS13.** En condiciones fisiológicas normales, las moléculas enzimáticas de ADAMTS13 del plasma se unen y posteriormente escinden los multímeros largos del factor de von Willebrand. La disminución de la concentración de ADAMTS13 impide la escisión de estos multímeros. Las plaquetas comienzan a agregarse de manera que se adhieren a los multímeros, lo que resulta en el desarrollo de trombos plaquetarios (Lencinas et al., 2020; Ercig et al., 2021).

## EL SISTEMA ABO Y LA COVID-19

Estudios acerca de la COVID-19 encontraron un aumento de comorbilidades cardiovasculares, especialmente hipertensión (Muñiz-Diaz et al., 2021) en pacientes con el grupo sanguíneo A que aquellos con los otros grupos y, además, múltiples estudios confirman un incremento en la gravedad, la vulnerabilidad y el riesgo de muerte en el tipo sanguíneo A, un factor de riesgo independiente para COVID-19 (Muñiz-Diaz et al., 2021; Zhao et al., 2021; Zietz et al., 2020).

Los anticuerpos naturales anti-A o anti-B en pacientes con los grupos sanguíneos A, B u O se encuentran presentes en el plasma, proporcionando una conexión decisiva con el virus mientras que los antígenos presentes del grupo sanguíneo ABO en la membrana celular no interfieren con el potencial infeccioso del SARS-CoV-2. Se propone como hipótesis que los anticuerpos anti-A y anti-B del sistema ABO pueden unirse o bloquear diferentes proteínas y se ha informado que la presencia de anticuerpos anti-A (y probablemente anticuerpos anti-B) evita la interacción entre la proteína spike del virus y la ECA2 en la superficie de la célula, aunque el mecanismo molecular aún no se ha dilucidado completamente (Goel et al., 2021; Zhao et al., 2021).

## COVID-19 Y FACTOR DE VON WILLEBRAND.

Philips et al. (2020) publicó recientemente un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico en Francia, que evaluó el riesgo trombótico en pacientes con COVID-19, arrojando que el FvW aumentó considerablemente en los pacientes con COVID-19, siendo este uno de varios estudios que se han llevado a cabo sobre el tema. En la tabla no. 1 se enlistan otros estudios realizados.

**Tabla 1. Estudios publicados referentes a la elevación de FvW** (Ladikou et al., 2020; Morici et al., 2020; Mancini et al., 2021; Mobayen et al., 2021; Ward et al., 2020; Li et al., 2022).

Título de la publicación	Lugar y año del estudio	Número de participantes	Hallazgos
Serum levels of laminin and von Willebrand factor in COVID-19 survivors 6 months after discharge	Hospital Tianjin Hainhe en China, 2020-2021	76 pacientes	Sobrevivientes de COVID-19 grave tenían niveles más altos de FvW.
Von Willebrand factor (vWF): marker of endotelial damage and thrombotic risk in COVID-19?	Brighton and Sussex University Hospitals NHS, 2020	24 pacientes	Los niveles del FvW fueron de 279 (148) UI/dL y 350 (131) respectivamente.
Von Willebrand factor propeptide in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence of acute and sustained endotelial cell activation.	Beaumont Hospital, 2020	28 pacientes	Los niveles plasmáticos de FvW: Ag se mantienen elevados durante el curso de la enfermedad.
The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients.	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milan (Italy), 2020	50 pacientes	Niveles de FvW:Ag, se elevaron en pacientes con COVID-19 siendo 268, 386 y 476 UI/dL en pacientes con intensidad de atención baja, intermedia y alta, respectivamente.

Role of von Willebrand Factor and ADAMTS-13 in the Pathogenesis of Thrombi in SARS-CoV-2 Infection: Time to Rethink	UCI del Gran Hospital Metropolitano Niguarda en Milán, Italia	6 pacientes	Niveles medidos de FvW:Ag en 6 pacientes con COVID-19 se encontraban elevados con una media de 634 UI/dL, superando los de referencia (40–165 UI/dL).
Severe COVID-19 is associated with endothelial activation and abnormal glycosylation of von Willebrand factor in patients undergoing hemodialysis	Imperial College Renal and Transplant Centre, London.	39 pacientes	Pacientes que recibían hemodiálisis con COVID-19 tenían niveles plasmáticos altos de FvW. Estos se mantuvieron en un punto máximo los primeros 10 días después de la confirmación de la infección.

FvW=Factor de von Willebrand; Ag=Antígeno

Existe una creciente evidencia que apoya la idea de que las oclusiones vasculares en la circulación pulmonar y sistémica se encuentran entre las causas más graves y comunes de malos pronósticos en pacientes con COVID-19 (Morici et al., 2020). Hallazgos patológicos en pacientes graves han indicado que los pulmones son edematosos con hemorragia irregular y macroscópicamente con daño alveolar difuso y trombos de fibrina extensos en los pequeños vasos y capilares distendidos.

En el estudio de Aksenova (2020) muestra al FvW también como un marcador de lesión endotelial pulmonar y algunos estudios sugieren que el nivel de FvW puede estar relacionado con el síndrome agudo de dificultad respiratoria y lesión pulmonar aguda. La presentación de numerosos megacariocitos teñidos con CD61 y FvW respalda aún más la hipótesis de que la coagulación local es el factor principal de todo el proceso trombótico (Sáenz-Morales et al., 2020).

## **FACTOR DE VON WILLEBRAND Y MORBILIDADES.**

Existe evidencia que asocia la inflamación vascular en pacientes con morbilidades con el aumento de la secreción del FvW.

**Diabetes y FvW:** Resultados mostrados en el estudio de Seligman et al. (2000) compararon los niveles de FvW y factor VIII de la coagulación en 35 pacientes diabéticos tipo 2 con dislipidemia (56+/-5 años), 21 pacientes no diabéticos con hipercolesterolemia (52+/-7 años), y 19 sujetos de control sanos, proyectando un aumento en los valores de estos factores, lo cual puede ser explicado por lesiones endoteliales que provocan la muerte de las células endoteliales vasculares y la subsecuente liberación de los factores al torrente sanguíneo.

En tanto, el objetivo de un metaanálisis realizado en 2019 fue comparar los niveles plasmáticos de FvW en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) con y sin evento cerebro vascular mostró que el nivel plasmático de FvW fue significativamente mayor en pacientes con DM2 con ECV que en pacientes que solamente padecen de DM2 (Peng et al., 2020)

**Hipertensión y FvW:** En 2013, se realizó un estudio en el cual se compararon los efectos de valsartán y amlodipino sobre los niveles de FvW en pacientes con hipertensión recién diagnosticada, evidenciando como resultado que hubo una disminución significativa en los niveles de FvW después de los tratamientos antihipertensivos (Karaman et al., 2013).

## **FACTOR DE VON WILLEBRAND Y EL SISTEMA ABO.**

El factor de von Willebrand (hablando sobre niveles plasmáticos del mismo) está influido por diversos factores incluyendo los «locus» ABO, que condicionan aproximadamente el 30% de sus niveles plasmáticos totales. Los pacientes del grupo O tienen niveles de FvW más bajos, pudiendo contribuir este hecho a que pacientes O afectados de COVID-19 tengan menos complicaciones trombóticas (Zalba-Marcos et al., 2020). Existen diferentes reportes sobre la relación del grupo ABO como determinante de la concentración plasmática del FvW (tabla 2).

**Tabla 2 Estudios realizados sobre la relación del sistema ABO y FvW**

Nombre del estudio	Autor y año del estudio	Conclusión
The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor, and primary hemostasis.	Ward et al., 2020.	El grupo sanguíneo ABO tiene efectos cuantitativos y cualitativos en la biología del FvW además de tener efectos no reconocidos en la regulación de la función de receptores específicos de la membrana plaquetaria.
Human ABO Blood Groups and Their Associations with Different Diseases	Abegaz, 2021	Estudios relacionados con el fenotipo ABO muestran que los grupos sanguíneos estaban relacionados con un mayor riesgo de diversas enfermedades infecciosas y no infecciosas.
ABO blood group is a determinant of von Willebrand factor protein levels in human pulmonary endothelial cells	Murray et al., 2020	Los individuos no O tienen una cantidad significativamente mayor de expresión de proteína FvW asociada a células endoteliales vasculares pulmonares.
Influence of ABO Blood Group on von Willebrand Factor Antigen Level in Normal Individuals: A Cross-Sectional Study from Southern India	Ambika et al., 2021	El nivel de FvW: Ag fue significativamente menor para el grupo O que para los individuos del grupo no O.
Expresser phenotype determines ABO(H) blood group antigen loading on platelets and von Willebrand factor	O'Donghaile et al., 2020	La expresión de los antígenos ABO influyen significativamente en la expresión cuantitativa tanto en plaquetas como en FvW derivados de plasma.
Aging and ABO blood type influence VWF and FVIII levels through interrelated mechanisms.	Albáñez et al., 2016	El envejecimiento y el tipo de sangre ABO ejercieron efectos sobre los niveles plasmáticos de FvW/FVIII, el aumento relacionado con la edad de ambas proteínas ocurrió principalmente en individuos tipo no O ( $r^2=0,24$ vs. 0,12 $p=0,008$ ).
A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor	Gallinaro et al., 2008	Los grupos sanguíneos ABO influyen en la vida media del FvW, las personas con grupo sanguíneo O tienen una supervivencia del FvW más corta que aquellas con los otros grupos sanguíneos. Esto es completamente el efecto de un aumento del aclaramiento del FvW, ya que ni la cantidad ni la tasa de liberación del FvW de las células endoteliales están influenciadas por los grupos ABO.

FvW: Factor de von Willebrand

## VACUNAS Y FvW

Avenda et al. (2021) ha reportado casos de trombosis venosas cerebrales en personas vacunadas frente a COVID-19 con vacunas vectorizadas con adenovirus no replicantes. Las dos vacunas que mayoritariamente se han visto involucradas en

los episodios de trombosis asociada a la vacuna son las de los laboratorios AstraZeneca®, desarrollada por la universidad de Oxford y del laboratorio Janssen®, también conocida como de Johnson & Johnson® (Esparza et al., 2021).

Hasta el 4 de abril de 2021, se han notificado 169 casos de trombosis de senos venosos duros (CVST) y 53 casos de taquicardia supraventricular (SVT) el Espacio Económico Europeo y el Reino Unido después de la administración de 34 millones de vacunas (The Lancet Haematology, 2021).

Sin una gestión médica y sin las vacunas actuales, la gravedad de la pandemia causada por el SARS-CoV-2 pudieran acercarse a la magnitud de las pandemias de plaga de 1894 (12 millones de muertes) y de influenza A (H1918N1) de 1-A (H50N19) (2003 millones de muertes) (Kai-Wang To et al., 2021).

Con base en resultados de distintos estudios sobre la incorporación de esquema de vacunación contra la COVID-19, se ha demostrado que los anticuerpos de tipo G (IgG), la respuesta inmune celular y también los anticuerpos neutralizantes aumentan utilizando distintas vacunas comparado con la estrategia homóloga (Borobia et al., 2021).

La vacuna de ARNm provoca producción de anticuerpos más altas en pacientes expuestos al SARS-CoV-2 en comparación aquellos que no se contagiaron, y una sola dosis estimula la respuesta inmune a niveles altos en individuos pre expuestos (Moncunill et al., 2022). Un estudio realizado por Scruzzi y colaboradores (2022) en Argentina, concluyó que el haber recibido vacuna, independientemente del tipo, disminuyó la probabilidad de contraer COVID-19 y desarrollar enfermedad grave que lleve a la muerte; además, la protección fue mayor aún con la aplicación de la segunda dosis. De manera indirecta, al existir el aumento de las inmunoglobulinas gracias al esquema de vacunación, el daño endotelial producido por piroptosis es menor y, por ende, aquellos marcadores como el FvW disminuyen en comparación con aquellos pacientes con sintomatología grave.

## **TÉCNICAS DE EVALUACIÓN DEL FACTOR VON WILLEBRAND.**

**Prueba de cofactor ristocetina:** Las plaquetas normales y el antibiótico ristocetina se introducen al plasma de la persona examinada. Este método consiste en enfrentar plasma del paciente, con plaquetas lavadas y fijadas en formol o liofilizadas y ristocetina y monitorear la transmisión de luz en un agregómetro (Tosetto et al., 2013).

**Prueba de antígeno del Factor de von Willebrand:** El ensayo FvW: Ag mide la concentración de la proteína FvW en el plasma citratado del paciente. Este ensayo se realiza con el método de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA). Se puede realizar también con inmunoensayos automatizados de aglutinación de partículas de látex y la correlación entre ambas metodologías es buena, con sensibilidad y especificidad semejantes. El FvW posee gran variabilidad biológica, que resulta en un rango de referencia amplio, por lo tanto, no existe un nivel de corte inferior claramente definido que permita distinguir entre vWD, “posible vWD” o “FvW bajo”, e individuos sanos; la interpretación depende del fenotipo clínico (Woods et al., 2019).

## JUSTIFICACIÓN

Existe evidencia sobre el aumento en la actividad del Factor de von Willebrand que presentan los pacientes con sintomatología de COVID-19 grave, sin embargo, no existen reportes en la literatura que evidencien alteraciones de este factor en miembros de la población con diagnóstico positivo al virus del SARS-CoV-2 que presenten sintomatología de COVID-19 leve o moderada. Estudios llevados a cabo en Wuhan con pacientes hospitalizados mostraron que, durante el curso de la enfermedad, además de fiebre, tos, disnea y otros síntomas sistémicos, los pacientes desarrollaron en la semana tres, trastornos de la coagulación (Zhou et al., 2020).

Aproximadamente el 90% de los pacientes que son hospitalizados con neumonía tienen una mayor actividad de coagulación (Zhou et al., 2020). Se ha comprobado que el factor de von Willebrand puede ser predictor de eventos vasculares (Conway et al., 2003) pero necesita una mayor cantidad de estudios y evidencia que evalúen el factor de von Willebrand como marcador de pronóstico y como medida de seguimiento en pacientes con COVID-19, ya que estos presentan una elevación plasmática de este factor a concentraciones similares a los de pacientes ingresados en la UCI con sepsis grave según lo descrito por Ladikou et al. (2020).

En el estudio de Enguix et al. (2021), se reporta el caso de 2 pacientes con diagnóstico de COVID-19 de evolución leve que presentaron hematomas cutáneos múltiples y espontáneos sin antecedente traumático, sugiriendo que existen alteraciones hematológicas en pacientes con síntomas leves de COVID-19. Además, pacientes que padecieron COVID-19 grave y que fueron dados de alta, después de 3 meses seguían presentando valores elevados del factor de von Willebrand.

La identificación de este factor podría ser de utilidad clínica en el seguimiento o para la prevención de complicaciones de pacientes en que padecen COVID-19. El actual trabajo está centrado en investigar las alteraciones cuantitativas asociadas a los niveles de factor de von Willebrand relacionadas con el proceso de coagulación

en pacientes ambulatorios y determinar si existe un aumento de este factor en tanto aumente la severidad de los síntomas en pacientes que sean portadores del virus del SARS-CoV-2.

Ante el desconocimiento de este tema y los escasos reportes en la literatura sobre la asociación de trastornos hematológicos al factor de von Willebrand en pacientes portadores del virus del SARS-CoV-2 con diferentes grados de sintomatología, se propone el presente estudio en pacientes ambulatorios que acudan al laboratorio molecular de enfermedades infecciosas de la facultad de medicina y psicología del campus Tijuana de la Universidad Autónoma de Baja California. La evidencia recabada podría servir como base para el establecimiento de nuevas medidas de pronóstico en el seguimiento de los pacientes a futuro.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

Ante los antecedentes y los datos presentados en artículos de investigación se tiene la siguiente pregunta, ¿La sintomatología de COVID-19 y la infección por el SARS-CoV-2 se relaciona con los niveles de concentración plasmática del Factor de von Willebrand en pacientes universitarios?

## **HIPÓTESIS**

Existe un aumento en la concentración del Factor de von Willebrand en pacientes que presentan sintomatología leve o moderada y diagnóstico positivo a la presencia del SARS-CoV-2 en comparación con aquellos asintomáticos y los negativos a la presencia del virus

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Comparar si existen diferencias en la concentración plasmática del Factor de von Willebrand en pacientes con y sin síntomas de COVID-19 positivos a la infección por el SARS-CoV-2 de la comunidad universitaria.

### **Objetivos específicos.**

1. Identificar la presencia del IgG y IgM en muestras hematológicas de la comunidad universitaria que acuden al Centro de Diagnóstico COVID-19 campus Tijuana.
2. Identificar mediante RT-qPCR la presencia del virus SARS-CoV-2 en miembros de la comunidad universitaria con sospecha de COVID-19.
3. Evaluar la concentración plasmática del Factor de von Willebrand en muestras hematológicas de la comunidad universitaria positivos y negativos a la presencia del virus del SARS-CoV-2.
4. Evaluar la correlación de la concentración del Factor de von Willebrand con la presencia del SARS-CoV-2, de las inmunoglobulinas y la sintomatología de COVID-19.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### **METODOLOGÍA**

Se realizará un estudio transversal descriptivo en miembros de la comunidad universitaria (alumnos, docentes y administrativos) del campus Tijuana que acudan al Centro de Diagnóstico de SARS-CoV-2 de la Universidad Autónoma de Baja California a toma de muestra para la detección de la infección por el virus del SARS-CoV-2 y se les tomará muestra sanguínea para cuantificar la concentración del Factor de von Willebrand y la presencia de inmunoglobulinas posterior a la aplicación de la encuesta de antecedentes patológicos (Anexo 1).

### **Población:**

Comunidad universitaria (alumnos, docentes y personal administrativo) que asistieron al Centro de Diagnóstico de SARS-CoV-2 de la Universidad Autónoma de Baja California en el periodo de agosto a diciembre de 2022 con sospecha de COVID-19 sintomáticos y asintomáticos.

### **Muestra:**

El muestreo se realizó por conveniencia en miembros de la comunidad universitaria, que acudan al centro de diagnóstico de SARS-CoV-2 a quienes se les aplicó una encuesta epidemiológica (Anexo 2) y toma de muestra posterior a la firma del consentimiento informado (Anexo 3), incluyendo voluntarios, para integrar 2 grupos. El grupo 1 estuvo conformado de pacientes negativos a la presencia del virus, y el grupo 2 de positivos a la presencia del SARS-CoV-2 con y sin sintomatología.

### **Criterios de inclusión:**

Se incluyeron voluntarios de sexo indistinto y mayores de edad miembros de la comunidad universitaria que firmaron el consentimiento informado y aceptaron la

toma de muestra de hisopado faríngeo y nasofaríngeo además de la donación de muestra sanguínea y contestaron la encuesta de antecedentes (Anexo 1).

#### **Criterios de exclusión:**

Muestras de pacientes que hayan firmado el consentimiento informado sin que se les haya tomado alguna de las muestras a estudiar o que contesten de manera incompleta la encuesta epidemiológica y la encuesta de antecedentes patológicos.

Pacientes con enfermedades crónico-degenerativas como diabetes e hipertensión, además de aquellos que sigan un régimen farmacoterapéutico que incluya la toma de ácido acetilsalicílico, anticoagulantes, que padezcan alguna enfermedad hepática o cuenten con diagnóstico de alguna condición que involucre trastornos de la coagulación. Pacientes embarazadas no fueron incluidas en el estudio, además de pacientes que padezcan algún tipo de enfermedad autoinmune.

#### **Criterios de eliminación:**

Muestras mal etiquetadas, o conservadas de manera inadecuada. Muestras con presencia de hemólisis, coaguladas, o que cuenten con cantidad de muestra de sangre menor a la indicada en el tubo. Pacientes que después de firmado el consentimiento informado y tomada la muestra sanguínea decidan retirarse del estudio.

#### **Variables:**

Variable independiente: Infección por el virus del SARS-CoV-2.

Variable dependiente: Concentración del Factor de von Willebrand. Presencia de inmunoglobulina G y M. Grupo sanguíneo y factor Rh. Grado de sintomatología de COVID-19.

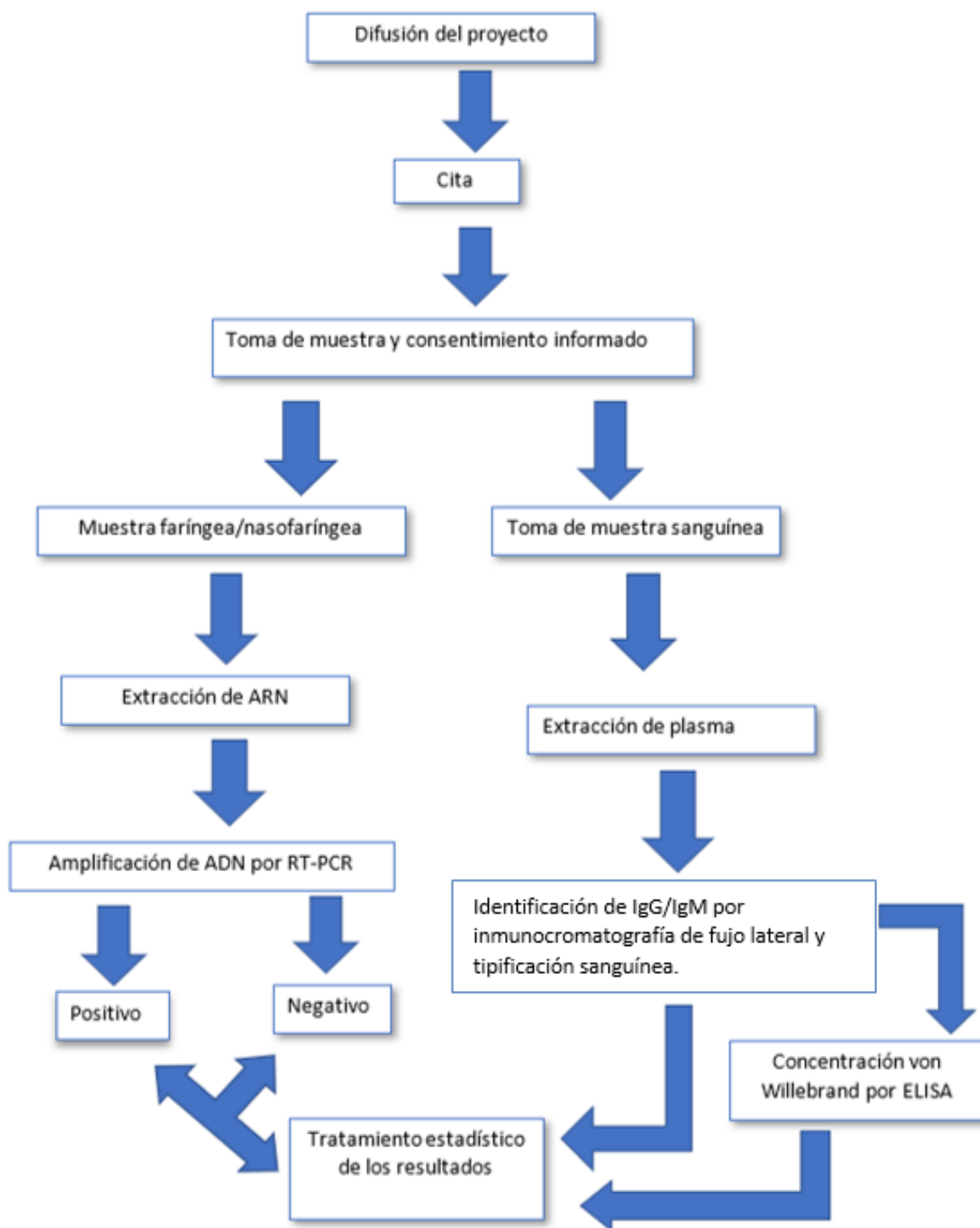
## Descripción de las variables.

**Tabla 3 operacionalización de Variables**

<b>Nombre y definición</b>	<b>Instrumento de medición</b>	<b>Tipo y escala de medición</b>	<b>Unidades y/o categoría de medición</b>	<b>Forma de análisis</b>
Infección por el virus del SARS-Cov-2.	PCR en tiempo real	Cualitativa nominal	Positivo/Negativo	Frecuencias
<b>Variables dependientes</b>				
Concentración del Factor de von Willebrand	Inmunoensayo (ELISA)	Cuantitativa discreta	Porcentaje	Prueba de Fisher T de Student
Concentración del factor VIII de la coagulación	Inmunoensayo (ELISA)	Cuantitativa discreta	Porcentaje	Prueba de Fisher T de Student
Inmunoglobulina G y M	Inmunocromatografía	Cualitativa nominal	Presencia/Ausencia	Frecuencias
<b>Covariables</b>				
Edad	Encuesta epidemiológica	Cuantitativa discreta	Años	Comparación de medias
Vacuna contra la influenza	Encuesta epidemiológica	Cualitativa nominal	Presente/Ausentes	
Sexo	Encuesta epidemiológica	Cualitativa nominal	Femenino Masculino	
Vacuna COVID-19	Encuesta epidemiológica	Cualitativa nominal	Si/No	Exacta de Fisher/T Student
Síntomas	Encuesta epidemiológica	Cualitativa ordinal	0= ASINTOMÁTICO 1 = SINTOMÁTICO	
		Cualitativa ORDINAL	SI/NO	

## Diagrama de trabajo

Ilustración 4 Diagrama de trabajo



## **PROCEDIMIENTO**

A los miembros de la comunidad universitaria que acudieron para detección del virus SARS-CoV-2 al Centro de Diagnóstico COVID-19 se les invitó a participar en el estudio de la siguiente manera: Previamente agendada su cita a través de la aplicación CimaPASS, el paciente contestó una encuesta epidemiológica la cual se les hizo llegar a su correo electrónico antes de presentarse a toma de muestra. Finalmente, cuando el paciente acudió a toma de muestra, se le invitó a participar en el presente proyecto en el cual se le tomó tanto la muestra nasofaríngea y orofaríngea, así como sanguínea a aquellos que hayan leído y firmado el consentimiento informado. La detección del virus se realizó por medio de la técnica de RT-qPCR y se determinó la concentración del Factor de von Willebrand mediante el método de ELISA, además de la identificación de las inmunoglobulinas G y M en el plasma del paciente mediante la técnica de inmunocromatografía de flujo lateral.

La toma de muestras de pacientes potencialmente contagiados de COVID-19 se realizó de forma rigurosa siguiendo los protocolos establecidos de bioseguridad y usando el equipo de protección personal.

### **Toma de muestra sanguínea:**

Se siguieron los procedimientos básicos en la toma de muestras biológicas para diagnóstico de la Secretaría de salud (2015). La toma de muestra sanguínea se llevó a cabo en un área iluminada adecuadamente y con el paciente sentado frente al químico/a que realizó la punción, posterior a la desinfección de manos (Anexo 5) y colocación los guantes.

Se localizó la vena de mejor acceso en la cara anterior al codo y se colocó el torniquete a una altura aproximada de 10 cm por arriba de la vena. Se desinfectó el área a puncionar con una torunda humedecida con alcohol al 70% y se puncionó con la aguja de la jeringa con el bisel hacia arriba en un ángulo de entre 35-45 °. Se jaló el émbolo hasta recolectar una cantidad de muestra sanguínea de 4 mL.

Se retiró el torniquete y se colocó una torunda de algodón sobre el área puncionada SIN PRESIONAR y se retiró la jeringa. Se ejerció presión en el área por

aproximadamente 2 minutos y/o hasta que se detuvo el sangrado y finalmente se procederá a cubrir el área con un curita.

Se vertió muestra de sangre en un tubo que en su interior contenía como anticoagulante citrato de sodio, dejando la muestra resbalar por las paredes del tubo hasta agotar el vacío del mismo para evitar hemólisis y se mezcló suavemente de 8-10 veces para asegurar la correcta integración del anticoagulante con la muestra de sangre.

En el caso del uso del sistema de vacío, se utilizaron agujas de extracción de doble punta, la cual fue enroscada dentro del capuchón para asegurarnos que esta quedó fija y firme y de esta manera ensamblamos nuestro sistema de vacío. Se desinfectó el área a puncionar con una torunda humedecida con alcohol al 70% y se puncionó en un ángulo de entre 35-45°.

Posteriormente, insertamos un tubo que contenga como anticoagulante citrato de sodio dentro del capuchón dejando deslizar la muestra de sangre por las paredes del tubo. Cuando el vacío del tubo se agotó, retiramos suavemente el tubo y se mezcló de 8-10 veces para asegurar la correcta integración del anticoagulante con la muestra de sangre.

Se retiró el torniquete y se colocó una torunda de algodón sobre el área SIN PRESIONAR y se retiró suavemente el sistema de vacío. Se ejerció presión en el área puncionada por aproximadamente 2 minutos hasta que dejó de sangrar y se procedió a cubrir el área con un curita.

#### *Obtención del plasma*

Después de la obtención de la muestra sanguínea, se procedió a centrifugar el tubo a 3.000 revoluciones por minuto (rpm) durante 15 min. El plasma citratado se separó con una pipeta transfer en un tubo Eppendorf y se almacenó a -20°C.

#### **Determinación de la concentración del Factor de von Willebrand por método de ELISA:**

Todos los reactivos descritos a continuación se prepararon bajo las indicaciones y concentraciones del fabricante.

**Solución PBS:** NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na 8,1 mM $2\text{HPO}_4$ , KH 1,5 mM con pH entre 7.2-7.4, 0.2  $\mu\text{m}$  filtrado.

**Tampón de lavado:** Tween® 20 al 0,05 % en PBS, pH 7,2-7,4

**Diluyente de reactivo:** BSA al 1 % en PBS, pH 7,2-7,4, filtrado de 0,2  $\mu\text{m}$ .

**Solución de sustrato:** Mezcla 1:1 de Reactivo A ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) y reactivo B (tetrametilbencidina)

**Solución de parada:**  $\text{H}_2\text{SO}_4$  2N.

**Estreptavidina-HRP:** Estreptavidina conjugada con peroxidasa de rábano, reconstituida a una concentración de 1:4 con diluyente de reactivo.

**Anticuerpo anti-humano de captura de vWF-A2 de ratón:** Reconstituida con 0,5 mL de PBS. Diluida en PBS a la concentración de trabajo indicada en el certificado de análisis específico del lote del kit.

**Anticuerpo anti-humano de detección de vWF-A2 de oveja biotinilado:** Ambos viales fueron reconstituidos con 1,0 ml de diluyente de reactivo. Posteriormente, fueron separados en alícuotas y llevados a la concentración indicada en el certificado de análisis con diluyente de reactivo.

**Estándar de vWF-A2 humano recombinante:** Se reconstituyó cada vial con 0,5 ml de diluyente de reactivos. Se realizó una curva estándar de 7 puntos utilizando diluciones en serie por duplicado.

#### **Preparación de la placa de ELISA:**

1. Se recubrió una microplaca de 96 pocillos con 100  $\mu\text{L}$  por pocillo del anticuerpo de captura diluido. Posteriormente se selló la placa y se incubó durante la noche a temperatura ambiente.

2. Pasado el tiempo de incubación, se aspiró el contenido de cada pocillo y se lavó cada pocillo con tampón de lavado (400  $\mu\text{L}$ ) una pipeta múltiple repitiendo el proceso

dos veces para un total de tres lavados. Después del último lavado, se eliminó cualquier resto de tampón de lavado aspirando o invirtiendo la placa, secándose con toallas de papel limpias.

3. Se cubrió la placa agregando 300  $\mu\text{L}$  de diluyente de reactivo a cada pocillo. Se incubó a temperatura ambiente durante un mínimo de 1 hora.

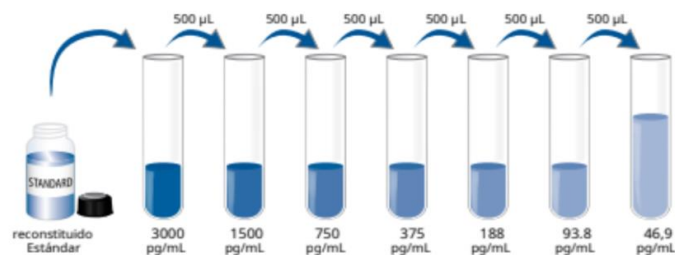
4. Repetimos la aspiración/lavado como en el paso 2. Con este procesamiento se consideró que las placas estaban listas para el procedimiento de ensayo.

### Preparación de la curva estándar.

Se comenzó reconstituyendo el contenido del frasco Estándar de vWF-A2 humano recombinante con 0.5 mL de diluyente de reactivo. Posterior a reconstituir el vial, se tomó una alícuota de 46 microlitros y se diluyó con 954 microlitros de diluyente de reactivo para obtener una concentración de 3000 picogramos por mililitro.

Posteriormente se tomaron 0.5 mililitros de la dilución y se dispensaron en un tubo de ensayo diluyendo con 0.5 mililitros de reactivo obteniendo una concentración de 1500 picogramos por mililitro.

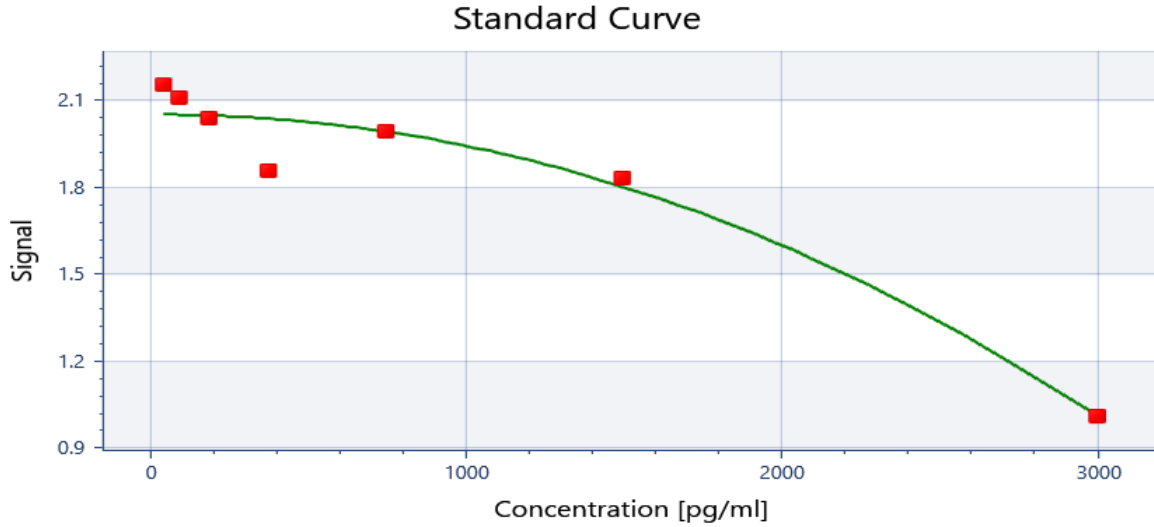
Se repitió el mismo procedimiento hasta obtener concentraciones de 750, 325, 188, 93.8, y finalmente 46.9 picogramos por mililitro (Ilustración 4). Con estas concentraciones obtuvimos una curva estándar de 7 puntos para comparar con las concentraciones de nuestras muestras.



**Ilustración 5 Diluciones seriadas a 7 puntos para la curva estándar.**

### **Evaluación de la curva estándar.**

1. Se dispensaron 100  $\mu$ L de cada una de las alícuotas preparadas para la curva estándar ordenadas de mayor a menor concentración en cada pocillo de la placa y se cubrió con una tira adhesiva e incubó 2 horas a temperatura ambiente. Esto fue realizado por duplicado.
2. Se repitió la aspiración/lavado como en el paso 2 de Preparación de la placa.
3. Agregamos 100  $\mu$ L del Anticuerpo de Detección, diluido en Diluyente de Reactivo, a cada pocillo. Se cubrió con una nueva tira adhesiva y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente.
4. Se repitió la aspiración/lavado como en el paso 2 de Preparación de la placa.
5. Se agregó 100  $\mu$ L de la dilución de trabajo de Estreptavidina-HRP a cada pocillo. Se incubó la placa durante 20 minutos a temperatura ambiente evitando colocar la placa a la luz directa.
6. Se repitió la aspiración/lavado como en el paso 2 de Preparación de la placa.
7. Se agregó 100  $\mu$ L de solución de sustrato a cada pocillo y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente evitando colocar la placa a la luz directa.
8. Adicionamos 50  $\mu$ L de solución de parada a cada pocillo y homogeneizamos para asegurar una mezcla completa.
9. Se determinó la densidad óptica de cada pocillo, utilizando un lector de microplacas ajustado a 450 nm con el lector de Thermo Scientific™ Microplate Reader Verification Plates Multiskan FC obteniendo la siguiente curva estándar (Ilustración 5).



Donde	Valor
a =	2.05005728640693
b =	-530247.430788923
c =	1741763.94728474
d =	-2.06518263346205

**Ilustración 6 : Curva después de ser estandarizada para la comparación de absorbancias.**

La curva (Ilustración 6) se construyó trazando la absorbancia medida para cada estándar en el eje y contra la concentración en el eje x usando un software que generó un ajuste de curva logística de cuatro parámetros (4-PL) obteniendo una  $R^2$  de 0.949 y la siguiente ecuación de la recta:  $y = a + ( (b - a) / ( 1 + (x/c)^d ) )$ .

**Procedimiento para la evaluación de la concentración del FvW por el método de ELISA para las muestras recolectadas.**

1. Se dispensaron 100  $\mu$ L de plasma de cada uno de los pacientes por pocillo y se cubrió con una tira adhesiva e incubó 2 horas a temperatura ambiente.

2. Se repitió la aspiración/lavado como en el paso 2 de Preparación de la placa.
3. Se agregó 100  $\mu$ L del Anticuerpo de Detección, diluido en Diluyente de Reactivo, a cada pocillo. Se cubrió con una nueva tira adhesiva y se incubó durante 2 horas a temperatura ambiente.
4. Se repitió la aspiración/lavado como en el paso 2 de Preparación de la placa.
5. Se agregó 100  $\mu$ L de la dilución de trabajo de Estreptavidina-HRP a cada pocillo. Se incubó la placa durante 20 minutos a temperatura ambiente evitando colocar la placa a la luz directa.
6. Se repitió la aspiración/lavado como en el paso 2 de Preparación de la placa.
7. Se agregó 100  $\mu$ L de solución de sustrato a cada pocillo y se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente evitando colocar la placa a la luz directa.
8. Adicionamos 50  $\mu$ L de solución de parada a cada pocillo y homogeneizamos para asegurar una mezcla completa.
9. Se determinó la densidad óptica de cada pocillo inmediatamente, utilizando un lector de microplacas ajustado a 450 nm con el lector de Thermo Scientific™ Microplate Reader Verification Plates Multiskan FC. Dichas lecturas serán comparadas con la curva estándar.

## **CONSIDERACIONES BIOÉTICAS**

La investigación contó con el acta de aprobación del comité de Ética (Anexo 6), de la Facultad de Medicina y Psicología de la Universidad Autónoma de Baja California, además de contar con la firma de consentimientos informados de los voluntarios (Anexo 5). Los datos de los participantes se mantienen anónimos.

Se contó con el apoyo de personal debidamente capacitado para el muestreo y el uso de equipo de protección correspondiente. Los resultados de esta investigación no deberán ser usados como diagnóstico debido a que los kits utilizados son únicamente para uso en investigación. Se contó con capacitación en

el manejo de muestras infectocontagiosas y utilización del equipo de protección personal. Todos los RPBI generados durante esta investigación fueron correctamente clasificados y puestos a disposición según la NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002.

### **ANÁLISIS DE DATOS:**

Se realizó la comparación de medias y de varianzas para identificar si existe incremento de la concentración del FvW con el aumento de la gravedad de la sintomatología referida de COVID-19, la presencia de SARS-CoV-2 y la presencia de IgG y/o M. Se utilizaron los programas estadísticos SPSS v. 21 y JASP 0.17 3.0 para los tratamientos de los datos. Los resultados se expresaron como frecuencias absolutas y relativas para variables categóricas, y como promedios y desviaciones estándar (DE) las variables cuantitativas.

Se utilizaron pruebas estadísticas de tipo no paramétricas como U de Mann-Whitney para el análisis de los datos según el tipo de variable, esto, debido a que la distribución de las concentraciones del factor de von Willebrand no se asemejan a una distribución normal. Se estimó un tamaño de muestra significativo de 160 pacientes, recolectando solamente un total de 95 muestras. Se consideró con alfa al 5% y un valor estadísticamente significativo de  $p < 0,05$ .

### **RESULTADOS**

Se recolectaron 95 muestras de plasma de pacientes positivos y negativos a la presencia del virus del SARS-CoV-2, en un periodo de tiempo de noviembre de 2022 a marzo de 2023, de las cuales se descartaron 6 por presentar algún grado de hemólisis, lipemia o presencia de algún coágulo. Se tipificó el grupo sanguíneo y posteriormente estas muestras se centrifugaron con la finalidad de separar el plasma y medir la concentración del Factor de von Willebrand por medio del

inmunoensayo ELISA tipo sándwich. Las muestras fueron preservadas antes de su análisis por congelación.

A los 89 universitarios incluidos se les determinó la presencia del SARS-CoV-2 mediante la técnica de RT-qPCR, encontrándose en 66 pacientes (74.2%) la ausencia viral en contraste con 23 muestras de pacientes (25.8%) que resultaron positivas. En la tabla 1 se presentan los datos de la población referidos y evaluados en las muestras dobles (naso y orofaríngeas) y sanguíneas.

**Tabla 4 Descripción de la población de universitarios**

	<b>Mujeres</b>	<b>Hombres</b>	<b>Total</b>
<b>n (%)</b>	62 (69.7)	27 (30.3)	89 (100)
<b>Intervalo de edad en años (media)</b>	18-63 (28.2)	18-53 (25)	18-63 (27.1)
<b>Antecedente de vacunación</b>			
Con	62 (100)	24 (88.9)	86 (96.6)
Sin	0	3 (11.1)	3 (3.3)
<b>Presencia por SARS-CoV-2 (RT-qPCR)</b>			
Positivo	14 (22.6)	8 (29.6)	22 (24.7)
Negativo	48 (77.4)	19 (70.4)	67 (75.3)
<b>Presencia de síntomas respiratorios referidos</b>			
Con	49 (79)	23 (85.2)	72(80.9)
Sin	13 (21)	4 (14.8)	17 (19.1)
<b>Grupo sanguíneo</b>			
O	33 (53.2)	18 (66.7)	51(57.3)
A	20 (32.3)	6 (22.2)	26 (29.2)
B	7 (11.3)	3 (11.1)	10(11.2)

---

AB      2 (3.2)                      0                      2(2.3)

---

Las concentraciones del Factor de von Willebrand determinado en plasma se presentaron en concentraciones de nanogramos por mililitro (en unidades de picogramos por mililitro de acuerdo con el fabricante). Algunas muestras mostraron valores de absorbancias por encima o por debajo de la curva estándar, esto quiere decir que los valores de la concentración del Factor de von Willebrand en algunas muestras fueron superiores o inferiores comparados con el rango de detección que ofrece el kit de investigación. Por último, se identificó la presencia de IgG y IgM por medio de la técnica de inmunocromatografía.

En la Tabla 2 se presentan las medias de las concentraciones del factor de von Willebrand de los pacientes positivos y negativos a la presencia del virus del SARS-CoV-2 incluidos en este estudio, así como la DE. Adicionalmente, se realizó una comparación con la misma cantidad de muestras positivas y negativas (n=23) seleccionadas de forma aleatoria, obteniéndose medias y DE similares a las presentadas en toda la población.

**Tabla 5 Media de la concentración del FvW en los grupos positivos y negativos a SARS- CoV-2.**

	<b>Presencia por SARS-CoV-2 (RT-qPCR)</b>			
	<b>Positivo*</b>	<b>Negativo*</b>	<b>Positivo</b>	<b>Negativo</b>
n	23	66	23	23
Media (ng/mL)	1.46	1.54	1.46	1.55
DE	0.49	0.62	0.49	0.64

DE: Desviación estándar; \*, Grupos con el total de muestras incluidas

Adicionalmente se determinaron los intervalos de baja, media o niveles normales y alta concentración del FvW mediante el cálculo de los percentiles de las

concentraciones en los grupos de positivos y negativos a SARS-CoV-2. Los resultados obtenidos se observan en la tabla 3.

**Tabla 6 Intervalos de la concentración del FvW presentada en grupos para positivos y negativos a SARS-CoV-2**

Concentración del FvW	Negativos (ng/mL)	Positivos (ng/mL)
Baja	1.5 o menos	1.231 o menos
Media	1.51- 1.73	1.232- 1.491
Alta	1.905 o más	1.709 o más

Los resultados de la identificación de IgG y IgM desarrolladas por esquema de vacunación o por el desarrollo de una infección previa, presentaron positividad con mayor frecuencia a la presencia de Inmunoglobulina G y en solo 3 de ellas se encontró a ambas inmunoglobulinas en el grupo de positivos a SARS-CoV-2 (Tabla 4).

**Tabla 7 Frecuencia de positividad a Inmunoglobulinas G, M o ambas.**

Inmunoglobulina	Positivos a SARS-CoV-2 n (%)	Negativos a SARS-CoV-2 n (%)	Total n (%)
IgG	20 (87)	66 (100)	86 (96.6)
IgG/IgM	3 (13)	0	3 (3.4)
Negativo	0	0	0

De acuerdo con la comparación de medias (Mann-Whitney), no se encontraron diferencias significativas (U test = 136,  $p= 0.179$ ) en las concentraciones del FvW en los pacientes que no poseían anticuerpos contra SARS-CoV-2 en comparación con aquellos que desarrollaron Inmunoglobulinas (de tipo G y/o M).

Para identificar si existe relación entre los niveles de la concentración del FvW y la presencia viral, se calculó el coeficiente de Mann-Whitney. Los resultados indican que existe una diferencia significativa (Mann-Whitney=980.00  $p=0.039$ ; Rank Biserial correlation= 0.291) entre las medias de los grupos positivo (media= 1.538) y negativo (media=1.462) al SARS-CoV-2. Además, se realizó una regresión

logística encontrando que no existe una relación causal entre las variables ( $p=0.598$ ).

La sintomatología referida por los pacientes fue tos, cefalea, disnea, escalofríos, mialgias, rinorrea, odinofagia, artralgias, odinofagia, irritabilidad, fiebre, dolor abdominal. El objetivo de este estudio fue determinar si existe diferencia entre el grupo de pacientes que presentaban sintomatología y la concentración del FvW, con síntomas aquellos que reportaron en la encuesta epidemiológica al menos uno de los síntomas. Utilizando como variable dependiente la concentración del Factor de von Willebrand se realizó una prueba ANOVA de un factor para identificar si existen diferencias significativas en las concentraciones del FvW entre diferentes grupos presentados en la Tabla 5. Los resultados indicaron que existe una diferencia significativa entre los grupos con un tamaño del efecto grande  $\eta^2_p < .14$  ( $p < 0.001$ ).

**Tabla 8 Descripción de los grupos para análisis ANOVA**

<b>GRUPOS<sup>†</sup></b>	<b>n</b>	<b>Media (DE)</b>	<b>ES</b>	<b>Coefficiente de variación</b>
Grupo 1: Negativo * sin síntomas	8	0	0	-
Grupo 2: Negativo* con Síntomas	58	9.086 (3.979)	0.523	0.438
Grupo 3: Positivo* sin síntomas	1	-	-	-
Grupo 4: Positivo* con síntomas	22	2.665 (2.665)	0.568	0.362

\*, Presencia del SARS-CoV-2; †, El grupo 3: Positivo sin síntomas no se consideró en el análisis debido a que solo se contaba con un participante que presentaba esta condición; ES, error estándar.

El análisis post hoc (Tabla 6) indicó que esta diferencia significativa se encuentra entre los grupos 1 y 2 y entre los grupos 1 y 4.

**Tabla 9 Análisis de Post Hoc para la presencia viral, síntomas y concentración del FvW**

Grupos <sup>†</sup>	Diferencia de medias	ES	t	p
Grupo 1 vs Grupo 2	-9.086	1.327	-6.849	<0.001
Grupo 1 vs Grupo 4	-7.364	1.452	-5.071	<0.001
Grupo 2 vs Grupo 4	1.723	0.881	1.956	0.130

<sup>†</sup>, El grupo 3: Positivo sin síntomas no se consideró en el análisis debido a que solo se contaba con un participante que presentaba esta condición; ES, error estándar.

Finalmente se realizó un análisis de correlación a través del índice rho de Spearman ( $\rho$ ) para identificar si la pertenencia al grupo se correlaciona con la concentración del FvW, el grupo sanguíneo (ABO), la presencia de inmunoglobulinas G y/o M, la edad, y el total de síntomas referidos (Tabla 7). Los resultados indicaron que el grupo al que se pertenece está relacionado positivamente con la presencia de Inmunoglobulinas G y M. En otras palabras, con el aumento de FvW aumenta la posibilidad de pertenecer al grupo 4. Se identificó que la edad tiene una correlación positiva con la presencia de las inmunoglobulinas, es decir, a mayor edad aumenta la cantidad de inmunoglobulinas (IgG y/o IgM). También se encontró una correlación negativa entre la suma de síntomas y la edad, por lo que podemos inferir que mientras mayor es el número de síntomas, menor es la edad presentada. No se encontró correlación entre pertenecer a los grupos y los niveles del FvW con respecto al tipo sanguíneo.

**Tabla 10 Análisis de correlación para las variables estudiadas según Spearman**

Rho de Spearman	Grupos <sup>†</sup>	Grupo sanguíneo ABO	Concentración del FvW	inmunoglobulinas (Ig G y/o Ig M)	Edad	Cantidad de síntomas <sup>††</sup>
Grupos <sup>†</sup>	--	--	--	--	--	--

<b>Grupo sanguíneo ABO</b>	-0.98	--	--	--	--	--
<b>Concentración del FvW</b>	-0.208	-0.069	--	--	--	--
<b>Imunoglobulinas (Ig G y/o Ig M)</b>	0.237*	0	-0.15	--	--	--
<b>Edad</b>	-0.011	0.072	-0.041	0.234*	--	--
<b>Cantidad de síntomas †</b>	0.161	-0.061	0.079	-0.014	-0.221*	--

\*  $p < 0.05$ ; †, Grupos 1, 2 y 4; † †, se sumaron los referidos de cada paciente (tos, cefalea, disnea, escalofríos, mialgias, rinorrea, odinofagia, artralgias, odinofagia, irritabilidad, fiebre, dolor abdominal).

## DISCUSIÓN

En este estudio se encontró aumento de la concentración del FvW relacionado a la presencia viral en población universitaria con sintomatología leve, acorde a lo reportado por varios grupos de investigación como, por ejemplo, Goshua et al. (2020) que incluyeron una población más pequeña que la nuestra (68 pacientes con COVID-19) estudiados del 13 al 24 de abril de 2020, 48 de ellos pertenecientes a la UCI y 20 no pertenecientes a la UCI, así como 13 pacientes asintomáticos como controles. Las concentraciones de antígeno FvW se elevaron por encima del rango normal en 16 (80%) de 20 pacientes que no estaban en la UCI. Media del 565 % [DE 199] en pacientes de la UCI frente al 278% [133] en pacientes que no estaban en la UCI.

En el estudio de Ward et al. (2021) en el que participaron 28 pacientes menciona que los niveles plasmáticos de FvW:Ag permanecen con una elevación [mediana (IQR) 324 (267–524) IU/dl] durante el transcurso de la infección, y sugieren que los niveles elevados de FvW:Ag en plasma pueden ser útiles para identificar a los pacientes con COVID-19 que tienen un mal pronóstico, lo que sugeriría de acuerdo con lo estudiado en nuestra población, que estos voluntarios no tendría un mal pronóstico si llegaran a desarrollar COVID-19 en un futuro.

Mancini et al. (2021) evaluó la concentración del antígeno del FvW en un estudio de 50 pacientes con COVID-19 según su ingreso en tres unidades de cuidados de intensidad diferentes: baja (que requiere oxigenación de cánula nasal de alto flujo, n=14), intermedia (que requiere dispositivos de presión positiva continua en las vías respiratorias, n=17), y alto (que requiere ventilación mecánica, n=19). La mediana de los niveles de FvW:Ag se elevó siendo FvW:Ag de 268, 386 y 476 UI/dL en pacientes con atención de intensidad baja, intermedia y alta, respectivamente. La elevación en los niveles del FvW en los pacientes de atención de intensidad baja son consistentes con los resultados obtenidos en la presente investigación, En el estudio no se menciona si se evaluó la presencia de inmunoglobulinas antes o después de la infección. Además, la metodología empleada se basó en inmunoturbidimetría a diferencia de la nuestra que fue por el método de ELISA tipo sándwich.

Mobayen et al. (2021) estudiaron a treinta y nueve pacientes que recibieron diagnóstico con COVID-19 sintomático confirmado. Quince pacientes se clasificaron como leve, 24 COVID grave y 10 pacientes COVID negativos. Fueron comparados los niveles plasmáticos máximos de FvW entre los grupos. No se observaron diferencias significativas en los niveles de FvW entre la mediana de los pacientes control (rango intercuartil [RIC]) 156 (114-210) UI/dl y los pacientes con enfermedad leve 196 (145-232) UI/dl a diferencia de nuestro estudio, donde si se observaron incrementos en el FvW en pacientes con enfermedad leve. Reportaron también en su estudio que en pacientes con COVID-19 grave, el FvW fue sustancialmente mayor 417 (294-651) UI/dL que los casos negativos y leves.

En un estudio anterior (Li et al., 2022) en 52 pacientes se encontró que el nivel de FvW en suero había disminuido a lo normal en los sobrevivientes de COVID-19 6 meses después del alta. Sin embargo, el nivel de FvW en suero fue significativamente más alto en el grupo grave que en el grupo no grave ( $P = 0,015$ ). Este estudio tampoco menciona si los pacientes tenían antecedentes de infección o de vacunación.

Nuestro análisis demostró que este factor presenta elevación ( $P = 0.039$ ) cuando se es infectado por el virus del SARS-CoV-2, aun teniendo una población de pacientes con COVID-19 mucho más pequeña, además de que la población estudiada por nosotros se encuentra inmunizada gracias a las estrategias de vacunación o por una exposición accidental al virus en la cual los pacientes pudieron no haber presentado sintomatología, por lo que la vacunación se considera como un efecto protector ya que la importancia de estas radica en evitar que la infección provoque en los pacientes un estado grave por la segregación de inmunoglobulinas de tipo G y M, las cuales estuvieron presentes en casi todas las muestras de los pacientes evaluados. No se encontró correlación entre los niveles del FvW con respecto al tipo sanguíneo en aquellos pacientes con sintomatología de COVID-19, contrario a lo presentado en otras investigaciones, lo cual podría deberse al tamaño de la muestra.

Los resultados de la presente investigación se expusieron como parte del XLV Congreso Nacional de Químicos Clínicos y ExpoQuím Mazatlán 2023 (Anexo 7).

## **CONCLUSIONES**

La asociación entre el grado de sintomatología de COVID-19 en pacientes universitarios se relaciona positivamente con los niveles de concentración plasmática del factor de von Willebrand.

Son necesarios más estudios con mayor número de pacientes para tener una validación sobre el efecto de la infección por SARS COV-2 y los niveles del Factor de von Willebrand en pacientes cuya sintomatología sea leve, ya que la mayoría de la evidencia bibliográfica está basada en investigaciones realizadas en pacientes con COVID-19 grave.

## REFERENCIAS

- Abegaz, S. B. (2021). Human ABO Blood Groups and Their Associations with Different Diseases. *BioMed Research International*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/6629060>
- Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1 | Enhanced Reader.* (n.d.).
- Aguilar Ramírez, P., Yanina Enriquez Valencia, ;, Carlos, ;, Carrillo, Q., Valencia Ayala, ; Edward, De, J., Delgado, L., & Pareja Cruz, A. (2020). *ARTÍCULO DE REVISIÓN Pruebas diagnósticas para la COVID-19: la importancia del antes y el después.* <https://doi.org/10.24265/horizmed.2020.v20n2.14>
- Aksenova, A. Y. (2020). Von willebrand factor and endothelial damage: A possible association with COVID-19. *Ecological Genetics*, 18(2), 135–138. <https://doi.org/10.17816/ecogen33973>
- Albáñez, S., Ogiwara, K., Michels, A., Hopman, W., Grabell, J., James, P., & Lillicrap, D. (2016). Aging and ABO blood type influence von Willebrand factor and factor VIII levels through interrelated mechanisms. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, 14(5), 953–963. <https://doi.org/10.1111/JTH.13294>
- Alonso-Menchén, D., Vazquez, J., Allende, J. B., & Garcia, G. (2022). Neumonía vírica. Neumonía en la COVID-19. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 13(55), 3224-3234. <https://doi.org/10.1016/j.med.2022.05.003>
- Ambika, P. L., Kar, R., Basu, D., & Kulkarni, R. G. (2021). Influence of ABO Blood Group on von Willebrand Factor Antigen Level in Normal Individuals: A Cross-Sectional Study from Southern India. *Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion*, 37(3), 505.
- Arandia-Guzmán, J. & Antezana-Llaveta, G. (2020). SARS-CoV-2: structure, replication and physiopathological mechanisms related to COVID -19. In *Gaceta Médica Boliviana* (Vol. 43, Issue 2, pp. 170–178). Facultad de Medicina Dr. Aurelio Melean. <https://doi.org/10.47993/gmb.v43i2.85><https://doi.org/10.1007/S12288-020-01365-X>
- Avenda, C., Ezpeleta, D., & Garc, D. (2021). Diagnostic and treatment recommendations from the FACME ad-hoc expert working group on the management of cerebral venous sinus thrombosis associated with COVID-19 vaccination. In *Neurología* (Vol. 36, Issue 6). <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2021.05.001>
- Borbor-Nolivos, K. S., Ponce-Pincay, Y. K., & Alcocer–Díaz, S. (2021). ENFERMEDAD DE VON WILLEBRAND: TIPOS, ESTRATEGIAS DIAGNÓSTICAS y OPCIONES TERAPÉUTICAS. *Polo del conocimiento*, 6(7), 378-396. <https://doi.org/10.23857/pc.v6i7.2855>

- Bordallo, B., Bellas, M., Fernandes Cortez, A., Vieira, M., & Pinheiro, M. (2020). *Severe COVID-19: what have we learned with the immunopathogenesis?*  
<https://doi.org/10.1186/s42358-020-00151-7>
- Borobia, A. M., Carcas, A. J., Pérez-Olmeda, M., Castaño, L., Bertran, M. J., García-Pérez, J., Campins, M., Portolés, A., González-Pérez, M., García Morales, M. T., Arana-Arri, E., Aldea, M., Díez-Fuertes, F., Fuentes, I., Ascaso, A., Lora, D., Imaz-Ayo, N., Barón-Mira, L. E., Agustí, A., ... Torvisco, J. M. (2021). Immunogenicity and reactogenicity of BNT162b2 booster in ChAdOx1-S-primed participants (CombiVacS): a multicentre, open-label, randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet (London, England)*, 398(10295), 121.  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01420-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01420-3)
- Cancino-Mesa, J. F., Vitón-Castillo, A. A., & Casí-Torres, J. (2021). Empleo de la reacción en cadena de la polimerasa en la detección del SARS-CoV-2. *Universidad Médica Pinareña*, 17(1), .
- Conway, D. S. G., Pearce, L. A., Chin, B. S. P., Hart, R. G., & Lip, G. Y. H. (2003). Prognostic value of plasma von Willebrand factor and soluble P-selectin as indices of endothelial damage and platelet activation in 994 patients with nonvalvular atrial fibrillation. *Circulation*, 107(25), 3141–3145. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000077912.12202.FC>
- Cuadra, T. E., Guadrón Meléndez, A. A., Cruz Aguilar, R. D. J., & Vásquez Rodríguez, E. A. (2021). Factores relevantes sobre el ensayo RT-PCR para la detección de SARS-CoV-2, virus causante del COVID-19. *Alerta, Revista Científica Del Instituto Nacional de Salud*, 4(1), 31–39. <https://doi.org/10.5377/alerta.v4i1.10060>
- Dabanch, J. (2021). Emergencia De Sars-Cov-2. Aspectos Básicos Sobre Su Origen, Epidemiología, Estructura Y Patogenia Para Clínicos. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 32(1), 14–19. <https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2020.12.003>
- Deng, Z., Xiao, Q., Shu, Y., Deng, Y., Wang, H., Liao, X., Liu, H., Zhou, D., & Zhao, X. (2020). Epidemiology and Transmission of COVID-19 in Shenzhen China: Analysis of 391 cases and 1,286 of their close contacts. *MedRxiv*.
- Ercig, B., Arfman, T., Hrdinova, J., Wichapong, K., Reutelingsperger, C. P. M., Vanhoorelbeke, K., Nicolaes, G. A. F., & Voorberg, J. (2021). Conformational plasticity of ADAMTS13 in hemostasis and autoimmunity. *Journal of Biological Chemistry*, 297(4), 101132.  
<https://doi.org/10.1016/j.jbc.2021.101132>
- Esparza, J., Vizcaíno, G., & Pujol, F. H. (2021). Trombosis Asociada a Vacunas Contra la Covid-19 Basadas en Vectores Adenovirales: Implicaciones para la Vacunación en Venezuela. *CientMed*, 2(2), 1–7. <https://doi.org/10.47449/cm.2021.2.7>
- Fonrodona, J. B., & Histórica, I. (1971). *Patología molecular del factor Von Willebrand*. 37–56.
- Mesa, J. F. C., Vitón Castillo, A. A., & Casí Torres, J. . (2020). Real-time PCR-based SARS-CoV-2 detection . In *SciELO Preprints*. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.707>  
 (Original work published 2020)
- Frenes, P. S., Torres, D. G., de Jesús Sánchez Bouza, M., Mendoza Cartaya, G., & Portela Sánchez, M. (2022). *Utilidad diagnóstica de pruebas rápidas para detectar anticuerpos*

*IgG/IgM anti COVID-19 Diagnostic utility of rapid tests to detect IgG/IgM antibodies against COVID-19.* 374–381. <http://medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/5230>

- Gallinaro, L., Cattini, M. G., Sztukowska, M., Padrini, R., Sartorello, F., Pontara, E., Bertomoro, A., Daidone, V., Pagnan, A., & Casonato, A. (2008). A shorter von Willebrand factor survival in O blood group subjects explains how ABO determinants influence plasma von Willebrand factor. *Blood*, *111*(7), 3540–3545. <https://doi.org/10.1182/BLOOD-2007-11-122945>
- Gil-Bazo, I., Catalán, V., Páramo, J., Quero, C., Romani, S. E. de, Pérez-Ochoa, A., Arbea, L., Navarro, V., Cámara, J. de la, Garrán, C., Espinós, J., Rocha, E., García-Foncillas, J., & Martín-Algarra, S. (2003). El factor von Willebrand como intermediario entre la hemostasia y la angiogénesis de origen tumoral. *Revista de Medicina de La Universidad de Navarra*, *47*, 22–28. <https://doi.org/10.2/JQUERY.MIN.JS>
- Goel, R., Bloch, E. M., Pirenne, F., Al-Riyami, A. Z., Crowe, E., Dau, L., Land, K., Townsend, M., Jecko, T., Rahimi-Levene, N., Patidar, G., Josephson, C. D., Arora, S., Vermeulen, M., Vrielink, H., Montemayor, C., Oreh, A., Hindawi, S., van den Berg, K., ... Spitalnik, S. L. (2021). ABO blood group and COVID-19: a review on behalf of the ISBT COVID-19 Working Group. *Vox Sanguinis*, *116*(8), 849. <https://doi.org/10.1111/VOX.13076>
- González, Y. Z. (2020). SARS-CoV-2 infection and its effects on the coagulation system. *Revista Cubana de Hematología, Inmunología y Hemoterapia*, *36*(special issue), 1–7.
- Gragnano, F., Sperlongano, S., Golia, E., Natale, F., Bianchi, R., Crisci, M., Fimiani, F., Pariggiano, I., Diana, V., Carbone, A., Cesaro, A., Concilio, C., Limongelli, G., Russo, M., & Calabrò, P. (2017). *The Role of von Willebrand Factor in Vascular Inflammation: From Pathogenesis to Targeted Therapy*. <https://doi.org/10.1155/2017/5620314>
- Hernández-Pérez, J. M., Martín-González, E., & Pino-Yanes, M. (2020). Strengths and weakness of diagnostic tests of SARS CoV-2 infection. *Medicina Clinica*, *155*(10), 464–465. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.019>
- Imibic, B. D. E. C. (2017). *Implicación de las microvesículas endoteliales en el desarrollo de daño vascular*. Andrés Carmona Muñoz.
- Jackson, C. B., Farzan, M., Chen, B., & Choe, H. (2022). Mechanisms of SARS-CoV-2 entry into cells. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *23*(1), 3–20. <https://doi.org/10.1038/S41580-021-00418-X>
- Kai-Wang To, K., Sridhar, S., Hei-Yeung Chiu, K., Ling-Lung Hung, D., Li, X., Fan-Ngai Hung, I., Raymond Tam, A., Wai-Hin Chung, T., Fuk-Woo Chan, J., Jian-Xia Zhang, A., Chi-Chung Cheng, V., & Yuen, K.-Y. (2021). *Lessons learned 1 year after SARS-CoV-2 emergence leading to COVID-19 pandemic*. <https://doi.org/10.1080/22221751.2021.1898291>
- Karaman, M., Balta, S., Ay, S. A., Cakar, M., Naharci, I., Demirkol, S., Celik, T., Arslan, Z., Kurt, O., Kocak, N., Sarlak, H., Demirbas, S., Bulucu, F., & Bozoglu, E. (2013). The comparative effects of valsartan and amlodipine on vWf levels and N/L ratio in patients with newly diagnosed hypertension. *Clinical and Experimental Hypertension*, *35*(7), 516–522. <https://doi.org/10.3109/10641963.2012.758734>

- Kawecki, C., Lenting, P. J., & Denis, C. v. (2017). von Willebrand factor and inflammation. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15(7), 1285–1294. <https://doi.org/10.1111/jth.13696>
- Kubina, R., & Dziedzic, A. (2020). Molecular and serological tests for COVID-19. A comparative review of SARS-CoV-2 coronavirus laboratory and point-of-care diagnostics. *Diagnostics*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/DIAGNOSTICS10060434>
- Ladikou, E. E., Sivaloganathan, H., Milne, K. M., Arter, W. E., Ramasamy, R., Saad, R., Stoneham, S. M., Philips, B., Eziefula, A. C., & Chevassut, T. (2020). Von Willebrand factor (vWF): Marker of endothelial damage and thrombotic risk in COVID-19? *Clinical Medicine, Journal of the Royal College of Physicians of London*, 20(5), E178–E182. <https://doi.org/10.7861/CLINMED.2020-0346>
- Lam Cabanillas, E. R., León Risco, A. O., León Risco, K. B., Llamó Hoyos, G. L., López Zavaleta, R. M., Luzuriaga Tirado, E. del R., Mendoza Blas, A. M., & Huamán Saavedra, J. J. (2021). Molecular basis of COVID-19 pathogenesis and in silico studies of potential pharmacological treatment. *Revista de La Facultad de Medicina Humana*, 21(2), 417–432. <https://doi.org/10.25176/rfmh.v21i1.3327>
- Lauer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., & Lessler, J. (2020). The incubation period of coronavirus disease 2019 (CoVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Annals of Internal Medicine*, 172(9), 577–582. <https://doi.org/10.7326/M20-0504>
- Lencinas, G., Perés, S., Aranda, F., & de Larrañaga, G. (2020). ADAMTS-13: diagnóstico de laboratorio. 4, 95–100.
- Li, H., Wu, Q., Qin, Z., Hou, X., Zhang, L., Guo, J., Li, Y., Yang, F., Zhang, Y., Wu, Q., Li, L., & Chen, H. (2022). Serum levels of laminin and von Willebrand factor in COVID-19 survivors 6 months after discharge. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 115, 134–141. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.11.032>
- Lozada-Requena, I., & Ponce, C. N. (2020). COVID-19: Immune response and therapeutic perspective. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 37(2), 312–319. <https://doi.org/10.17843/RPMESP.2020.372.5490>
- Machhi, J., Herskovitz, J., Senan, A. M., Dutta, D., Nath, B., Oleynikov, M. D., Blomberg, W. R., Meigs, D. D., Hasan, M., Patel, M., Kline, P., Chang, R. C. C., Chang, L., Gendelman, H. E., & Kevadiya, B. D. (2020). The Natural History, Pathobiology, and Clinical Manifestations of SARS-CoV-2 Infections. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 15(3), 359–386. <https://doi.org/10.1007/S11481-020-09944-5/FIGURES/6>
- Mancini, I., Baronciani, L., Artoni, A., Colpani, P., Biganzoli, M., Cozzi, G., Novembrino, C., Boscolo Anzoletti, M., De Zan, V., Pagliari, M. T., Gualtierotti, R., Aliberti, S., Panigada, M., Grasselli, G., Blasi, F., & Peyvandi, F. (2021). The ADAMTS13-von Willebrand factor axis in COVID-19 patients. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 19(2), 513–521. <https://doi.org/10.1111/jth.15191>

- Martín Enguix, D., Hidalgo Rodríguez, A., & Salazar Nieves, M. C. (2021). Multiple spontaneous hematomas in two patients with COVID-19: Report of two cases in primary care. *Semergen*, 47(5), 353–354. <https://doi.org/10.1016/J.SEMERG.2021.01.003>
- Medical Association, A. (2020). *COVID-19 and the Path to Immunity*. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.16656>
- Mei, Z. W., van Wijk, X. M. R., Pham, H. P., & Marin, M. J. (2021). Role of von Willebrand Factor in COVID-19 Associated Coagulopathy. *The Journal of Applied Laboratory Medicine*, 6(5), 1305–1315. <https://doi.org/10.1093/JALM/JFAB042>
- Mejía-Buriticá, L., Pérez-Monterrosa, M. E., & Vizcaíno-Carruyo, J. C. (2023). Diagnóstico de la enfermedad de Von Willebrand. *Medicina y Laboratorio*, 27(2), 139-155. <https://doi.org/10.36384/01232576.634>
- Michel, C. J., Mayer, C., Poch, O., & Thompson, J. D. (2020). Characterization of accessory genes in coronavirus genomes. *Virology Journal*, 17(1), 1–13. <https://doi.org/10.1186/s12985-020-01402-1>
- Mobayen, G., Dhutia, A., Clarke, C., Prendecki, M., McAdoo, S., Keniyopoullos, R., Malik, T., Laffan, M., Willicombe, M., & McKinnon, T. (2021). Severe COVID-19 is associated with endothelial activation and abnormal glycosylation of von Willebrand factor in patients undergoing hemodialysis. *Research and practice in thrombosis and haemostasis*, 5(6), e12582. <https://doi.org/10.1002/rth2.12582>
- Molero-García, J. M., Arranz-Izquierdo, J., Gutiérrez-Pérez, M. I., & Redondo Sánchez, J. M. (2021). Basic aspects of COVID-19 for management from primary care. *Atencion Primaria*, 53(6), 101966. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.12.007>
- Moncunill, G., Aguilar, R., Ribes, M., Ortega, N., Rubio, R., Salmerón, G., Molina, M. J., Vidal, M., Barrios, D., Mitchell, R. A., Jiménez, A., Castellana, C., Hernández-Luis, P., Rodó, P., Méndez, S., Llupià, A., Puyol, L., Rodrigo Melero, N., Carolis, C., ... Dobaño, C. (2022). Determinants of early antibody responses to COVID-19 mRNA vaccines in a cohort of exposed and naïve healthcare workers. *EBioMedicine*, 75. <https://doi.org/10.1016/J.EBIOM.2021.103805>
- Monserrat-Sanz, J., Gómez Lahoz, A. M., & Martín, R. O. (2021). Papel del sistema inmune en la infección por el SARS-CoV-2: inmunopatología de la COVID-19. In *Medicine* (Vol. 13, Issue 33). <https://covid19.who.int/>
- Morici, N., Bottiroli, M., Fumagalli, R., Marini, C., & Cattaneo, M. (2020). Role of von Willebrand Factor and ADAMTS-13 in the Pathogenesis of Thrombi in SARS-CoV-2 Infection: Time to Rethink. *Thrombosis and Haemostasis*, 120(9), 1339–1341. <https://doi.org/10.1055/S-0040-1713400/ID/JR200312-10>
- Mousavizadeh, L., & Ghasemi, S. (2020). Genotype and phenotype of COVID-19: Their roles in pathogenesis. In *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2020.03.022>
- Muiña, B. (2015). Universidad de Murcia. In *All rights reserved. IJES* (Vol. 1, Issue 4). <http://nadir.uc3m.es/alejandro/phd/thesisFinal.pdf%5Cnhttp://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Universidad+de+murcia#0>

- Muñiz-Díaz, E., Llopis, J., Parra, R., Roig, I., Ferrer, G., Grifols, J., Millán, A., Ene, G., Ramiro, L., Maglio, L., García, N., Pinacho, A., Jaramillo, A., Peró, A., Artaza, G., Vallés, R., Sauleda, S., Puig, L., & Contreras, E. (2021). Relationship between the ABO blood group and COVID-19 susceptibility, severity and mortality in two cohorts of patients. *Blood Transfusion*, 19(1), 54–63. <https://doi.org/10.2450/2020.0256-20>
- Murray, G. P., Post, S. R., & Post, G. R. (2020). ABO blood group is a determinant of von Willebrand factor protein levels in human pulmonary endothelial cells. *Journal of Clinical Pathology*, 73(6), 347–349. <https://doi.org/10.1136/JCLINPATH-2019-206182>
- O'Donghaile, D., Jenkins, P. V., McGrath, R. T., Preston, L., Field, S. P., Ward, S. E., O'Sullivan, J. M., & O'Donnell, J. S. (2020). Expresser phenotype determines ABO(H) blood group antigen loading on platelets and von Willebrand factor. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/S41598-020-75462-2>
- Oliveira, B. A., de Oliveira, L. C., Sabino, E. C., & Okay, T. S. (2020). SARS-CoV-2 and the COVID-19 disease: A mini review on diagnostic methods. *Revista Do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*, 62(May), 1–8. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062044>
- Padilla Benítez, T., Rojas, A. L., Munive Báez, L., Monsiváis Orozco, A. C., Dionicio Avendaño, A. R., Corona Villalobos, C. A., Guzmán Valderrábano, C. R., Gochicoa Rangel, L. G., Lechuga Trejo, I., Avilés Ramírez, B. A., Velázquez Serratos, J. R., García Colín, E. R., Del Razo Rodríguez, R., Olmedo Jiménez, A., Madrid Mejía, W., Ochoa García, E., Uc Rosaldo, J. E., Mercado Rodríguez, J. Y., Hinojosa Maya, S., ... Romo Domínguez, K. J. (2020). Manifestaciones clínicas de la COVID-19. *Revista Latinoamericana de Infectología Pediátrica*, 33(s1), 10–32. <https://doi.org/10.35366/96668>
- Páramo, J. A. (2022). Inflammatory Response in Relation to COVID-19 and Other Prothrombotic Phenotypes. *Reumatología Clínica*, 18(1), 1–4. <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2020.06.004>
- Pareja Cruz, A., de León Delgado, J., Navarrete Mejía, P. J., César, J., Espino, L., Demóstenes, J., & Moscoso, G. (2021). Detección de anticuerpos neutralizantes en profesionales de la salud vacunados contra el SARS-CoV-2 Detection of neutralizing antibodies on anti-SARS-CoV2 vaccinated healthcare professionals. *Horiz Med (Lima)*, 21(3), 1543. <https://doi.org/10.24265/horizmed.2021.v21n3.02>
- Peng, X., Wang, X., Fan, M., Zhao, J., Lin, L., & Liu, J. (2020). Plasma levels of von Willebrand factor in type 2 diabetes patients with and without cardiovascular diseases: A meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 36(1), 1–8. <https://doi.org/10.1002/dmrr.3193>
- Ramón, M., Abreu, P., Jesús Gómez Tejeda, J., Alejandro, R., & Guach, D. (n.d.). *Revista Habanera de Ciencias Médicas Clinical-epidemiological characteristics of COVID-19*. <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3254/2505>
- Reina, J., & Suarez, L. (2020). Evaluación de diferentes genes en la detección por rt-pcr del sars-cov-2 en muestras respiratorias y su evolución en la infección. In *Revista Espanola de Quimioterapia* (Vol. 33, Issue 4). <https://doi.org/10.37201/req/045.2020>

- Sáenz-Morales, O. A., Rubio, A. M., Yomayusa, N., Gamba, N., & Garay Fernández, M. (2020a). Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. <https://doi.org/10.1016/J.ACCL.2020.10.007>
- Sáenz-Morales, O. A., Rubio, A. M., Yomayusa, N., Gamba, N., & Garay Fernández, M. (2020b). Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*. <https://doi.org/10.1016/J.ACCL.2020.10.007>
- Scruzzi, G. F., Aballay, L. R., Carreño, P., Rousseau, G. A. D., Franchini, C. G., Cecchetto, E., Willington, A. P., Barbás, M. G., & López, L. (2022). Vacunación contra SARS-CoV-2 y su relación con enfermedad y muerte por COVID-19 en Argentina. *Revista Panamericana de Salud Pública*, *46*, 1–8. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.39>
- Seligman, B. G. S., Biolo, A., Polanczyk, C. A., Gross, J. L., & Clausell, N. (2000). Increased plasma levels of endothelin 1 and von Willebrand factor in patients with type 2 diabetes and dyslipidemia. *Diabetes Care*, *23*(9), 1395–1400. <https://doi.org/10.2337/diacare.23.9.1395>
- sen Gupta, P. S., Biswal, S., Singha, D., & Rana, M. K. (2021). Binding insight of clinically oriented drug famotidine with the identified potential target of SARS-CoV-2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, *39*(14), 5327–5333. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1784795>
- Soto, G. P. (2020). Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune Genetic and Molecular Basis of COVID-19 (SARS-CoV-2) Mechanisms of Pathogenesis and Immune. In *Int. J. Odontostomat* (Vol. 14, Issue 3).
- South, K., & Lane, D. A. (2018). ADAMTS-13 and von Willebrand factor: a dynamic duo. *Journal of Thrombosis and Haemostasis : JTH*, *16*(1), 6–18. <https://doi.org/10.1111/JTH.13898>
- The Lancet Haematology. (2021). COVID-19 vaccines: building and maintaining confidence. *The Lancet Haematology*, *8*(5), e305. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00107-1](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00107-1)
- Tosetto, A., Castaman, G., & Rodeghiero, F. (2013). Bleeders, bleeding rates, and bleeding score. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, *11* Suppl 1, 142–150. <https://doi.org/10.1111/jth.12248>
- Villa Palacio, M. I., & López Henao, E. (2020). Alteraciones hematológicas en COVID-19. *Nova*, *18*(35), 75–79. <https://doi.org/10.22490/24629448.4189>
- Ward, S. E., O'Sullivan, J. M., & O'Donnell, J. S. (2020). The relationship between ABO blood group, von Willebrand factor, and primary hemostasis. *Blood*, *136*(25), 2864. <https://doi.org/10.1182/BLOOD.2020005843>

- Woods, A. I., Paiva, J., Lazzari, M. Á., & Sánchez-Luceros, A. (2019). Variantes genéticas frecuentes del factor von Willebrand: su influencia en el laboratorio y la clínica. *Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana*, 53(2), 183-192.
- Wu, F., Zhao, S., Yu, B., Chen, Y. M., Wang, W., Song, Z. G., Hu, Y., Tao, Z. W., Tian, J. H., Pei, Y. Y., Yuan, M. L., Zhang, Y. L., Dai, F. H., Liu, Y., Wang, Q. M., Zheng, J. J., Xu, L., Holmes, E. C., & Zhang, Y. Z. (2020). A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*, 579(7798), 265–269. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2008-3>
- Xiang, Y., Wang, M., Chen, H., & Chen, L. (2021). Potential therapeutic approaches for the early entry of SARS-CoV-2 by interrupting the interaction between the spike protein on SARS-CoV-2 and angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2). *Biochemical Pharmacology*, 192(May), 114724. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114724>
- Zalba Marcos, S., Antelo, M. L., Galbete, A., Etayo, M., Ongay, E., & García-Erce, J. A. (2020). Infection and thrombosis associated with COVID-19: Possible role of the ABO blood group. *Medicina Clínica*, 155(8), 340–343. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.06.020>
- Zhao, J., Yang, Y., Huang, H., Li, D., Gu, D., Lu, X., Zhang, Z., Liu, L., Liu, T., Liu, Y., He, Y., Sun, B., Wei, M., Yang, G., Wang, X., Zhang, L., Zhou, X., Xing, M., & Wang, P. G. (2021). Relationship between the ABO Blood Group and the COVID-19 Susceptibility. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 73(2), 328–331. <https://doi.org/10.1093/CID/CIAA1150>
- Zhou, F., Yu, T., Du, R., Fan, G., Liu, Y., Liu, Z., Xiang, J., Wang, Y., Song, B., Gu, X., Guan, L., Wei, Y., Li, H., Wu, X., Xu, J., Tu, S., Zhang, Y., Chen, H., & Cao, B. (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), 1054–1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zhou, Y., Eng, E. T., Zhu, J., Lu, C., Walz, T., & Springer, T. A. (2012). *Sequence and structure relationships within von Willebrand factor*. 120(2), 449–458. <https://doi.org/10.1182/blood-2012-01-405134>.The
- Zietz, M., Zucker, J., & Tatonetti, N. P. (2020). *Associations between blood type and COVID-19 infection, intubation, and death*. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19623-x>

## **ANEXOS**

### **Anexo 1 Consentimiento informado**



Universidad Autónoma de Baja California  
FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA  
Maestría en Ciencias Médicas



CONSENTIMIENTO INFORMADO

Tijuana, Baja California a \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 202\_\_

Participación en estudio de investigación: **Niveles del factor de von Willebrand en una comunidad universitaria con y sin síntomas de la COVID-19.**

La Facultad de Medicina y Psicología le invita a participar en el proyecto de investigación titulado "Niveles del factor de von Willebrand en una comunidad universitaria con y sin síntomas de la COVID-19" el cual tiene como objetivo medir las concentraciones del factor de von Willebrand (el cual es una proteína cuya función es auxiliar en la formación de coágulos en sitios donde exista algún tipo de lesión y de esta manera detener sangrados) en pacientes que presenten o no la síntomas de COVID-19 con la finalidad de comparar si existen diferencias en los niveles de este factor. Además, evaluaremos si usted, a través de la prueba de Inmunoglobulinas G y M, desarrolló anticuerpos contra la infección por SARS-CoV-2 por medio de la vacunación o por haber contraído COVID-19. Todo esto con la finalidad de proponer nuevas medidas de pronóstico y seguimiento a pacientes que hayan desarrollado COVID-19. Este documento le dará información detallada acerca del estudio de investigación, de los riesgos y beneficios que esto implica, por lo que le permitirá decidir si participa o no, esta información la podrá comentar con su médico tratante o con algún miembro del equipo de investigadores. Al terminar de leer este documento se le pedirá que forme parte del proyecto y de ser así, bajo ninguna presión o intimidación, se le invitará a firmar este consentimiento informado.

**Procedimientos y propósitos de cada uno:**

- a) **Su decisión de no participar en el estudio no compromete la realización del estudio molecular**, en el cual se procederá a tomar la muestra para la identificación del virus del SARS-CoV-2 causante de la infección COVID-19. Esta toma de muestra se realizará recolectando fluidos de ambas fosas nasales con un hisopo especial para la nariz. Durante la toma de muestra usted puede experimentar picor, comezón, lagrimeo involuntario o ganas de estornudar. Estas molestias desaparecerán después de la toma de muestra. En casos especiales, usted podría presentar ligero sangrado nasal que también desaparecerá después de la toma de muestra y que, en el supuesto de que el sangrado pueda prolongarse, usted será atendido en el Centro de Atención Integral en Salud (CAIS) con sede en la Universidad Autónoma de Baja California.
- b) Una vez tomada la muestra para la identificación del virus del SARS-CoV-2 causante de la infección COVID-19, **si acepta participar**, se revisarán sus brazos con la finalidad de revisar la condición y anatomía de sus venas y se le tomará una muestra de 3 mililitros de sangre por venopunción con sistema de vacío o con una jeringa nueva totalmente estéril. En el caso de que sus venas presenten una anatomía muy delgada, se podrá optar por el uso de agujas delgadas para evitar lastimarlo. Se seguirán todas las técnicas de antisepsia para evitar infecciones. Durante la toma de muestra sanguínea puede presentar una pequeña molestia en el momento en el que la aguja sea introducida en su vena, además de experimentar comezón y en caso de que sus venas sean muy delgadas o frágiles, podría presentar un pequeño moretón o una ligera inflamación en la zona llamada flebitis y en casos raros, una condición llamada sepsis en la cual el sistema inmunológico responderá de manera agresiva ante una infección que haya pasado a la sangre. El personal que tendrá la responsabilidad de tomar las muestras está capacitado para ello, lo que minimiza los riesgos de complicaciones.



03-11-2022 / 03-11-2023

- c) Posteriormente se le realizará una entrevista para contestar una encuesta, en la cual se le preguntará sobre antecedentes generales de enfermedades, medicamentos que esté tomando o si presenta sangrados en algún tipo de cortada o lesión cuyo sangrado tome mucho tiempo en detenerse.

Su participación en el estudio es completamente voluntaria y usted tiene toda la libertad de retirarse en cualquier momento. Los gastos de los estudios que se le realizarán serán absorbidos directamente por el grupo investigador, no tendrán ningún coste para usted.

1. **Beneficios que pueden observarse:** Al término de este estudio, la información proporcionada por usted (en caso de participar) y de otros participantes, analizada de manera confidencial, podría permitir obtener nuevos conocimientos sobre el potencial efecto por la infección por SARS-CoV-2, en una línea de investigación donde aún existen lagunas cognitivas. Además de apoyar a la Facultad de Medicina y Psicología con el desarrollo de nuevas líneas de investigación en torno a temas de salud y de estudios preventivos a los pacientes que presenten la infección de COVID-19, sin embargo, NO existe beneficio monetario para usted. El coste de los estudios no tendrá repercusión en su economía.
2. **Garantía de respuesta a cualquier pregunta o duda:** Con la finalidad de que usted comprenda por completo este consentimiento informado, estamos a su disposición para aclarar cualquier duda o recibir cualquier comentario referente a la toma de muestra, al cuestionario, al consentimiento informado o al proyecto en sí. Siéntase con completa confianza de acercarse a nosotros.
3. **Libertad de retirar su consentimiento sin prejuicio alguno:** Usted tiene toda la libertad de retirarse del estudio en cualquier momento, ya sea antes de la toma de muestra, durante la toma de muestra, después de la toma de muestra o durante la entrevista. En caso de que decida que sus muestras ya no sean incluidas en el estudio serán retiradas del estudio y desechadas. No existirá prejuicio o repercusión alguna sobre su persona o sobre su economía si decide retirarse del estudio. Recuerde que su participación es completa y totalmente voluntaria. Si decide participar, tiene la libertad de retirar su consentimiento e interrumpir su participación en cualquier momento sin perjudicar su atención en el Centro de Diagnóstico COVID-19.
4. **Confidencialidad, garantía de privacidad:** Su nombre no será usado en el procesamiento de muestras, análisis o presentación de la información, por lo que no podrá identificarse como participante en ningún momento. Las muestras biológicas obtenidas serán codificadas con un número de folio para evitar cualquier posibilidad de identificación. Por disposición legal las muestras de sangre son catalogadas como residuos peligrosos biológico-infecciosos y por esta razón durante el curso de la investigación su muestra no podrá serle devuelta. Sus datos no podrán ser usados para estudios de investigación que no estén relacionados con condiciones distintas a las estudiadas en este proyecto. Sus muestras serán almacenadas por el investigador hasta por 2 años. Los códigos que identifican su muestra estarán solo disponibles para el investigador, quien están obligados, por ley, a no divulgar su identidad. Su confidencialidad será protegida como lo marca la ley. El código es un número de identificación que no incluye datos personales como su nombre, edad, sexo, etc. Los resultados de este estudio serán destruidos después de 2 años de finalizado el proyecto.
5. **Tratamiento e indemnización de requerirse, por causa directa de la investigación:** En el caso de que usted presente algún tipo de complicación causada directamente por la toma de muestra sanguínea, al voluntario se le atenderá en su respectiva clínica del IMSS, en el Hospital General Tijuana o en el Centro de Atención Integran para la Salud con sede en la Universidad Autónoma de Baja California.

  
03-11-2022 / 03-11-2023 

## DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO DEL SUJETO

He leído cuidadosamente este consentimiento informado, he hecho todas las preguntas pertinentes y todas me han sido respondidas satisfactoriamente. Para poder participar en el estudio, marque con una X si está de acuerdo con todos los siguientes puntos:

\_\_\_ Estoy de acuerdo en participar en el estudio descrito anteriormente. Los objetivos generales, particulares del reclutamiento y los posibles daños e inconvenientes me han sido explicados a mi entera satisfacción.

\_\_\_ Estoy de acuerdo en donar de forma voluntaria mis muestras biológicas para ser utilizadas en este estudio. Así mismo, mi información médica y biológica podrá ser utilizada con los mismos fines.

## DECLARACIÓN DEL PACIENTE

Yo, \_\_\_\_\_ declaro que es mi decisión participar en el estudio. Mi participación es voluntaria. He sido informado que puedo negarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento del estudio sin que sufra penalidad alguna o pérdida de beneficios. Yo puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos o beneficios potenciales derivados de mi participación en el estudio. Si tengo preguntas sobre el estudio, puede ponerme en contacto en cualquier momento con la QFB. Violeta Sepúlveda que está en el área de Laboratorio de diagnóstico molecular de enfermedades infecciosas de la Universidad Autónoma de Baja California, o al número de contacto 6646167569. He leído y entendido toda la información que me han dado sobre mi participación en el estudio y he tenido la oportunidad para discutirlo y hacer preguntas. He entendido que recibiré una copia firmada de este consentimiento informado.

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Participante

Violeta Alhelí Sepúlveda Martin del Campo

Nombre y firma del investigador

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Testigo 1

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del Testigo 2.





**Anexo 2 Preparación del kit DuoSet® ELISA FvW-A2 humano:**


**Solución PBS:** *NaCl 137 mM, KCl 2,7 mM, Na 8,1 mM<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, KH 1,5 mM con pH entre 7.2-7.4, 0.2 μm filtrado.*


**Tampón de lavado:** Tween® 20 al 0,05 % en PBS, pH 7,2-7,4


### Anexo 3 Encuesta epidemiológica


  
Secretaría de Salud


  
IMSS


  
ISSSTE

  
PEMEX

  
Secretaría de la Defensa Nacional

  
Secretaría de Marina

  
Sistema Nacional DIF

  
Instituto Nacional de los Pueblos Indígenas

**Estudio epidemiológico de caso sospechoso de enfermedad respiratoria viral**  
DATOS GENERALES

Nombre de la unidad:

Folio plataforma:

Apellido Paterno:  Nombre (s):

Fecha de Nacimiento: Día:  Mes:  Año:  CURP:

Sexo: Hombre:  ¿Está embarazada? Si  No  Meses de embarazo:  Se encuentra en periodo de puerperio Si  No  Días de puerperio

Nacionalidad: Mexicana:  Extranjera:  ¿Es migrante? Si  No  País de nacionalidad:  País de origen:

Países en tránsito en los últimos tres meses: 1  2  3  Otro:  Fecha de ingreso a México:

País de nacimiento:  Entidad federativa de nacimiento:

Entidad de Residencia:  Municipio de residencia:

Localidad:

Calle:  Número:

Colonia:  C.P.:  Teléfono:

¿Se reconoce cómo indígena? Si  No  ¿Habla alguna lengua indígena? Si  No

Ocupación:

¿Pertenece a alguna institución educativa?  UABC

Servicio de ingreso:  Tipo de paciente: 1=Ambulatorio  2=Hospitalizado

Fecha de ingreso a la unidad:  dd/mm/aaaa Fecha de inicio de síntomas:  dd/mm/aaaa

A partir de la fecha de inicio de síntomas:

¿Tiene o ha tenido alguno de los siguientes signos y síntomas?

	Si	No																																								
Inicio súbito de los síntomas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<b>Co-morbilidad</b> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 60%;"></th> <th style="width: 10%; text-align: center;">Si</th> <th style="width: 10%; text-align: center;">No</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Diabetes</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>EPOC</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Asma</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Inmunosupresión</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Hipertensión</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>VIH/SIDA</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Enfermedad cardiovascular</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Obesidad</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Insuficiencia renal crónica</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Tabaquismo</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td>Otros</td><td><input type="checkbox"/></td><td><input type="checkbox"/></td></tr> <tr><td colspan="3">Especifique otros: <input style="width: 100px;" type="text"/></td></tr> </tbody> </table>		Si	No	Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	EPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Asma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Inmunosupresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Hipertensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	VIH/SIDA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Enfermedad cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Obesidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Insuficiencia renal crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Tabaquismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Especifique otros: <input style="width: 100px;" type="text"/>		
	Si	No																																								
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
EPOC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Asma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Inmunosupresión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Hipertensión	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
VIH/SIDA	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Enfermedad cardiovascular	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Obesidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Insuficiencia renal crónica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Tabaquismo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Otros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Especifique otros: <input style="width: 100px;" type="text"/>																																										
Fiebre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Tos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Cefalea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Disnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Irritabilidad	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Dolor torácico	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Escalofríos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Odinofagia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Mialgias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Artralgias	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Anosmia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Disgeusia	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Rinorrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Conjuntivitis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
<b>Otros síntomas</b>	<b>Si</b>	<b>No</b>																																								
Ataque al estado general	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Diarrea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Polipnea	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Dolor Abdominal	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Vómito	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								
Cianosis	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>																																								

Diagnóstico probable: 1=Enfermedad tipo influenza (ETI)  \*ETI es considerada como Enfermedad respiratoria leve  
 2=Infección respiratoria aguda grave (IRAG)

¿Desde el inicio de los síntomas ha recibido tratamiento con antipiréticos?  Si  No

¿Desde el inicio de los síntomas ha recibido tratamiento con antivirales?  Si  No

Si la respuesta fue afirmativa: Seleccione el antiviral:  1=Amantadina 2=Rimantadina 3=Oseltamivir  
 4=Zanamivir 5=Otro, Especifique otro:

¿Cuándo se inicio el tratamiento antiviral?  dd/mm/aaaa  Si  No

¿Tuvo contacto con casos con enfermedad respiratoria en las últimas dos semanas?  Si  No

Durante las semanas previas al inicio de los síntomas tuvo contacto con:

Aves  Si  No  
 Cerdos  No Otro animal

¿Realizó algún viaje 7 días antes del inicio de signos y síntomas?  Si  No

País:  Ciudad:

¿Recibió la vacuna contra influenza en último año?  Si  No Fecha de vacunación:  dd/mm/aaaa

¿Recibió la vacuna contra COVID-19 en último año?  Si  No Marca de la vacuna:

¿Cuántas dosis recibió?  \*Al marcar dos dosis, tendrá que colocar las dos fechas de vacunación de forma obligatoria

1era dosis Fecha de vacunación:  dd/mm/aaaa  
 2da dosis Fecha de vacunación:  dd/mm/aaaa

¿Se ha realizado prueba de antígeno?  Si  No Fecha de toma de muestra:  dd/mm/aaaa

Resultado de la muestra de antígeno:

¿Se le tomó muestra al paciente?  Si  No

Laboratorio al que se solicita el procesamiento de la muestra:  LAB-COVID-19 UABC

Tipo de muestra:  2 1=Exudado faríngeo 2=Exudado Nasofaríngeo  
 3=Lavado bronquial 4=Biopsia de pulmón

Fecha de toma de muestra:  SEPTIEMBRE DE dd/mm/aaaa

Resultado:

¿Ha tenido COVID-19?  Encaso de si colocar fecha 1=Alta 2=En tratamiento/Referencia/Seguimiento domiciliario/Seguimiento terminado  
 3=Caso grave 4=Caso no grave

¿Estuvo ingresado en la UCI durante la enfermedad?  Si  No

¿Estuvo intubado en algún momento durante la enfermedad?  Si  No

¿Tuvo diagnóstico de neumonía durante la enfermedad?  Si  No

Fecha de egreso:  dd/mm/aaaa

Se trató de un caso positivo a COVID-19 por asociación o dictaminación clínica-epidemiológica:\*

\* Marque solo una de las siguientes opciones de respuesta con una X

a. Confirmado a COVID-19 por asociación clínica-epidemiológica    
 c. No (es decir ninguna de las anteriores)

Nombre y firma de quien elaboró \_\_\_\_\_ Fecha de elaboración:

## Anexo 4 Lavado de manos



# CENTRO DE DIAGNÓSTICO COVID-19

## ¿Cómo lavarse las manos?

¡Lávese las manos solo cuando estén visiblemente sucias! Si no, utilice la solución alcohólica

**⌚ Duración de todo el procedimiento: 40-60 segundos**

 <p><b>0</b> Mójese las manos con agua;</p>	 <p><b>1</b> Deposite en la palma de la mano una cantidad de jabón suficiente para cubrir todas las superficies de las manos;</p>	 <p><b>2</b> Frótese las palmas de las manos entre sí;</p>
 <p><b>3</b> Frótese la palma de la mano derecha contra el dorso de la mano izquierda entrelazando los dedos y viceversa;</p>	 <p><b>4</b> Frótese las palmas de las manos entre sí, con los dedos entrelazados;</p>	 <p><b>5</b> Frótese el dorso de los dedos de una mano con la palma de la mano opuesta, agarrándose los dedos;</p>
 <p><b>6</b> Frótese con un movimiento de rotación el pulgar izquierdo, atrapándolo con la palma de la mano derecha y viceversa;</p>	 <p><b>7</b> Frótese la punta de los dedos de la mano derecha contra la palma de la mano izquierda, haciendo un movimiento de rotación y viceversa;</p>	 <p><b>8</b> Enjuáguese las manos con agua;</p>
 <p><b>9</b> Séquese con una toalla desechable;</p>	 <p><b>10</b> Sirvase de la toalla para cerrar el grifo;</p>	 <p><b>11</b> Sus manos son seguras.</p>

 Organización Mundial de la Salud

 Seguridad del Paciente  
UNA ALIANZA MUNDIAL PARA UNA ATENCIÓN MÁS SEGURA

 SAVE LIVES  
Clean Your Hands

## Anexo 5 Actas de aprobación comité científico y de Bioética de la Facultad de Medicina y Psicología



“2022, Año de la erradicación de la violencia contra las mujeres de Baja California”

### FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA

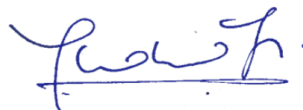
Tijuana, Baja California, a 04 de noviembre del 2022  
Oficio No. 1650/2022-2

**I.P. QFB. VIOLETA ALHELÍ SEPULVEDA MARTÍN DE CAMPO**  
PRESENTE.-

Por medio de este conducto, me permito informarle que se sometió a revisión a la Comisión de Bioética de esta Facultad, la solicitud de revisión del proyecto de investigación titulado: **“NIVELES DEL FACTOR DE VON WILLEBRAND EN UNA COMUNIDAD UNIVERSITARIA CON Y SIN SÍNTOMAS DE LA COVID-19”**, el cual tuvo como resultado el siguiente dictamen: **APROBADO**.

Sin más por el momento, me despido de usted enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE  
“POR LA REALIZACIÓN PLENA DEL SER”



**DRA. JULIETA YADIRA ISLAS LIMÓN**  
DIRECTORA

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA  
DE BAJA CALIFORNIA



FACULTAD DE  
MEDICINA Y PSICOLOGÍA

C.c.p.- Exp  
JYIL/mca

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA**  
**FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA**  
**Comité de Bioética**

Tijuana, Baja California a 03 de Noviembre del 2022.

**DRA. JULIETA YADIRA ISLAS LIMÓN**  
**DIRECTORA FACULTAD DE MEDICINA Y PSICOLOGÍA PRESENTE.**

Por medio del presente y aprovechando para extenderle un cordial saludo se le notifica que, después de revisar la solicitud de revisión del proyecto de investigación con título:

**“Niveles del factor de von Willebrand en una comunidad universitaria con y sin síntomas de la COVID-19”**

**I.P.: QFB. Sepúlveda Martín del Campo Violeta Alhelí**

**Inv. Asoc.: Dra. Idanya Rubí Serafín Higuera (Directora de tesis)**

en comisión específica, el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina y Psicología ha decidido el siguiente dictamen:

**APROBADO**

Los fundamentos para dicha decisión se basan en que es un proyecto de investigación clasificado “Categoría II. Investigación con riesgo mínimo” de acuerdo al Artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud por haber cumplido con las características para dicho nivel al ser un proyecto a realizarse en sujetos adultos universitarios a los cuáles se les aplicará una entrevista de datos generales, toma de muestra hisopada naso/orofaríngea y una muestra sanguínea (3ml) mediante venopunción con la finalidad de evaluar la concentración del Factor de von Willebrand. A la vez, el consentimiento informado, cubre los requerimientos suficientes para esta categoría señalados en la LGS en su Art. 21, garantizando la confidencialidad total de la información recabada. Se anexa al presente dictamen, el consentimiento informado debidamente autorizado con fecha de vigencia.

La presente aprobación es para su aplicación en un periodo no mayor a **UN AÑO** a partir de la fecha del dictamen; cualquier cambio al protocolo de trabajo requiere de notificación a este Comité en un periodo no mayor a 15 días para mantener la vigencia del mismo.

Sin más por el momento, quedo de Usted como su S.S.

Atentamente

*“Por la Realización Plena del Ser”*

**Dr. Miguel Angel Fraga Vallejo**  
**Comité de Bioética FM P**



C. c.p. Archivo Comité de Bioética / D320  
Recibido para revisión: 31-Oct-2022



Universidad Autónoma de Baja California

Facultad de medicina y psicología

Posgrado en ciencias médicas

### Participación en estudio de investigación.

**Título del protocolo:** Alteración en los niveles del factor de von Willebrand en una comunidad universitaria pública con COVID-19 leve y moderado.

### Investigador principal:

#### CUESTIONARIO DE ANTECEDENTES PATOLOGICOS Y DE SANGRADO

Nombre:

Edad:

Sexo:

Por favor conteste con una X en las opciones de si y no si ha presentado alguna de las siguientes condiciones, eventos o si ha tomado algún medicamento o suplemento de los que se mencionan en la encuesta. Sus resultados serán de completa confidencialidad y solamente serán recabados para la presente investigación, sus datos personales no serán publicados además de reiterar que son de completa confidencialidad.

1. ¿Ha estado tomando aspirina o analgésicos en la última semana? Si \_\_\_ No \_\_\_  
¿Cuál?
2. ¿Tuvo sangrado prolongado durante o después de algún procedimiento quirúrgico como extracción dental, o este se ha presentado durante o después de alguna herida? Si \_\_\_ No \_\_\_
3. ¿Presentó alguna vez sangrado nasal que requirió tratamiento médico? Si \_\_\_ No \_\_\_
4. ¿Tarda más de 5 minutos en dejar de sangrar ante una herida o mordedura? Si \_\_\_ No \_\_\_
5. ¿Presenta hematomas (moretes) frecuentes y/o extensos sin motivo aparente? Si \_\_\_ No \_\_\_
6. ¿Padece usted de alguna enfermedad hepática (que afecte el funcionamiento normal del hígado)? Si \_\_\_ No \_\_\_ ¿Cuál?
7. ¿Cuenta usted de un diagnóstico de alguna condición que involucre trastornos de la coagulación? Si \_\_\_ No \_\_\_ ¿Cuál?
8. ¿Consuma algún suplemento de vitamina k? Si \_\_\_ No \_\_\_

Anexo 6 Certificado de análisis



Human vWF-A2 DuoSet ELISA, 5 Plate

Catalog Number: DY2764-05  
 Expiration: 21 Jun 2026  
 Lot: P315885

Certificate of Analysis

SPECIFICATIONS

REAGENT	PART NUMBER	# OF VIALS	AMOUNT PER VIAL	WORKING CONCENTRATION	LOT #
Capture	844012	1	120 µg	2.00 µg/mL	JFX0221102
Detection	844013	1	3.00 µg	50.0 ng/mL	CHWG0121101
Standard	844014	2	32.5 ng	46.9-3000 pg/mL	P297934
Streptavidin-HRP	893975	1	N/A	40-fold dilution	P303021

PREPARATION & STORAGE

Store unopened kit at 2-8 °C. Do not use past kit expiration date.

REAGENT	PREPARATION	STORAGE OF OPENED/RECONSTITUTED MATERIAL
Capture	Reconstitute with 0.5 mL of PBS	Store at 2-8 °C for up to 8 weeks or aliquot and store at -20 °C to -70 °C in a manual defrost freezer for up to 12 weeks.*
Detection	Reconstitute with 1.0 mL of Reagent Diluent	
Standard	Reconstitute with 0.5 mL of Reagent Diluent	Store reconstituted standard at 2-8 °C or aliquot and store at -70 °C for up to 8 weeks.*
Streptavidin-HRP	Dilute with Reagent Diluent	Store undiluted at 2-8 °C for up to 12 weeks. DO NOT FREEZE.*

\*Provided this is within the expiration date of the kit.

It is hereby certified that the above product has been tested for proper performance and function under our established Quality Control Testing criteria. It is authorized by our Quality Assurance program to be released for sale.

H. Helen Zhang  
 Director, Quality Assurance  
 This C of A was updated on 1/31/2022, Rev. 0

For Research Use or Further Manufacturing Purposes Only



Global bio-techne.com info@bio-techne.com techsupport@bio-techne.com TEL +1 612 379 2956  
 USA TEL 800 343 7475 Canada TEL 855 668 8722 China TEL +86 (21) 52380373  
 Europe | Middle East | Africa TEL +44 (0)1235 529449

Anexo 7

Constancia de participación en congreso.



La Federación Nacional de Químicos Clínicos CONAQIUC A.C.,  
afiliado a  
la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine IFCC,  
Confederación Latinoamericana de Bioquímica Clínica (COLABIOCLI)  
y el Colegio de Químicos de Sinaloa A.C.



Otorgan el presente

# Reconocimiento

a

## Violeta Alhelí Sepúlveda Martín del Campo

por su participación en el concurso de Trabajos Libres, con el tema:

**“Niveles del factor de Von Willebrand en una comunidad universitaria positivos y negativos a la presencia del virus SARS-CoV-2”.**

en el marco del



**XLV CONGRESO NACIONAL DE QUÍMICOS CLÍNICOS**  
EXPOQUIM | MAZATLÁN 2023  
"QUÍM. ROBERTO ENRIQUE VILLARMET FRAMERY"

Realizado del 11 al 16 de septiembre del 2023.  
Mazatlán, Sinaloa, a jueves 14 de septiembre del 2023.

  
Quím. Elizabeth Karam Romano  
Secretario de Educación Continua

  
Dra. Dinorah Dolores Márquez Acosta  
Presidente CONAQIUC, A.C.

  
Quím. Miguel Ángel Rodríguez Cebreros  
Presidente del Colegio de Químicos de Sinaloa A.C.