

[Bioquímica J.](#) 2022 Febrero 25; 479(4): 537–559.

Publicado en línea 2022 Feb 23. doi:[10.1042/BCJ20220016](https://doi.org/10.1042/BCJ20220016)

PMCID: PMC8883497

PMID: [35195253](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35195253/)

Un papel central para los microcoágulos de fibrina amiloide en COVID / PASC largo: orígenes e implicaciones terapéuticas

[Douglas B. Kell](#), [Gert Jacobus Laubscher](#) y [Etheresia Pretorius](#)

Información del autor [Notas del artículo](#) [Información sobre derechos de autor y licencia](#) [Descarga de responsabilidad](#)

[Vete a:](#)

Resumen

Las secuelas postagudas de COVID (PASC), generalmente denominadas "COVID largo" (un fenotipo de COVID-19), son una consecuencia relativamente frecuente de la infección por SARS-CoV-2, en la que síntomas como disnea, fatiga, "niebla cerebral", daño tisular, inflamación y coagulopatías (disfunciones del sistema de coagulación sanguínea) persisten mucho después de la infección inicial. Tiene similitudes con otros síndromes postvirales y con la encefalomiелitis miálgica / síndrome de fatiga crónica (EM / SFC). Muchos organismos reguladores de salud aún no reconocen este síndrome como una entidad de enfermedad separada, y se refieren a él bajo la amplia terminología de 'COVID', aunque su demografía es bastante diferente de la COVID-19 aguda. Hace unos años, descubrimos que el fibrinógeno en la sangre puede coagularse en una forma anómala "amiloide" de fibrina que (como otros amiloides y priones ricos en β) es relativamente resistente a la proteólisis (fibrinólisis). El resultado, como se manifiesta fuertemente en el plasma pobre en plaquetas (PPP) de individuos con COVID largo, son extensos microcoágulos de amiloide de fibrina que pueden persistir, pueden atrapar otras proteínas y que pueden conducir a la producción de varios autoanticuerpos. Estos microcoágulos se miden más o menos fácilmente en PPP con la tinción tioflavina T y un microscopio de fluorescencia simple. Aunque los síntomas de Long COVID son

múltiples, aquí argumentamos que la capacidad de estos microcoágulos amiloides de fibrina (fibrinaloides) para bloquear los capilares y, por lo tanto, limitar el paso de los glóbulos rojos y, por lo tanto, O₂ intercambio, en realidad puede sustentar la mayoría de estos síntomas. De acuerdo con esto, en un informe preliminar, se ha demostrado que la terapia anticoagulante "triple" adecuada y estrechamente monitoreada que conduce a la eliminación de los microcoágulos también elimina los otros síntomas. Los microcoágulos de fibrina amiloide representan un objetivo novedoso y potencialmente importante tanto para la comprensión como para el tratamiento de Long COVID y trastornos relacionados.

Palabras clave: amiloide, coagulación, COVID

[Vete a:](#)

Introducción

En muchos casos, las personas infectadas con el virus SARS-CoV-2 y que padecen COVID-19 continúan (o en algunos casos comienzan) mostrando síntomas mucho después de la fase aguda. Dependiendo de la demografía de los huéspedes y la variante del SARS-CoV-2, estas secuelas postagudas de COVID-19 (PASC [1]) pueden afectar ~30% de todas las personas infectadas [2,3], comienzan a observarse incluso en niños [4,5] y se conocen comúnmente como COVID largo [6-10]. **Muchos organismos reguladores de salud aún no reconocen este síndrome como una entidad de enfermedad separada, y se refieren a él bajo la amplia terminología de 'COVID'**. Los síntomas de COVID prolongado son múltiples [11,12] e incluyen dificultad para respirar, fatiga, dolor en el pecho, mialgia, disfunción cognitiva, respuestas inmunes innatas junto con la producción de citoquinas inflamatorias y un estado procoagulante. Nuestra atención se centra en esto último.

En la actualidad no existe un tratamiento establecido para la COVID prolongada (por ejemplo, [13,14], por lo que, desde el punto de vista de los sistemas, es importante comprender qué

síntomas son "primarios" y cuáles son simplemente efectos secundarios de los síntomas primarios en sí. Esto permitiría que las estrategias de tratamiento se centren en los síntomas primarios y sus causas. Aquí argumentamos (con evidencia) que gran parte de la etiología de la COVID larga puede atribuirse a la formación de microcoágulos de fibrina amiloide aberrantes, desencadenados en particular por la proteína espiga del SARS-Cov-2, y que al inhibir el transporte de eritrocitos a los capilares y, por lo tanto, **la transferencia de Oxígeno**, son estos microcoágulos amiloides los principales responsables de los diversos síntomas prolongados de COVID observados. Los microcoágulos también pueden presentar nuevos antígenos que conducen a la producción de autoanticuerpos, que pueden exacerbar aún más los síntomas. Se puede esperar que esta comprensión del papel de tales microcoágulos conduzca a una estrategia efectiva para tratar el COVID prolongado (y probablemente para otras afecciones relacionadas, como la encefalomiелitis miálgica / síndrome de fatiga crónica (EM / SFC)).

[Vete a:](#)

Conformación proteica, priones y estructuras amiloides

Clásicamente, se suponía que las proteínas se pliegan en sus estados conformacionales de energía libre más baja, porque las proteínas desplegadas típicamente se replegaban en sus formas originales [15]. Sin embargo, el descubrimiento de las proteínas priónicas en particular mostró que este no era siempre el caso; la forma más común y nativa de la proteína priónica PrP^C podría convertirse, sin cambios en la secuencia primaria, en una versión termodinámicamente más estable y "deshonesta" denominada PrP^{Sc} (Figura 1), y esta transformación fue catalizada por PrP^{Sc} (por ejemplo, [16,17]). Estas versiones "deshonestas" comúnmente contienen un gran número de hojas de β ordenadas en una arquitectura de β cruzada [17-23], y se conocen generalmente como formas amiloides. Ahora se sabe que muchas proteínas pueden adoptar tales formas amiloides, y más de 50 han sido implicadas en una variedad de enfermedades ('amiloidosis') [24-26]. Este

tipo de estructuras amiloides pueden teñirse con colorantes fluorogénicos [27,28] como el rojo del congo [29], la tioflavina T [30-35], que es mucho más visible que el rojo del congo, o una variedad de oligotiofenos conjugados [36] comercializados como colorantes Amytracker™ (por ejemplo, [37,38]).

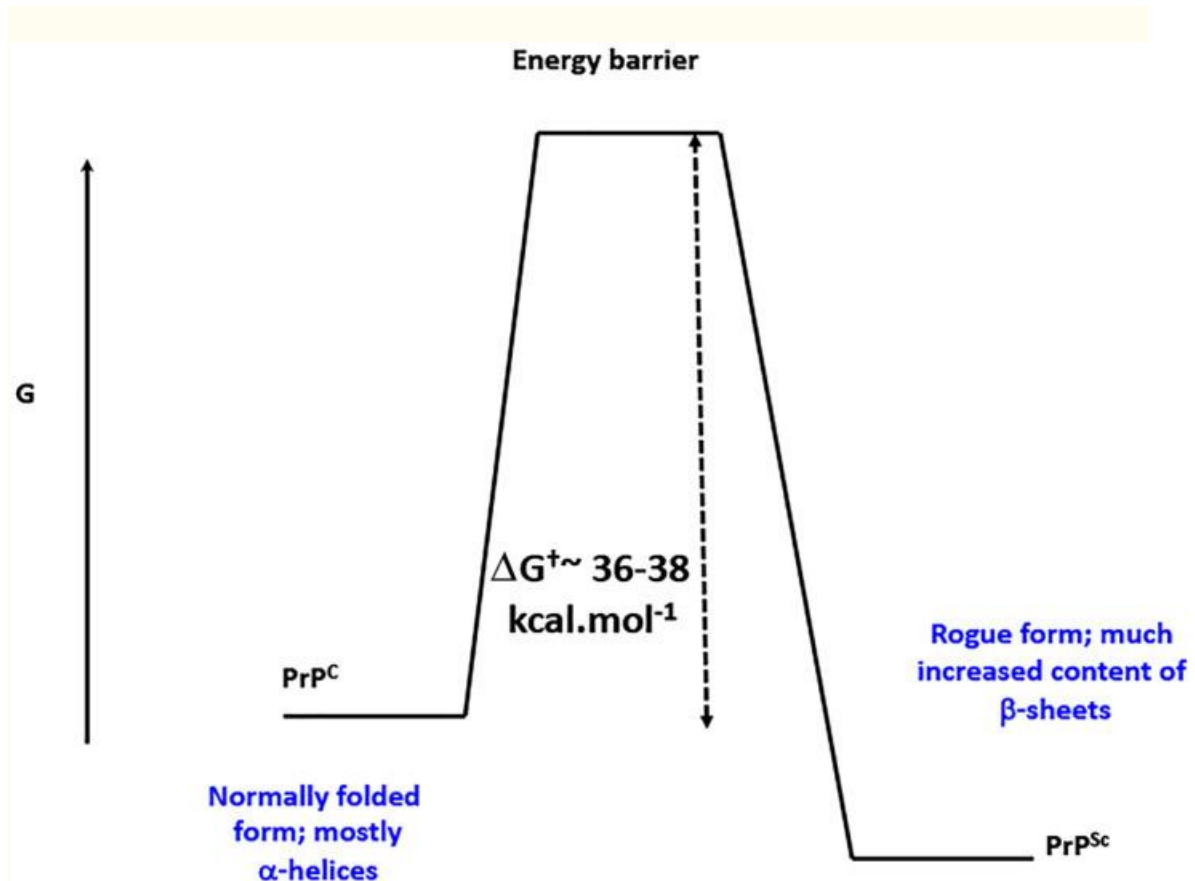


Figura 1.

Muchas proteínas pueden adoptar más que un microestado termodinámicamente más estable sin cambios en la estructura primaria (secuencia), en la que la más estable contiene una estructura "amiloides" ordenada de β láminas. Normalmente, sin embargo, está presente en un estado menos estable que es cinéticamente más accesible durante y después de su síntesis. El más estable (etiquetado PrP^{Sc}) se separa del estado inicial (PrP^C) a través de una gran barrera de energía. Esto es cierto para las proteínas amiloides en general, y se ilustra aquí para las proteínas priónicas clásicas. Reelaborado de una publicación de CC-BY en [26].

[Vete a:](#)

Coagulación sanguínea amiloidogénica

La cascada normal de coagulación sanguínea está bien establecida (por ejemplo, [39-41] (Figura 2), con las etapas terminales de las vías "intrínsecas" y "extrínsecas" que implican la polimerización autoorganizada del fibrinógeno soluble a fibrina insoluble, catalizada por la trombina [42]. El fibrinógeno, una molécula en forma de cigarro de unos 5×45 nm, es una de las proteínas más abundantes en el plasma (comúnmente presente en 1.5-3.5 g L⁻¹ [41]).

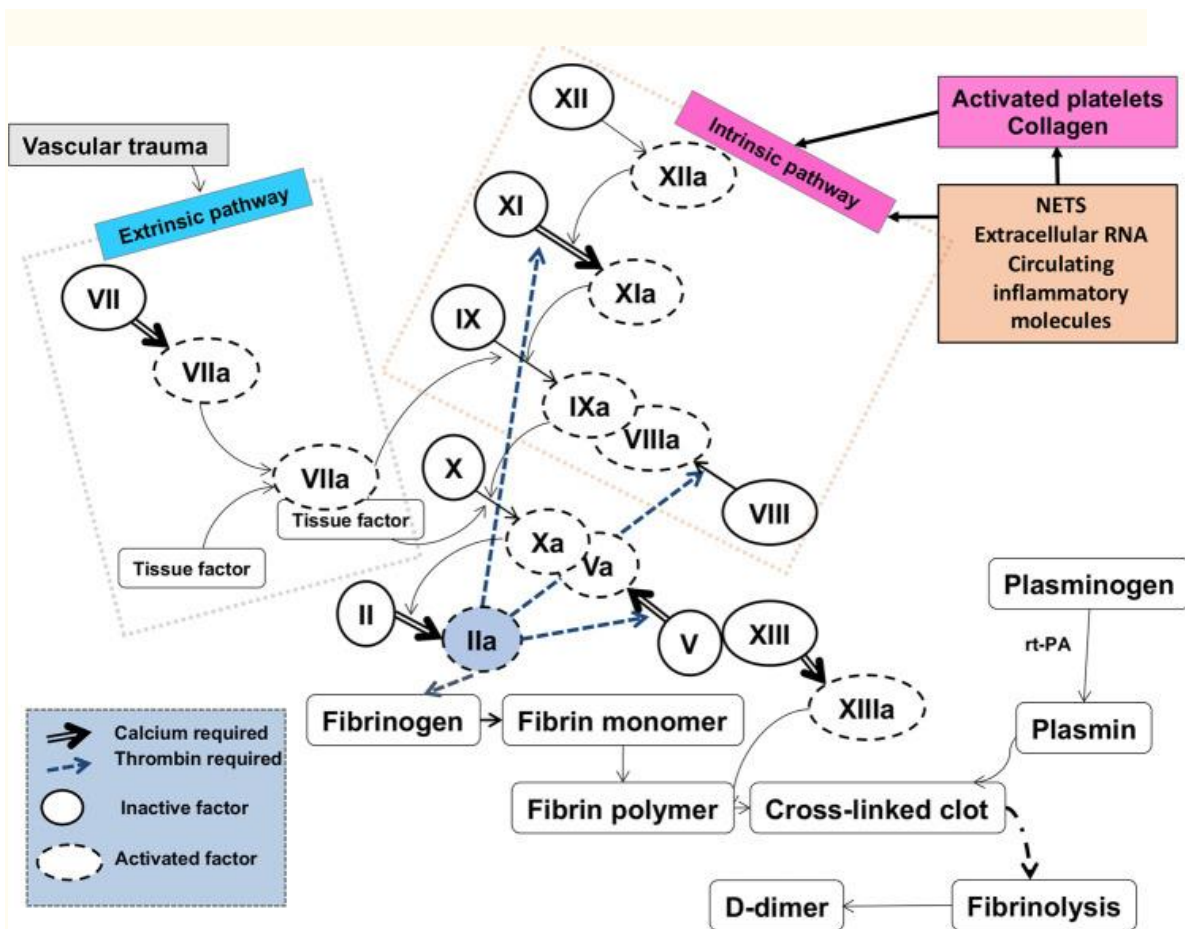


Figura 2.

Representación de las cascadas clásicas de coagulación de la sangre, que terminan en la eliminación de dos fibrinopéptidos del fibrinógeno, y su autoorganización para producir fibrina (que luego puede ser reticulada). El resultado final de la fibrinólisis, que actúa como un registro de su extensión, es EL DÍMERO D. Reelaborado de una publicación de CC-BY en [26].

La acción de la trombina sobre el fibrinógeno conduce a la eliminación de dos fibrinopéptidos pequeños (Figura 3), y esto inicia la conversión termodinámicamente favorable a fibrina, primero como protofibrillas pequeñas y luego como fibrillas largas, típicamente con un diámetro de 50-100 nm. El factor XIII

es una transglutaminasa que inserta enlaces cruzados en el coágulo en desarrollo, y también sirve para reticular $\alpha 2$ -antiplasmina ($\alpha 2$ -AP) a la fibrina. $\alpha 2$ -AP y otras moléculas similares son los principales inhibidores de la plasmina, la enzima que es principalmente responsable de la proteólisis del coágulo (fibrinólisis).

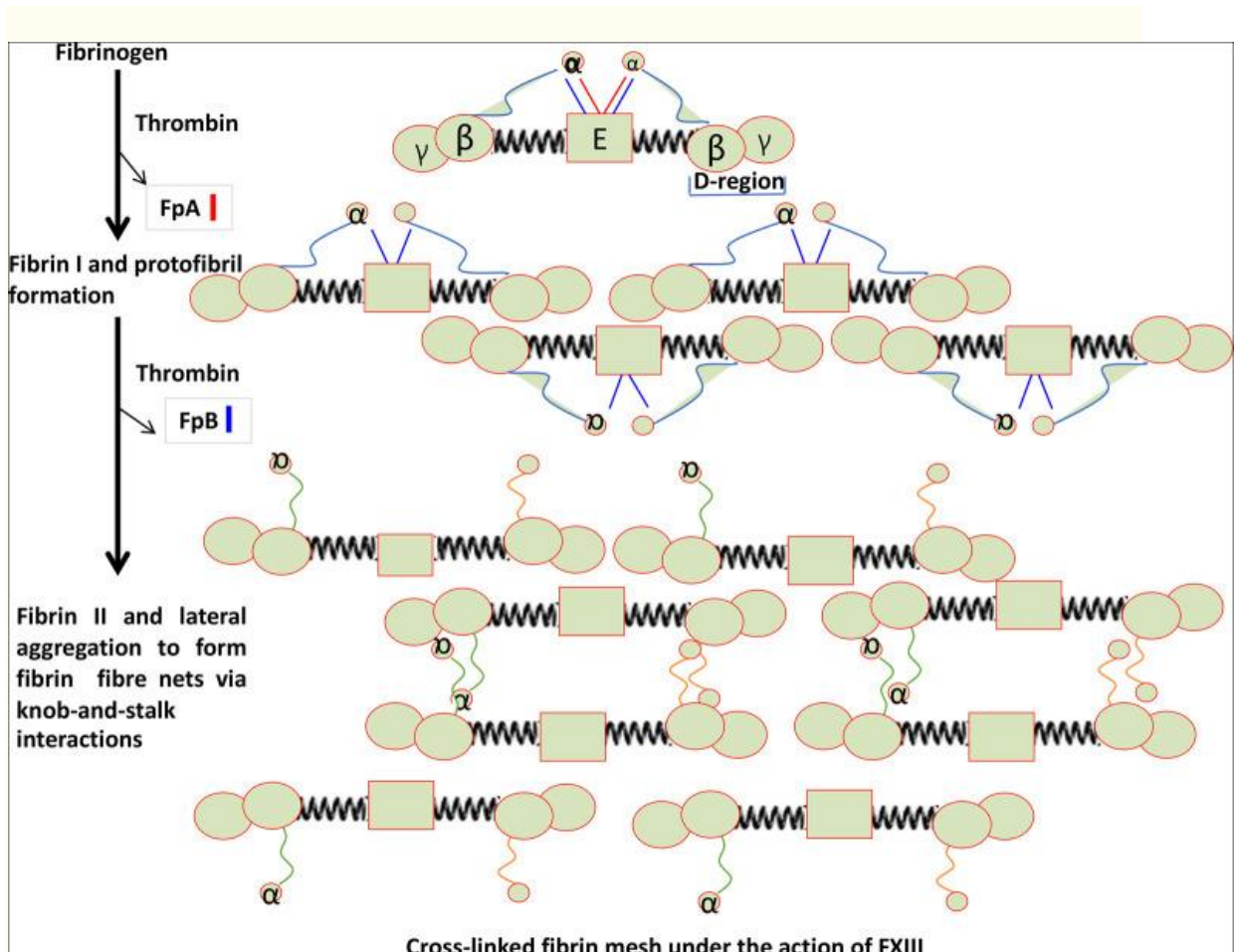


Figura 3.

Autoorganización del fibrinógeno en fibrina bajo la acción de la trombina en la eliminación de dos fibrinopéptidos.

Reelaborado de una publicación de CC-BY en [26].

La estructura de los coágulos de fibrina se caracteriza típicamente por el diámetro de las fibras similares a los espaguetis y por el tamaño de los poros residuales [43]. Sin embargo, en algunos casos estas estructuras parecidas a espaguetis con poros están ausentes. Inicialmente caracterizamos este fenómeno, observado en el microscopio electrónico, como "depósitos enmarañados densos" (por ejemplo, [44-46]). Más tarde descubrimos que tales

estructuras podrían ser inducidas por cantidades altamente subestequiométricas de lipopolisacárido bacteriano (LPS) (1 molécula LPS por 100,000,000 moléculas de fibrinógeno), y resultó que también eran, de hecho, de carácter amiloide [26,47-50]. Esta inducción altamente subestequiométrica (de un proceso termodinámicamente favorable) es muy importante, ya que proporciona efectivamente un medio para una amplificación masiva de lo que puede ser una pequeña cantidad de material de disparo.

La lista de moléculas que podrían inducir esta coagulación anómala, además del LPS bacteriano que entonces era nuestro enfoque principal, incluía iones de hierro [51-56], estrógenos [46,57], ácido lipoteicoico [49,52] y amiloide A sérico [58].

Si bien la lista de las muchas otras moléculas que pueden afectar plausiblemente esta coagulación anómala de tipo amiloide no está clara, tales coágulos también se pueden observar en la sangre de personas con enfermedades inflamatorias **como el Alzheimer** [37,50,59-61], **Parkinson** [37,48], **diabetes tipo 2** [37,38,62-64] y **artritis reumatoide** [65-68]. También se han observado fenómenos similares en el **trastorno del embarazo preeclampsia** [69], donde también hay una **fuerte evidencia de un componente microbiano** [70,71].

Aunque este fue un hallazgo novedoso para la sangre "normal", se había demostrado previamente que las estructuras de β láminas podían ser inducidas en fibrina artificialmente por medios mecánicos [72]. También ha habido informes raros (ver [26,73,74]) de mutaciones amiloidogénicas (alelos) en la cadena α del fibrinógeno A. Además, se sabe desde hace mucho tiempo que los depósitos de fibrina envejecidos pueden unirse a colorantes amiloides en secciones de tejido [75] y que los péptidos derivados de la fibrina pueden formar estructuras beta cruzadas [76]. La forma amiloide de la proteína priónica es altamente resistente a la proteólisis (la resistencia a la proteólisis por la proteinasa K se usa en un ensayo para PrP^{Sc} [77-79]), por lo que esto proporcionó una explicación rápida para la diferente naturaleza y persistencia de los coágulos de fibrina amiloide [52].

Una nota sobre la terminología "amiloide"

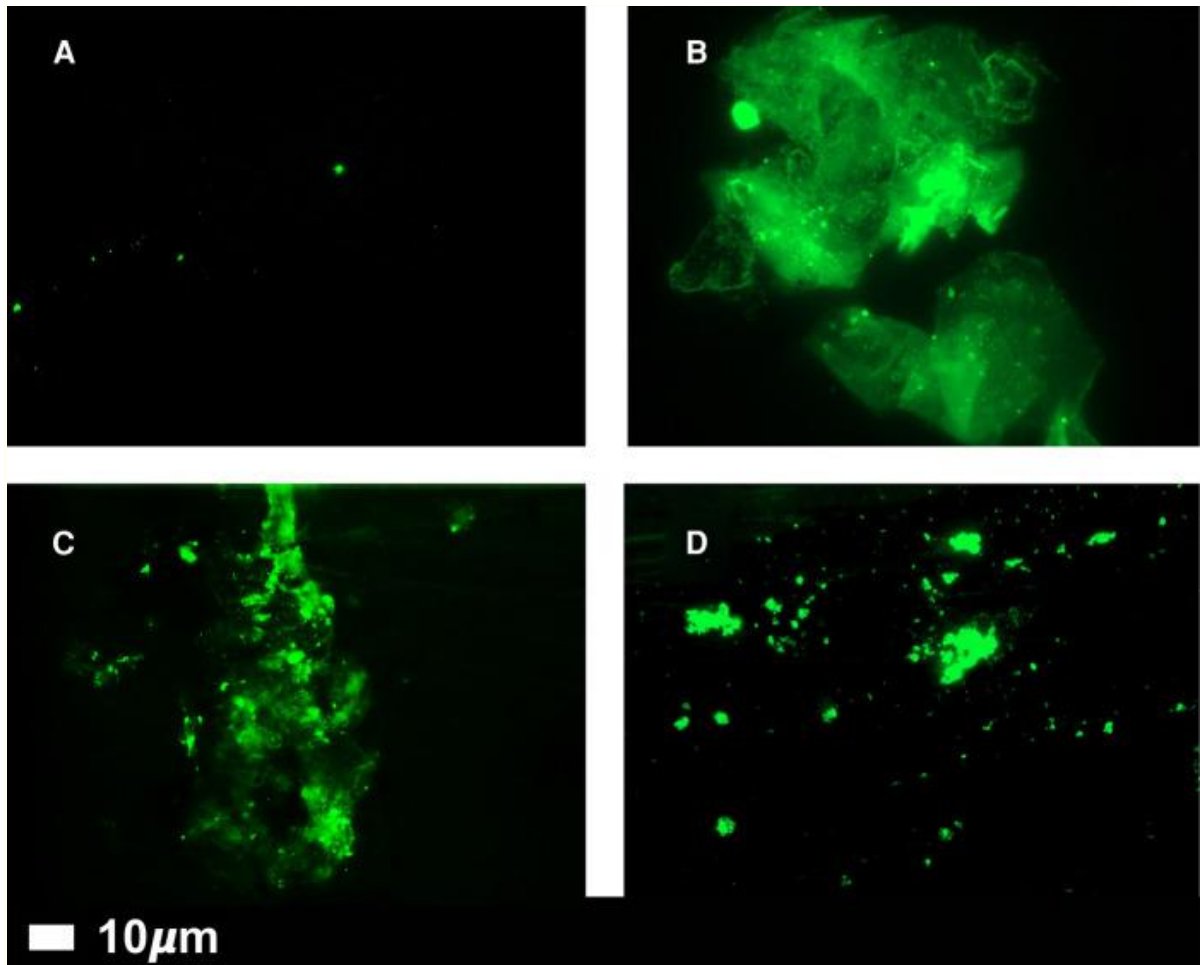
Reconocemos que ocasionalmente ha habido confusión en nuestro uso del término "amiloide" para describir la coagulación sanguínea amiloidogénica, ya que la sangre no se considera una fuente de las amiloidosis clásicas. Si bien podríamos haber usado otro término, las estructuras y la tinción de estas fibras de coágulos sanguíneos, presumiblemente consistentes en las arquitecturas ordenadas de β hojas necesarias (i) para unir tinciones amiloides fluorogénicas y (ii) para ser resistentes a las fuentes normales de proteólisis, reflejan el término bien establecido "amiloide". Además, existe una discriminación muy simple entre los amiloides "clásicos" y los amiloides ricos en fibrina que son nuestro enfoque aquí: esto es que las fibrillas amiloides observadas en las amiloidosis clásicas tienden a tener aproximadamente 5-25 nm de diámetro [21,22,80,81] mientras que las de los microcoágulos amiloides de fibrina tienden a estar en el rango de 50-150 nm o incluso más. Por lo tanto, se distinguen fácilmente microscópicamente, incluso sin el mayor poder analítico que ofrecen la proteómica [82], la tinción de anticuerpos [83], y así sucesivamente. Sin embargo, para evitar tal ambigüedad en el futuro, consideramos sensato referirnos a los tipos de amiloides a base de fibrina de los que estamos hablando como fibrinaloides.

[Vete a:](#)

Microcoágulos de fibrina amiloide (fibrinaloides) en COVID-19 y COVID largo

Las coagulopatías [84-102], y especialmente la formación de microcoágulos extensos *in vivo*, son un sello distintivo tanto de COVID [85,103-115] como de COVID largo [116,117], y hemos demostrado que estos microcoágulos también son de carácter amiloide [108,109,116]. Es importante destacar que la adición de proteína de pico SARS-CoV-2 S1 purificada y recombinante al plasma normal competente para la coagulación es suficiente para inducir la formación de

coágulos anómalos [118] que adoptan estados amiloides que también son resistentes a la fibrinólisis [108]. Tenga en cuenta que las observaciones de los microcoágulos en plasma (pobre en plaquetas) se realizan sin la adición de trombina exógena; están naturalmente allí en la circulación de pacientes con COVID agudo y prolongado. El tamaño de estos microcoágulos amiloides, que pueden observarse microscópicamente y teñirse, por ejemplo, con tioflavina T [108,109,116] (Figura 4; control frente a plasma LC), es típicamente de 1 a 200 μm ; Esto significa que pueden bloquear e inhibir eficazmente el flujo sanguíneo a través de todo tipo de microcapilares, lo que reduce fuertemente la disponibilidad de oxígeno en los tejidos. Como era de esperar, consisten principalmente en fibrina, pero también contienen muchas otras proteínas, incluida α 2-antiplasmina [108] (e incluso el propio virus [119]). También tienen una mayor actividad proinflamatoria y provocan autoanticuerpos de fibrina [118] (y tal vez otros). Los elementos de al menos algunas variantes de la proteína espiga del SARS-CoV-2 también pueden estimular (*in silico*) la agregación amiloidogénica de amiloide A sérico [120]. **En términos más generales, existe evidencia considerable de la inducción de la producción de amiloide por proteínas amiloidogénicas por virus como los de la familia Herpesviridae, por ejemplo, en la enfermedad de Alzheimer [121-125].**



[Figura 4.](#)

Microscopía de fluorescencia de micrografías representativas que muestran microcoágulos en la circulación de controles (A) y en pacientes con COVID LARGO (B-D).

Ausencia de microcoágulos amiloides significativos en el plasma de individuos "normales" y su presencia significativa en el plasma de individuos con COVID prolongado. El plasma pobre en plaquetas se produjo por centrifugación a $3000\times g$ durante 15 min, se tiñó con tioflavina T de $5\ \mu\text{M}$ y se obtuvo una imagen en un microscopio de fluorescencia (Zeiss Axio Observer 7 con un objetivo Plan-Apochromat $63\times/1.4$ Oil DIC M27 (Carl Zeiss Microscopy, Munich, Alemania). Las longitudes de onda fueron Exc 450–488 nm/emisión 499–529 nm, todas como en [108].

Opacidades de 'vidrio esmerilado' en COVID y COVID largo

Una de las primeras características de la COVID-19 aguda fue la observación de opacidades extensas y difusas en las tomografías computarizadas de alta resolución (TCH) de los pulmones de los pacientes, en consonancia con las dificultades respiratorias ampliamente observadas. Estas opacidades se parecían al vidrio

esmerilado [126], y de hecho se conocen comúnmente como "opacidades de vidrio esmerilado" (GGO) [127-132]. Están formados en gran parte de fibrina, aunque no somos conscientes de que alguien los haya teñido aún para detectar estructuras amiloides (que es lo que creemos que deben ser, y existe un amplio precedente para esto en otras enfermedades (por ejemplo, [133-136])). En pacientes con COVID persisten mucho más allá de la fase aguda [137].

Más sobre el tamaño y las propiedades de los microcoágulos

Como se mencionó, los microcoágulos fibrinaloides que observamos están típicamente en el rango de 1-200 μm en su eje más largo. Esto es consistente con la apariencia de "vidrio esmerilado", también es cierto para las estructuras de proteínas de tipo amiloide "artificiales" [28], y para los tipos de amiloide vistos como depósitos en microangiopatías trombóticas [138-142]. Sin embargo, la distribución del tamaño difiere notablemente entre individuos (Figura 4), y aunque es difícil de precisar, proporciona una explicación general lista para las muy diferentes manifestaciones de Long COVID (incluidas las sugerencias de que el término cubre enfermedades "múltiples"). Esto también es cierto para las enfermedades priónicas, donde "cepas" específicas basadas en conformaciones particulares pueden propagarse en la misma forma. En algunos casos, puede haber tinción diferencial de amiloides individuales por diferentes colorantes [26,49,143-145], lo que también permite un cierto grado de diferenciación de la estructura de los coágulos. En el caso de Long COVID, probablemente no estemos listos para tales sutilezas.

[Vete a:](#)

Papel del dímero D

Un marcador importante para la actividad fibrinolítica (Figura 2) es un polipéptido denominado dímero D Figura 5. Es un fuerte indicador pronóstico del resultado de la enfermedad (supervivencia) en COVID agudo [85,146-154]. Es, en efecto, una

medida compuesta de cuánto fibrinógeno había, cuánto se convirtió en coágulos de fibrina (ya sean normales o fibrinoloides) y cuánto estos pasaron a ser lisados. Cada uno de estos pasos generales puede, por supuesto, regularse de forma independiente (es decir, proceder a una velocidad "rápida" o lenta, como se codifica de manera simplista en la [Figura 6](#)), por lo que el análisis de las mediciones del dímero D debe tener en cuenta todas estas cuestiones. Por lo tanto, los niveles altos de dímero D deben representar necesariamente la producción de muchos más coágulos (y suficiente fibrinólisis para que ocurra) pero no pueden reflejar por sí mismos cuántos permanecieron después de su lisis ni cuáles de ellos eran "normales" y cuáles amiloides (ver [Figura 7](#) para una explicación simplificada de la vía). Esto explica por qué los niveles de dímero D aumentan significativamente después de la infección con muchas de las variantes anteriores del SARS-CoV-2, que producen múltiples microcoágulos fibrinoloides y COVID largo. Sin embargo, el dímero D aumenta masivamente en el caso de la variante omicron, donde se produce mucha coagulación, pero aparentemente no a una forma fibrinoloides, y por lo tanto se produce una fibrinólisis efectiva del coágulo. Que pueda haber fuertes dependencias en la variante precisa no es realmente sorprendente (omicron difiere de las variantes alfa y delta en más de 20 mutaciones [155], más que suficiente para variar la actividad de una proteína 1000 veces en experimentos típicos de evolución dirigida [156]). Por lo tanto, el dímero D alto puede, pero no tiene que [157], reflejar la gravedad de la enfermedad dada una variante particular del SARS-CoV-2; depende del contexto y, en particular, del tipo de fibrina que puede servir como sustrato para su producción.

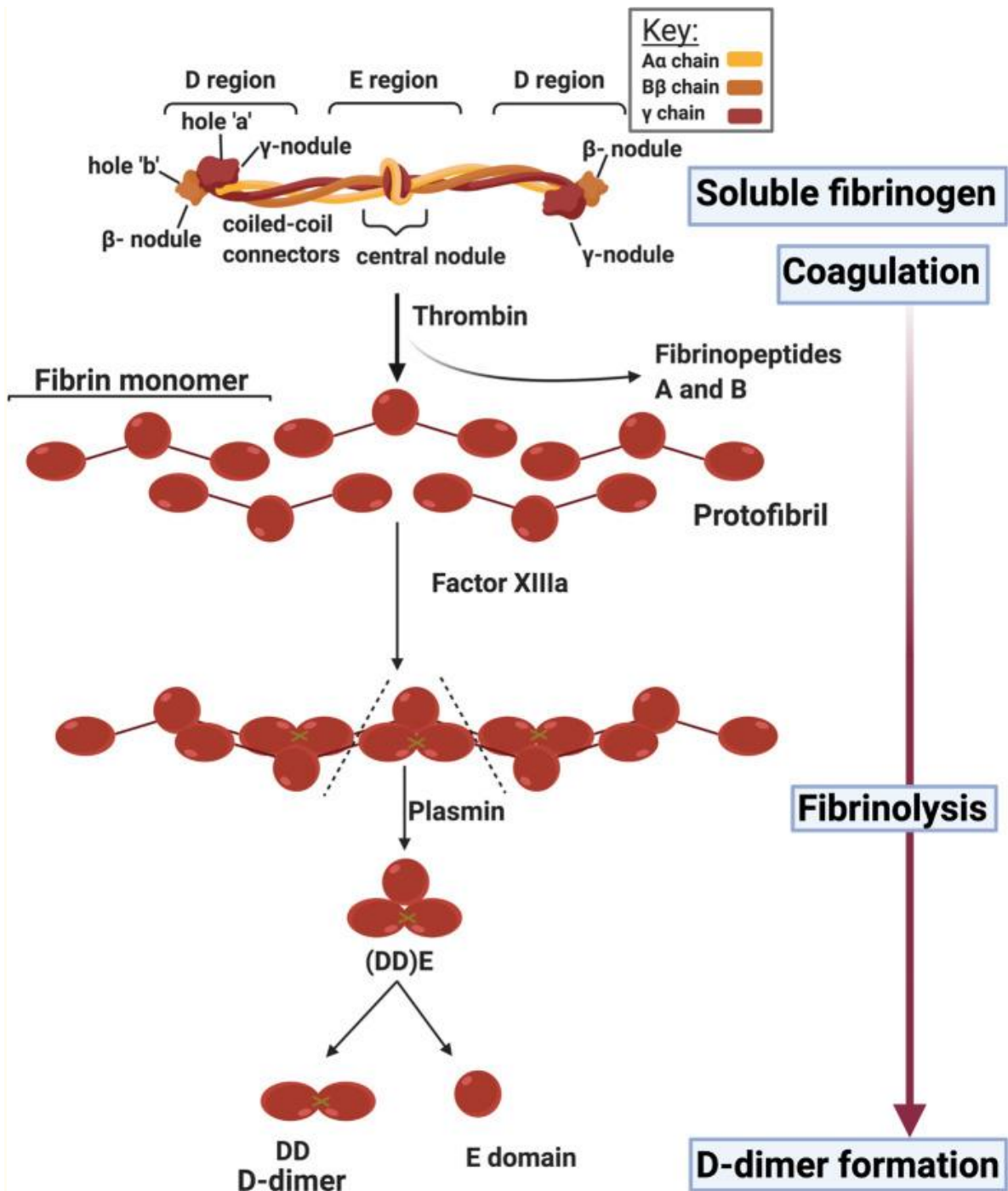


Figura 5.

Producción de dímero D por fibrinólisis.

Se cree que es similar cuando se produce a partir de coágulos fibrinoides, pero la tasa se considera más lenta. Imagen creada con BioRender (<https://biorender.com/>).

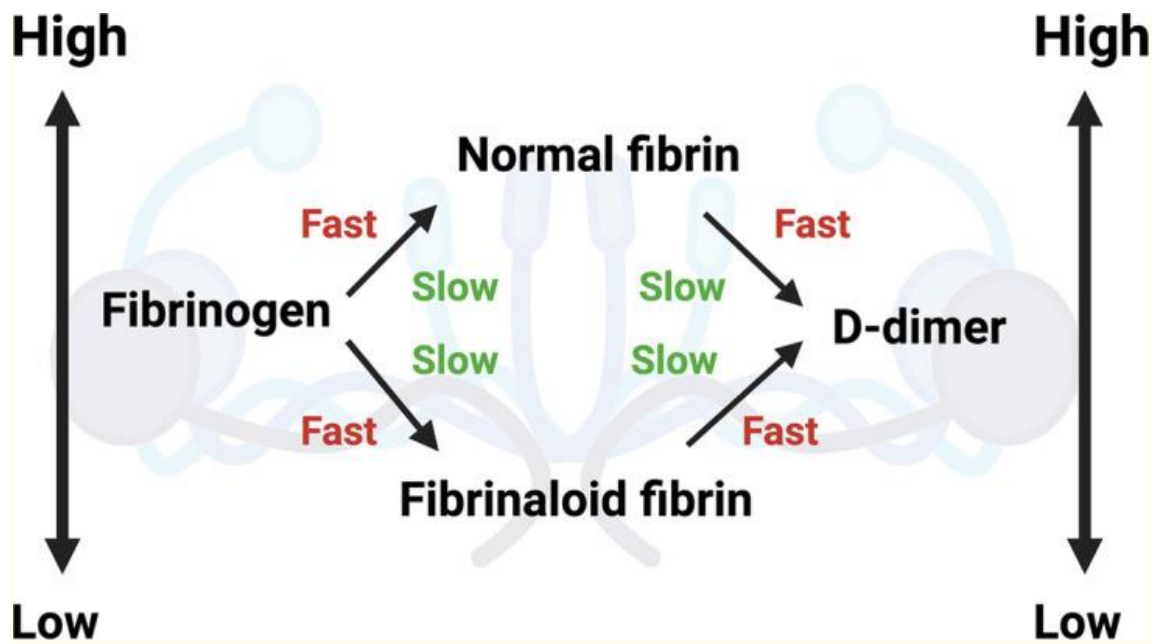


Figura 6.

Los niveles de dímero D reflejan tanto la tasa de producción como la tasa de degradación de los coágulos, ya sea que los coágulos sean de naturaleza "normal" o fibrinoide.

Imagen creada con BioRender (<https://biorender.com/>).

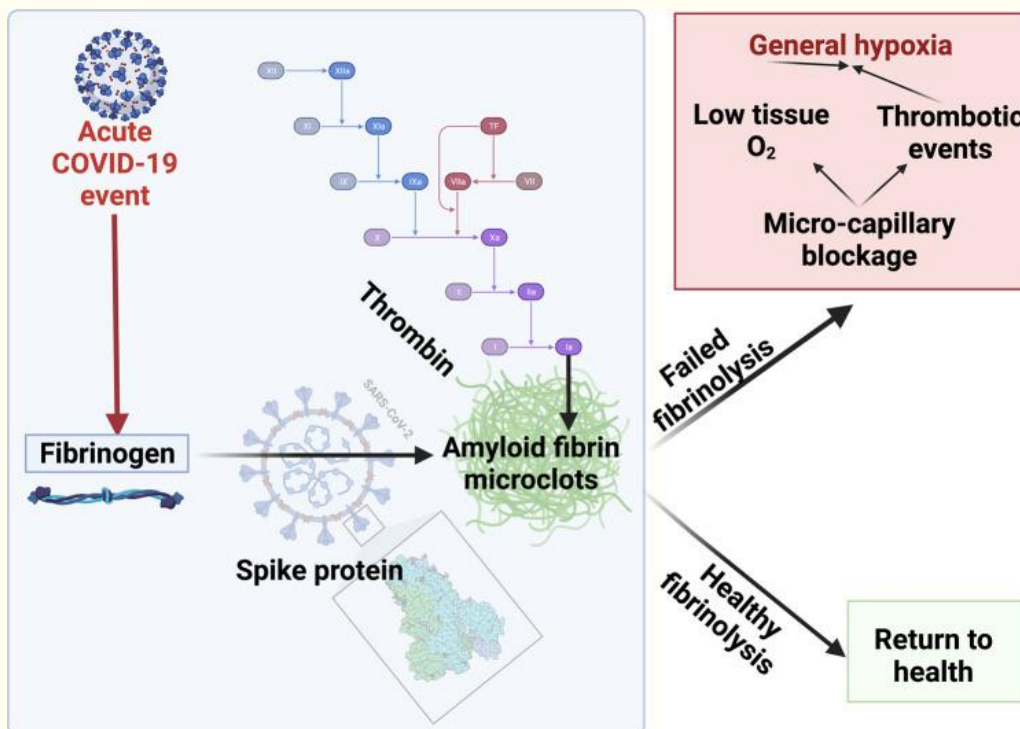


Figura 7.

Un diagrama simplificado para explicar la formación de microcoágulos que podría resolverse a través de procesos fibrinolíticos después de COVID-19 agudo o, en algunos pacientes, resultar en un proceso fibrinolítico fallido.

Imagen creada con BioRender (<https://biorender.com/>).

Evaluación de la coagulación

¿Por qué TEG en lugar de APTT, INR y otras medidas de coagulación?

Una variedad de pruebas de coagulación óptica son de uso más o menos común [158]. Estos incluyen el TTPa (tiempo de coagulación de tromboplastina parcial activada), el tiempo de protrombina (TP) y la razón internacional normalizada (INR), pero se considera que tienen un valor predictivo limitado para el sangrado y no son rentables [159,160]. INR y APTT tienen un valor limitado para predecir la coagulación (e identificar a los pacientes que sangrarán) en pacientes con COVID agudo y largo. La prueba utiliza plasma pobre en plaquetas después de desechar el componente celular de la sangre (incluidas las plaquetas).

A medida que la sangre se coagula, la viscosidad del coágulo aumenta, y medir la tasa dependiente del tiempo y el alcance de este cambio de viscoelasticidad directamente en la sangre total proporciona una evaluación *in vitro* más completa y conveniente del comportamiento de coagulación de la sangre en ese momento. Tenga en cuenta que los coágulos de fibrinógeno que ya se han formado son efectivamente inertes e invisibles para tales métodos. Aquí el método de elección se conoce como tromboelastografía (TEG) [48,52,56,58,59,65,66,108,109,161-165] (o una versión relacionada conocida como ROTEM [166-173]). La Figura 8 muestra rastros estilizados de TEG, como se encuentra típicamente en la salud y la enfermedad. Hay tres rastros generalizados principales: sano (normocoagulable), hipercoagulable (como se ve comúnmente en COVID-19 agudo) e hipocoagulable (durante el riesgo de sangrado).

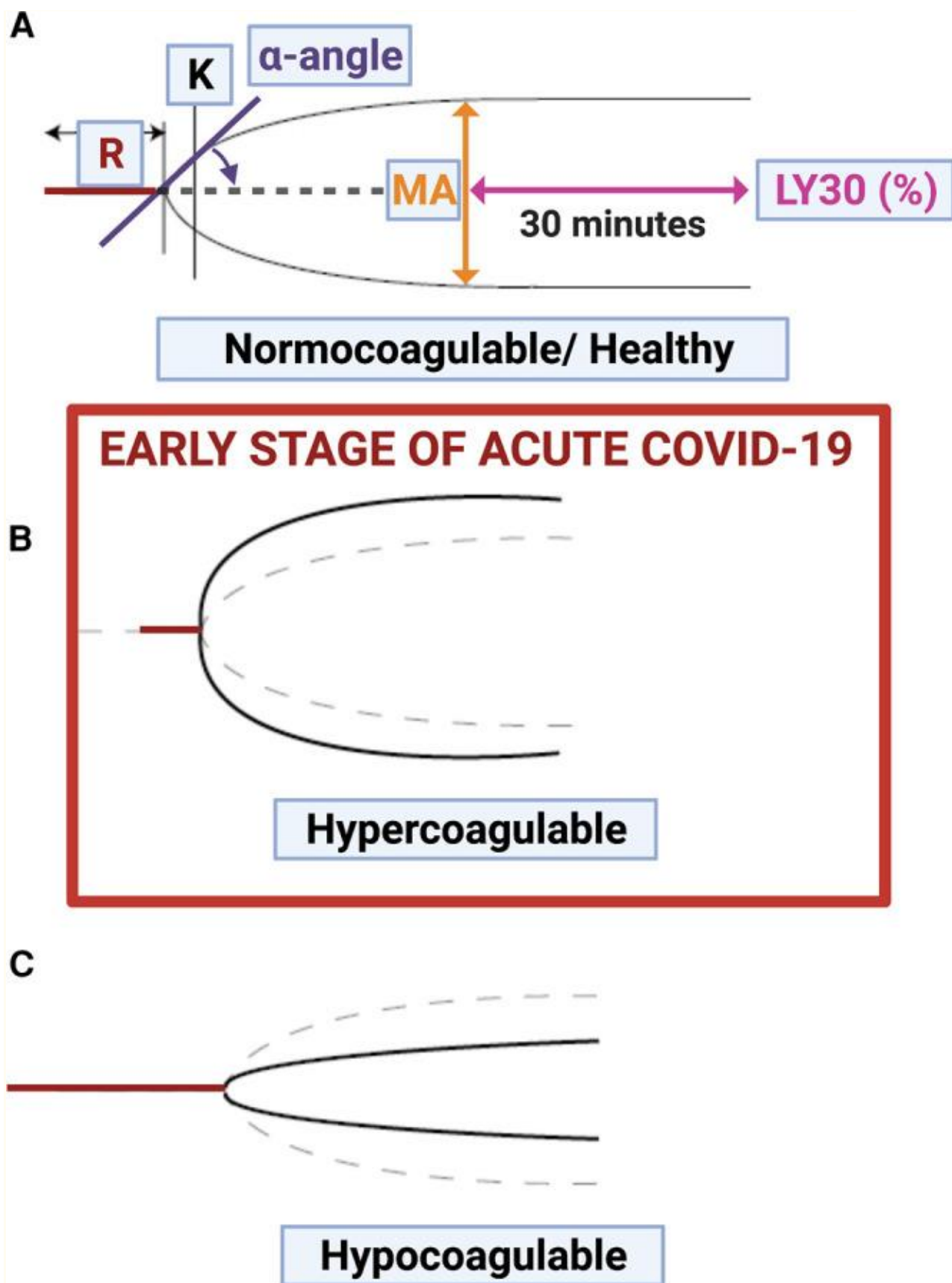


Figura 8.
Trazas TEG® con los principales parámetros visualizados.

A) Trazas sanas (normocoagulables); (B) Traza de hipercoagulabilidad (observada durante las primeras etapas de COVID-19 aguda) y (C) Traza hipocoagulable. Imagen creada con BioRender (<https://biorender.com/>). En B y C las líneas punteadas representan el caso normocoagulable. R representa el tiempo necesario para iniciar la formación de coágulos, α y K reflejan la velocidad y el alcance de la formación de coágulos (por ejemplo, [52]).

El TEG es un método bien conocido en el punto de atención, recientemente sugerido como un buen método para seguir el estado de coagulación sanguínea en COVID-19 agudo, especialmente cuando se prescriben regímenes de anticoagulación a los pacientes [109]. Sin embargo, en nuestra experiencia, no es útil para determinar el estado de (hiper)coagulación en COVID largo, y debe reservarse para aquellos pacientes con COVID largo donde existe un problema de sangrado o sangrado real. TEG debe usarse junto con el mapeo de plaquetas y microcoágulos, para seguir de cerca a los pacientes cuando se puede esperar sangrado. Debido a que los microcoágulos ya contienen proteínas plasmáticas coaguladas, y el TEG solo mide proteínas plasmáticas no coaguladas (solubles), el TEG podría no ser adecuado para determinar el estado de coagulación existente real (que consiste en proteínas plasmáticas coaguladas y solubles).

De hecho, los rangos de trazas de TEG podrían estar dentro de los rangos normales, y nuestra opinión sobre esto es que la fibrina dentro de los microcoágulos ya se ha coagulado y atrapado dentro de los microcoágulos, dejando solo una menor cantidad de fibrinógeno soluble que podría participar en el ensayo TEG. Por lo tanto, tanto la fibrina ya coagulada en los microcoágulos como los niveles de fibrinógeno soluble deben considerarse y, preferiblemente, medirse.

Desafortunadamente, el TEG no puede hacer eso. Sin embargo, consideramos que la TEG es vital para evaluar el potencial de coagulación cuando los pacientes con COVID Larga son tratados con terapia anticoagulante, o en cualquier individuo sometido a tratamiento diseñado para reducir los niveles de microcoágulos fibrinoides. En nuestra opinión, TEG es, por lo tanto, una evaluación mucho más verdadera

del estado de coagulación del paciente, ya que utiliza sangre total, lo que aporta el papel muy importante desempeñado por las plaquetas.

El INR, el dímero D APTT, los niveles de fibrinógeno y el recuento de plaquetas pueden ser de ayuda en el evento muy tardío de COVID-19 agudo en etapa terminal, donde se observa coagulopatía intravascular diseminada aguda (CID). Curiosamente, ahora se acepta que los eventos de sangrado por DIC son poco comunes en la COVID-19 aguda [111]. Incluso en este caso, TEG sigue siendo más útil para manejar esta situación [109].

[Vete a:](#)

Propiedades mecánicas de los microcoágulos amiloides

Si bien aún no conocemos los detalles de las propiedades mecánicas de los microcoágulos de amiloide de fibrina, se sabe que las fibrillas amiloides pueden exhibir típicamente una resistencia mecánica inusualmente alta y resistencia a la deformación (por ejemplo, [174-177]. La rigidez también aumenta con el grosor de las fibras [178]. Esto implica fuertemente que es probable que los fibrinaloides sean más propensos a "atascarse" en los capilares.

[Vete a:](#)

Criterios de Bradford Hill y microcoágulos

Los criterios de Bradford Hill para la causalidad de una enfermedad Y por un factor ambiental X [70,179] representan un marco útil para evaluar el papel de los microcoágulos de fibrina amiloide en Long COVID, y son los siguientes: (1) fuerza de asociación entre X e Y, (2) consistencia de la asociación entre X e Y, (3) especificidad de asociación entre X e Y, (4) los experimentos verifican la relación entre X e Y, (5) la modificación de X altera la ocurrencia de Y, y (6) la relación de causa y efecto

biológicamente plausible. Creemos que la evidencia es muy consistente con estos criterios cuando X está representado por microcoágulos e Y por COVID largo y potencialmente una variedad de otras afecciones.

[Vete a:](#)

Capacidad de los microcoágulos amiloides para explicar los síntomas de COVID prolongado

Si bien el COVID prolongado es un trastorno multisistémico con múltiples síntomas de gravedad variable, sigue siendo posible que, de hecho, haya una causa subyacente importante en particular (o que un número muy pequeño sea el principal contribuyente). Nuestra opinión es la siguiente: **dado que los microcoágulos amiloides pueden obstruir los capilares e inhibir el transporte de O_2 a los tejidos, esto solo puede, de hecho, servir más o menos evidentemente para explicar muchas observaciones, y en particular los síntomas de COVID aguda y prolongada. Estos obviamente incluyen dificultad para respirar debido a un bajo O_2 directamente, y eventos trombóticos como infarto agudo de miocardio [180,181], accidente cerebrovascular [181-183], etc. debido a los microcoágulos. La falta de transporte de O_2 a los tejidos explica directamente cómo una enfermedad nominalmente respiratoria también conduce a la disfunción de órganos como el riñón [184,185], PoTS (síndrome de taquicardia postural [186]), mialgia en el músculo esquelético [187,188], trastornos neurológicos [189] y acidosis láctica [190,191] (la masa de lactato es demasiado baja para haber sido detectada en nuestros propios experimentos metabólicos no dirigidos COVID [192]), y potencialmente los beneficios de la terapia hiperbárica de O_2 [193]. También vale la pena enfatizar que las estructuras amiloides en sí mismas tienden a ser citotóxicas, a menudo a través de la interrupción de la membrana [194-198].**

¿Qué hace que el COVID largo sea largo?

Para que cualquier sistema determinista cambie su comportamiento tiene que haber un cambio de sus parámetros [199]. En el caso de COVID largo, necesitamos mecanismos que puedan explicar cómo algo que se inició hace mucho tiempo puede persistir de alguna manera. Una fuente de la producción continua de un estímulo está representada por microbios, incluidos los viriones, que persisten en un estado en gran parte latente (a menudo en reservorios intracelulares) pero ocasionalmente pueden continuar replicándose [1,200]. Ahora hay pruebas considerables de la persistencia del SARS-CoV-2 [201]. Otra es la liberación continua de sustancias secuestradas derivadas de microbios que pueden actuar como estímulos para la formación continua de microcoágulos. Aquí, el hallazgo [202] de que la proteína espiga S1 puede persistir en los monocitos CD16 en PASC hasta 15 meses después de la infección es muy relevante, ya que la amplificación de las proteínas desencadenantes para producir microcoágulos como parte del mecanismo de coagulación significa que cantidades minúsculas (y altamente subestequiométricas) de desencadenantes adecuados pueden ser suficientes [26,47]. Esto por sí solo es suficiente para explicar la naturaleza crónica de tales enfermedades. *

Secuestro de microcoágulos de biomarcadores

Una consecuencia adicional de la producción de microcoágulos que secuestran otras proteínas cuya concentración de otro modo parecería elevada es que esas proteínas no aparecen en el plasma del que se han eliminado los microcoágulos (por ejemplo, por centrifugación) y, por lo tanto, no se manifiestan, y no pueden usarse útilmente, como biomarcadores. Por lo tanto, nuestra experiencia [108,116] es (i) que muchas de estas proteínas, incluidas α 2-AP y los autoanticuerpos, están tan secuestradas, y (ii) que la degradación de estos microcoágulos resistentes a la proteasa para los análisis proteómicos clásicos requiere múltiples rondas de tripsinización.

El papel de los autoanticuerpos y la biomimesis

Los autoanticuerpos son una característica de muchas enfermedades inflamatorias crónicas, como la artritis reumatoide [68] (donde *Proteus* spp está fuertemente implicado y donde se entienden los epítomos de reacción cruzada que conducen al "mimetismo" por y de los objetivos de la proteína huésped [68,203,204]). Es importante destacar que ya se ha demostrado que tanto el COVID agudo [205,206] como el largo [207] están acompañados por disfunción inmunológica y por nuevos anticuerpos [1,206], incluyendo en este último caso a (una forma 'anormal' pero no especificada de) fibrina [118]. Reconocemos que cualquier cambio en la conformación de una proteína puede dar lugar a la generación de nuevos epítomos que, por lo tanto, pueden conducir a la producción de nuevos anticuerpos; De hecho, el uso de anticuerpos secundarios en la detección de moléculas pequeñas [208] se basa precisamente en este hecho. Aunque consideramos que el evento más primario es la generación de microcoágulos fibrinoides, también reconocemos que es probable que puedan cambiar la conformación natural de muchas proteínas que normalmente podrían presentarse como inofensivas (vistas como "propias"). Sin embargo, la naturaleza detallada de estos autoanticuerpos no se conoce (pero es un tema de considerable interés actual [1]).

Aspectos epidemiológicos

Un enfoque para comprender los mecanismos de COVID largo es analizar los datos epidemiológicos, ya que las características de aquellos que experimentan COVID agudo difieren notablemente de aquellos con COVID largo [11]. Entre estos (y en contraste significativo con el caso de COVID agudo [209]), se encuentra una sorprendente sobrerrepresentación de COVID largo en mujeres, y especialmente en mujeres más jóvenes [3,10,210]. Desde este punto de vista, es de considerable interés que las hormonas sexuales femeninas puedan inducir una coagulación sanguínea anómala [46,57,211].

Los hemofílicos (y otros con trastornos hipocoagulatorios) representan un caso de prueba complejo, porque dependiendo de la etapa de la enfermedad [85], COVID puede ser hiper e hipocoagulante [212]. Sin embargo, actualmente no se tiene conocimiento de ningún análisis de los microcoágulos fibrinolíticos en dichos individuos.

Diferencias de deformación

Si bien se ha ralentizado un poco por el reconocimiento generalmente lento de Long COVID, es de esperar que diferentes cepas de SARS-CoV-2 puedan tener diferentes tendencias para inducirlo. Con este fin, es razonable que si los microcoágulos son importantes para la CL, su prevalencia también varíe con la gravedad o frecuencia de la CL inducida por diferentes cepas de SARS-CoV-2. En cierto sentido, esto proporcionaría un tipo muy importante de "control", ya que lo único que varía como estímulo es la cepa del SARS-CoV-2.

Otras causas de los microcoágulos amiloides

Si bien aquí nos centramos en el SARS-CoV-2, observamos que se ha demostrado que todo tipo de moléculas afectan el grado de formación de coágulos fibrinolíticos, incluido el hierro, otros amiloides, componentes de la pared celular bacteriana, etc., y que los hemos observado en una variedad de enfermedades inflamatorias crónicas, como el Alzheimer [37,50,60-62], la enfermedad de Parkinson [37,48], Diabetes tipo 2 [37,38,62,63,213,214] (donde la proteína amiloide amilina [215-217] es, por supuesto, un jugador bien conocido) y artritis reumatoide [65,67]. Aunque aún no se ha probado directamente, consideramos probable que esto también sea cierto para enfermedades infecciosas que se sabe que causan síndromes post-infección similares, como el dengue [218-220], el ébola [221-223], Lyme [224], Zika y otros donde los virus persisten y pueden causar microangiopatías [139] que sospechamos que también son de carácter amiloide. También es probable que haya un papel para las moléculas criadas en enfermedades inflamatorias preexistentes, así como para las sustancias producidas por los

microbiomas de desregulación [225] y el factor V de Leiden [226,227].

[Vete a:](#)

Similitudes con EM/SFC

Además de las enfermedades post-infección mencionadas anteriormente, la aparición de COVID prolongado ha puesto de relieve sus similitudes con otros síndromes aún más ampliamente establecidos, como la encefalomiелitis miálgica / síndrome de fatiga crónica (EM / SFC) [1,228], y los detalles completos están disponibles en estas revisiones recientes [1,228]. Berg y sus colegas también han destacado el papel de las coagulopatías en la EM / SFC [229]. Observamos, también, que otras enfermedades "anómalas" que tienen síntomas que se superponen con los de EM / SFC incluyen el síndrome de la guerra del Golfo [230], donde nuevamente correríamos el riesgo de que el análisis de la formación de microcoágulos fibrinolíticos tuviera un resultado positivo. Por lo tanto, si bien consideramos probable que los fenómenos que describimos también sean ampliamente ciertos para EM / SFC, nos centramos aquí en PASC / Long COVID.

[Vete a:](#)

Endoteliopatía

Un componente importante de la enfermedad aguda grave por COVID-19 que acompaña a la coagulación patológica es la endoteliopatía inducida por virus que produce endotelitis sistémica [111,231-235]. La endotelioitis es fundamental para iniciar un estado de falla fisiología normal de la coagulación y también se sabe que está significativamente relacionada con las coagulopatías, ya que activa las vías microtrombóticas e inicia microtrombos intravasculares asociados a la endoteliopatía [236].

[Vete a:](#)

Un papel para la desregulación del hierro

Una consecuencia de la muerte celular, como ocurre en la endotelopatía, es la liberación en pacientes con COVID de la proteína de almacenamiento de hierro ferritina normalmente intracelular [237,238], que luego puede liberar hierro libre (Ferretinemia) [239]. La desregulación del hierro es un acompañamiento para una gran cantidad de enfermedades inflamatorias crónicas [200,240,241], y la desregulación del hierro es un acompañamiento significativo en COVID [238,242-245]. De hecho, hay evidencia de que el SARS-CoV-2 puede liberar hierro de la hemoglobina directamente [246]. La participación de la desregulación del hierro sería consistente con los efectos potencialmente protectores de quelarlo, por ejemplo, con lactoferrina [247-250] u otros quelantes [251-254].

[Vete a:](#)

Papel de las plaquetas

El importante papel que desempeñan las plaquetas en la COVID-19 aguda (Figura 9) se ha discutido en el contexto de la gravedad de la enfermedad, el desarrollo de endotelopatía y como impulsores generales de la patología de la coagulación [232,233,255-257]. Las plaquetas interactúan con las moléculas inflamatorias circulantes, el endotelio (dañado) en sí, y también con las células inmunes, lo que resulta en complejos plaqueta/celular y plaqueta/molécula [258,259]. Los complejos plaquetarios están mediados por interacciones membrana-membrana a través de la unión al receptor. Dos de las moléculas centrales en esta discusión son el fibrinógeno y el VWF, y las plaquetas forman complejos significativos con ambos [260]. En última instancia, los complejos de proteínas de células plaquetarias-células y moléculas de coagulación plaquetaria forman parte de los mecanismos de activación plaquetaria y la remodelación vascular y estos complejos

impulsan la secreción de gránulos, la expresión de glicoproteínas de superficie y las vías de hiperactivación plaquetaria de activación molecular [258,259].

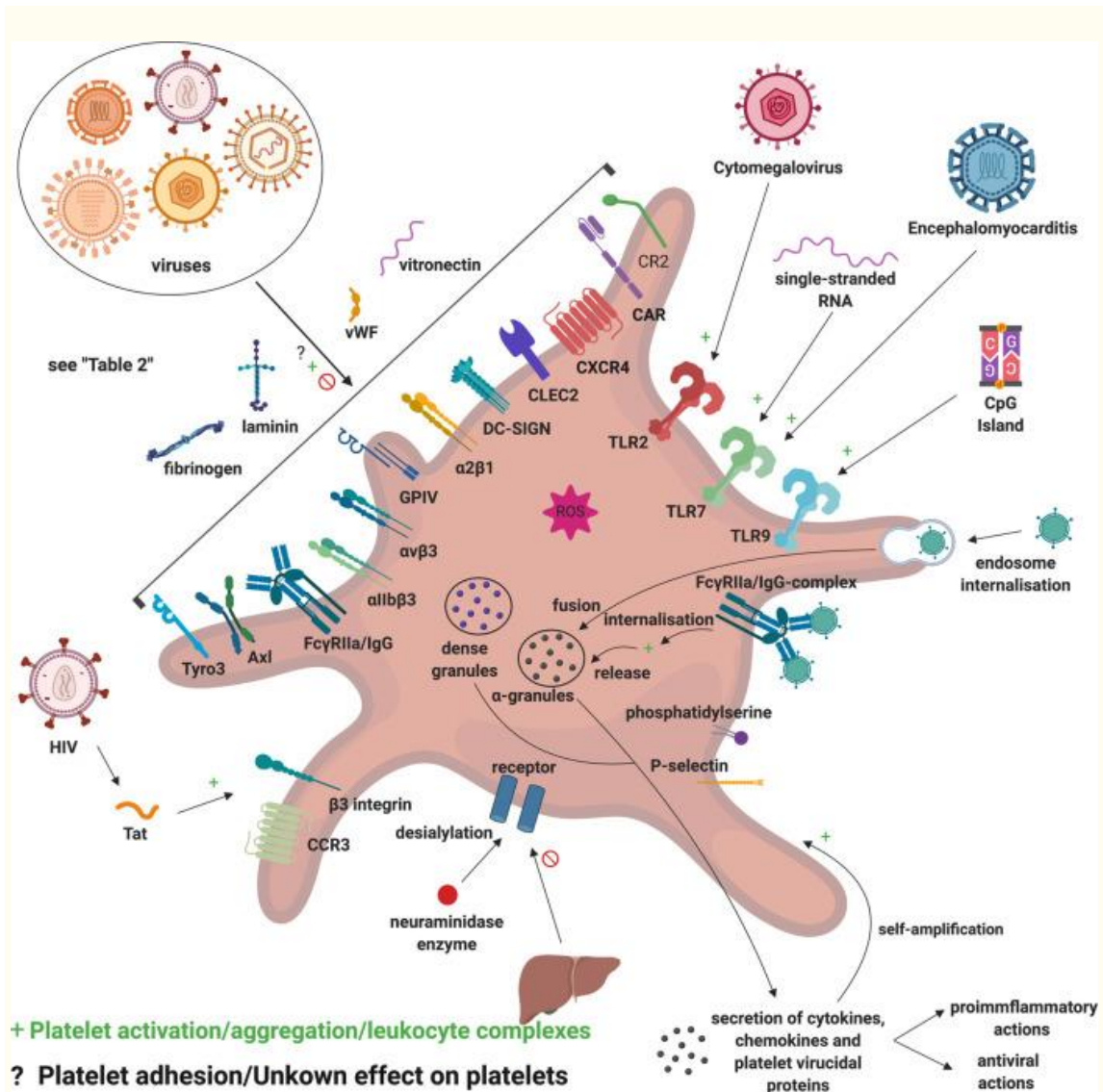


Figura 9.

Interacciones plaquetarias con virus.

Figura adaptada de [259]. Varios receptores plaquetarios pueden mediar la unión a partículas virales, donde los receptores de reconocimiento de patrones reconocen señales virales, productos virales y también modulan la función plaquetaria. Las plaquetas median el ataque viral secretando proteínas virucidas y envolviendo partículas virales, así como interactuando con las células inmunes y mejorando la respuesta inmune. Los agregados virus-plaquetas y las plaquetas con una carga viral son atacados por los leucocitos, y las plaquetas se eliminan finalmente de la circulación (Figura creada con <https://biorender.com/>).

Vete a:

Consecuencias para los protocolos de tratamiento

Dado que existe una tasa de eliminación de fondo definida de los microcoágulos fibrinoides, aunque más lenta que la de los coágulos no amiloides normales, es necesario asegurarse de que no se formen más. En consecuencia, no vemos un papel para los "deconstructores de coágulos" como se han utilizado ocasionalmente cuando la COVID-19 aguda se acompaña de síndrome de dificultad respiratoria aguda [261]. Sin embargo, abordar solo una de las patologías (ya sea patologías de coágulos o hiperactivación plaquetaria) siempre tenderá a fallar, como también se señaló en ensayos clínicos recientes donde solo una de las dos terapias se probó en COVID-19 agudo. Lawler y colaboradores [262] investigaron el uso de anticoagulación terapéutica con heparina en pacientes no críticos con COVID-19. (También observamos que la heparina, como la lactoferrina [250], puede tener propiedades antivirales [263-266]). Lopes y colaboradores [267] también investigaron el uso de anticoagulación terapéutica versus profiláctica para pacientes ingresados en el hospital con COVID-19. Anteriormente, Viecca y sus colegas informaron [268] sobre un estudio de fase IIb de prueba de concepto, de control y control de un solo centro, iniciado por el investigador. En el estudio [268] se exploraron los efectos de la terapia antiplaquetaria sobre la oxigenación arterial y sobre los resultados clínicos en pacientes con COVID-19 grave con hipercoagulabilidad. Los resultados no fueron significativamente positivos en ninguno de los ensayos mencionados.

Sin embargo, debe tenerse en cuenta que los ensayos se realizaron en pacientes agudos con COVID-19. Esto nos ha llevado a sugerir un enfoque múltiple y un régimen de tratamiento anticoagulante triple [231], donde los pacientes con COVID largo podrían ser tratados con un mes de terapia antiplaquetaria dual (DAPT) (Clopidogrel 75 mg / Aspirina 75 mg) una vez al día, así como un anticoagulante oral directo (DOAC) (Apixiban) 5 mg dos

veces al día, junto con un inhibidor de la bomba de protones (IBP) (por ejemplo, pantoprazol 40 mg / día para la protección gástrica). Tal régimen de tratamiento se mostró prometedor bajo la condición de la práctica clínica (no hubo "controles" sin tratamiento) [231]. Sin embargo, especialmente debido a la posibilidad de hipocoagulación (sangrado), solo debe seguirse bajo una guía médica estricta y calificada en la que recomendamos la evaluación regular del estado de coagulación antes y durante el tratamiento. Ahora (al igual que cualquier otro método [269]) debe estudiarse en un ensayo controlado aleatorio adecuado.

Observamos que el uso de la terapia triple no es nuevo en la práctica clínica. Sus usos son anteriores a COVID-19, donde se prescribe con éxito en pacientes donde las trombosis (que pueden o no involucrar coágulos fibrinoides) son particularmente preocupantes y en diversas enfermedades coronarias acompañadas de fibrilación auricular. Aquí se recomiendan tratamientos anticoagulantes fuertes adaptados a las necesidades del paciente individual [270], que comúnmente implican tratamientos dobles o triples con varios agentes anticoagulantes. Los autores actuales se han centrado en el "tratamiento triple" para la anticoagulación que implica un anticoagulante oral más dos fármacos diseñados para disminuir la activación plaquetaria (generalmente el inhibidor P2Y 12 clopidogrel, más aspirina en dosis bajas). (Además, también se administra un inhibidor de la bomba de protones gástrico para reducir la probabilidad de sangrado gástrico).

[Vete a:](#)

¿Qué se necesita a continuación?

Muchas piezas de evidencia a nivel de investigación (especialmente [85,101,106,108,109,116,231,271]) sugieren fuertemente que los microcoágulos de amiloide fibrina, impulsados por la presencia de la proteína espiga del SARS-CoV-2, son un acompañamiento

inevitable para (y una causa probable de) COVID largo. Una explicación biológicamente coherente [272,273] puede vincular tales observaciones con los otros síntomas observables de Long COVID, y así servir para satisfacer la lógica normalmente requerida [179,274,275] para proporcionar una explicación causal.

Sin embargo, todavía estamos potencialmente lejos de traducir este tipo de comprensión tanto en el diagnóstico como en la terapéutica. Algunos de los elementos que se necesitan tanto para hacer que la evidencia sea aún más sólida como para aprobar la aprobación regulatoria más ampliamente incluyen los siguientes:

- Nuestros métodos de diagnóstico de fibrina amiloide, actualmente semicuantitativos, deben estar sujetos a una mayor optimización, hacerse robustos y cuantitativos, y reproducirse más ampliamente.
- Se requiere trabajo para proporcionar un instrumento de punto de atención simple, barato y ampliamente disponible para efectuar las mediciones necesarias del número, tamaño y naturaleza de los micrclots fibrinoides.
- Los estudios longitudinales, y los que relacionan la presencia de fibrinaloides con la gravedad de la COVID prolongada, ayudarán a reconocer el papel de los diferentes fibrinaloides en la causa de diferentes síntomas; estos pueden variar predictivamente entre las cepas de SARS-CoV-2
- Sería valioso evaluar otros parámetros sanguíneos simultáneamente (por ejemplo, fibrinógeno, dímero d, factor de von Willebrand) más citoquinas inflamatorias adecuadas
- Armados con lo anterior, debemos esperar razonablemente que los médicos puedan obtener ética para un ensayo controlado aleatorio diseñado adecuadamente de regímenes de anticoagulantes e inhibidores plaquetarios, junto con la evaluación, utilizando ensayos viscoelásticos como tromboelastografía (TEG o ROTEM o Sonoclot), antes y durante dichos tratamientos del potencial de coagulación para protegerse contra cualquier hipocoagulación y los peligros de sangrado.

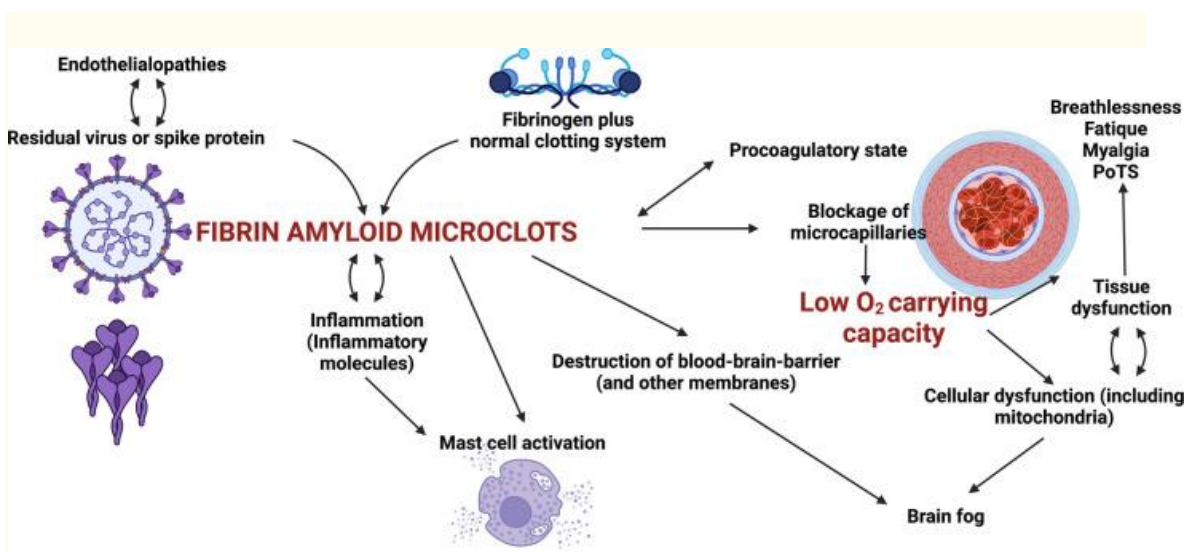
- Dichos individuos deben ser seguidos durante un período después del final del tratamiento para evaluar el grado de permanencia.

Por supuesto, es fácil diseñar ensayos detallados y costosos, acompañados de muchas otras mediciones de covariables, pero lo anterior establece lo que consideraríamos como el mínimo necesario para fortalecer las afirmaciones de que el análisis y la eliminación de los microcoágulos de amiloide de fibrina deberían tener una gran utilidad para proporcionar beneficios sustanciales a las personas con COVID prolongado. y probablemente en condiciones relacionadas también.

[Vete a:](#)

Conclusiones

Aquí hemos argumentado, y nos centramos en el hecho, que Long COVID se caracteriza por la presencia de microcoágulos amiloides de fibrina persistentes que podrían bloquear los capilares e inhibir el transporte de oxígeno a los tejidos, atrapando numerosas moléculas inflamatorias, incluidas aquellas que previenen la descomposición de los coágulos (como hemos demostrado recientemente) ([Figura 10](#)).



[Figura 10.](#)

Algunas de las secuelas de la formación de microcoágulos fibrinamiloide en la sintomatología de Long COVID.

Muchos otros, como un papel para los autoanticuerpos, no se muestran.

Además de la formación de microcoágulos, la disfunción plaquetaria significativa y una endotelitis sistémica impulsan la hipoxia celular sistémica. Estas patologías pueden explicar la mayoría, si no todos, los síntomas persistentes a los que se refieren las personas con COVID prolongado. Hemos observado que los microcoágulos amiloides, la hiperactivación plaquetaria y la disfunción endotelial, podrían formar un conjunto adecuado de focos para el tratamiento clínico de los síntomas de COVID prolongado [231]. Por lo tanto, si los microcoágulos fibrinolíticos son en gran parte responsables de los síntomas de Long COVID, su eliminación debe considerarse primordial para aliviar estos síntomas y permitir que el cuerpo se repare a sí mismo.

[Vete a:](#)

Agradecimientos

D.B.K. agradece a la Fundación Novo Nordisk por su apoyo financiero (subvención NNF20CC0035580).

[Vete a:](#)

Abreviaturas

DAPT Terapia antiplaquetaria dual

DIC coagulopatía intravascular diseminada

INR Ratio internacional normalizado

LPS lipopolisacárido

PASC Secuelas postagudas de COVID

PPP plasma pobre en plaquetas

TEG Tromboelastografía

[Vete a:](#)

Intereses en conflicto

E.P. es un inventor nombrado en una solicitud de patente que cubre el uso de métodos de fluorescencia para la detección de microcoágulos en Long COVID.

[Vete a:](#)

Declaración de acceso abierto

El acceso abierto para este artículo fue posible gracias a la participación de la Universidad de Liverpool en un piloto de lectura y publicación con todo incluido con Portland Press y la Biochemical Society bajo un acuerdo transformador con JISC.

[Vete a:](#)

Referencias

1. Proal, A.D. y VanElzakker, M.B. (2021) Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): una visión general de los factores biológicos que pueden contribuir a los síntomas persistentes. *Frente. Microbiol.* 12, 698169

10.3389/fmicb.2021.698169 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

2. Logue, J.K., Franko, N.M., McCulloch, D.J., McDonald, D., Magedson, A., Wolf, C.R. et al. (2021) Secuelas en adultos a los 6 meses después de la infección por COVID-19. *JAMA Netw. Abrir.* 4, e210830

10.1001/jamanetworkopen.2021.0830 [[Artículo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

3. Nalbandian, A., Sehgal, K., Gupta, A., Madhavan, M.V., McGroder, C., Stevens, J.S. et al. (2021) Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 27, 601–615 10.1038/s41591-021-01283-z [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

4. Asadi-Pooya, A.A., Nemati, H., Shahisavandi, M., Akbari, A., Emami, A., Lotfi, M. et al. (2021) Long COVID in children and adolescents. *Mundo J. Pediatr.* 17, 495–499 10.1007/s12519-021-00457-6 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

5. Gurdasani, D., Akrami, A., Bradley, V.C., Costello, A., Greenhalgh, T., Flaxman, S. et al. (2022) Long COVID in children. *Lancet Niño Adolescente. Health* 6, e2 10.1016/S2352-4642(21)00342-4 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

6. Alwan, N.A. (2021) El camino para abordar el COVID largo. *Science* 373, 491–493 10.1126/science.abg7113 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

7. Di Toro, A., Bozzani, A., Tavazzi, G., Urtis, M., Giuliani, L., Pizzoccheri, R. et al. (2021) Long COVID: long-term effects? *Euro. Corazón J. Suppl.* 23, E1–E5 10.1093/eurheartj/suab080 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

8. Marshall, M. (2021) Las cuatro preguntas más urgentes sobre COVID largo. *Nature* 594, 168–170 10.1038/d41586-021-01511-z [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

9. Michelen, M., Manoharan, L., Elkheir, N., Cheng, V., Dagens, A., Hastie, C. et al. (2021) Caracterización de COVID largo: una revisión sistemática viva. *BMJ Glob. Salud* 6, e005427 10.1136/bmjgh-2021-005427 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

10. Sigfrid, L., Drake, T.M., Pauley, E., Jesudason, E.C., Oliaro, P., Lim, W.S. et al. (2021) Long COVID in adults disalta from UK hospitals after COVID-19: a prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO clinical characterisation protocol. *Lancet Reg. Salud Eur.* 8, 100186 10.1016/j.lanepe.2021.100186 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

11. Davis, H.E., Assaf, G.S., McCorkell, L., Wei, H., Low, R.J., Re'em, Y. et al. (2021) Caracterización de COVID largo en una cohorte internacional: 7

- meses de síntomas y su impacto. *EClinicalMedicine* 38, 101019
10.1016/j.eclinm.2021.101019 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
[[Google Scholar](#)]
12. Deer, R.R., Rock, M.A., Vasilevsky, N., Carmody, L., Rando, H., Anzalone, A.J. et al. (2021) Caracterización de COVID largo: fenotipo profundo de una condición compleja. *EBioMedicine* 74, 103722
10.1016/j.ebiom.2021.103722 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
[[Google Scholar](#)]
13. Décary, S., Gaboury, I., Poirier, S., Garcia, C., Simpson, S., Bull, M. et al. (2021) Humildad y aceptación: trabajar dentro de nuestros límites Con COVID largo y encefalomiелitis miálgica / síndrome de fatiga crónica. *J. Orthop. Deportes Phys.* 51, 197–200 10.2519/jospt.2021.0106 [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Greenhalgh, T., Knight, M., A'Court, C., Buxton, M. y Husain, L. (2020) Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 370, m3026
10.1136/bmj.m3026 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
15. Anfinsen, C.B. (1973) Principios que rigen el plegamiento de las cadenas de proteínas. *Science* 181, 223 –230 10.1126/science.181.4096.223 [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Prusiner, S.B. (1998) Priones. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 95, 13363 –13383
10.1073/pnas.95.23.13363 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Baral, P.K., Yin, J., Aguzzi, A. y James, M.N.G. (2019) Transition of the prion protein from a structured cellular form (PrP(C)) to the infectious scrapie agent (PrP(Sc)). *Proteína Sci.* 28, 2055–2063 10.1002/pro.3735
[[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Tycko, R. (2016) Estructura de agregados revelados. *Nature* 537, 492–493 10.1038/nature19470 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Ke, P.C., Zhou, R., Serpell, L.C., Riek, R., Knowles, T.P.J., Lashuel, H.A. et al. (2020) Medio siglo de amiloides: pasado, presente y futuro. *Chem. Soc. Rev.* 49, 5473–5509 10.1039/C9CS00199A [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
20. Collinge, J. (2016) Priones de mamíferos y su relevancia más amplia en enfermedades neurodegenerativas. *Nature* 539, 217–226
10.1038/nature20415 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
21. Iadanza, M.G., Jackson, M.P., Hewitt, E.W., Ranson, N.A. y Radford, S.E. (2018) A new era for understanding amyloid structures and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 19, 755–773 10.1038/s41580-018-0060-8 [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

22. Fitzpatrick, A.W. y Saibil, HR (2019) Cryo-EM of amiloide fibrills and cellular aggregates. *Curr. Opin. Estructura. Biol.* 58, 34–42
10.1016/j.sbi.2019.05.003 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
23. Carta, M. y Aguzzi, A. (2021) Fundamentos moleculares de la diversidad de cepas priónicas. *Curr. Opin. Neurobiol.* 72, 22–31
10.1016/j.conb.2021.07.010 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Blancas-Mejía, L.M. y Ramirez-Alvarado, M. (2013) Amiloidosis sistémicas. *Annu. Rev. Biochem.* 82, 745–774 10.1146/annurev-biochem-072611-130030 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Palladini, G. y Merlini, G. (2013) Amiloidosis sistémicas: lo que un internista debe saber. *Eur. J. Pasante Med.* 24, 729–739
10.1016/j.ejim.2013.10.007 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
26. Kell, D.B. y Pretorius, E. (2017) Proteínas que se comportan mal. Control molecular subestequiométrico y amplificación de la iniciación y naturaleza de la formación de fibrillas amiloides: lecciones de y para la coagulación sanguínea. *Progr. Biophys. Mol. Biol.* 123, 16–41
10.1016/j.pbiomolbio.2016.08.006 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
27. Cao, K.J. y Yang, J. (2018) Translational opportunities for amyloid-targeting fluorophores. *Chem. Commun (Camb)* 54, 9107–9118
10.1039/C8CC03619E [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
28. Apter, B., Lapshina, N., Barhom, H., Fainberg, B., Handelman, A., Accardo, A. et al. (2020) Fenómenos de fluorescencia en bionanoestructuras amiloide y amiloidogénicas. *Crystals* 10 , 668 10.3390/cryst10080668 [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
29. Howie, A.J. y Brewer, D.B. (2009) Optical properties of amyloid stained by Congo red: history and mechanisms. *Micron* 40, 285–301
10.1016/j.micron.2008.10.002 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
30. Peccati, F., Pantaleone, S., Riffet, V., Solans-Monfort, X., Contreras-Garcia, J., Guallar, V. et al. (2017) Binding of thioflavin T and related probes to polymorphic models of amyloid-beta fibrills. *B* 121 , 8926–8934
10.1021/acs.jpcc.7b06675 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Sulatskaya, A.I., Kuznetsova, I.M. y Turoverov, K.K. (2012) Interacción de tioflavina T con fibrillas amiloides: rendimiento cuántico de fluorescencia de colorante unido. *B* 116, 2538–2544 10.1021/jp2083055 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Sulatskaya, A.I., Rodina, N.P., Sulatsky, M.I., Povarova, O.I., Antifeeva, I.A., Kuznetsova, I.M. et al. (2018) Investigación de fibrillas amiloides alfa-sinucleína utilizando la sonda fluorescente tioflavina T. *Int. J. Mol. Sci.* 19,

2486 10.3390/ijms19092486 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

33. Khurana, R., Coleman, C., Ionescu-Zanetti, C., Carter, S.A., Krishna, V., Grover, R.K. et al. (2005) Mecanismo de unión de la tioflavina T a las fibrillas amiloides. *J. Struct. Biol.* 151, 229–238 10.1016/j.jsb.2005.06.006 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

34. Amdursky, N., Erez, Y. y Huppert, D. (2012) Rotores moleculares: lo que hay detrás de la alta sensibilidad del marcador fluorescente de tioflavina-T. *Acc. Chem.* 45, 1548–1557 10.1021/ar300053p [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

35. Biancalana, M. y Koide, S. (2010) Mecanismo molecular de la unión de tioflavina-T a fibrillas amiloides. *Biochim. Biophys. Acta* 1804, 1405–1412 10.1016/j.bbapap.2010.04.001 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

36. Klingstedt, T. y Nilsson, K.P.R. (2012) Luminescent conjugated poly- and oligo-thiophenes: optical ligands for spectral assignment of a pleateach of protein aggregates. *Bioquímica.* 40, 704–710 10.1042/BST20120009 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

37. de Waal, G.M., Engelbrecht, L., Davis, T., de Villiers, W.J.S., Kell, D.B. y Pretorius, E. (2018) La microscopía electrónica de luz correlativa detecta el lipopolisacárido y su asociación con fibras de fibrina en la enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Alzheimer y la diabetes mellitus tipo 2. *Rep.* 8, 16798 10.1038/s41598-018-35009-y [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

38. Pretorius, E., Page, M.J., Engelbrecht, L., Ellis, G.C. y Kell, D.B. (2017) Amiloidogénesis sustancial de fibrina en diabetes tipo 2 evaluada mediante tinciones fluorescentes selectivas amiloides. *Cardiovasc. Diabetol.* 16, 141 10.1186/s12933-017-0624-5 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

39. Baskurt, O.K., Hardeman, M.R., Rampling, M.W. y Meiselman, H.J. (2007) *Handbook of Hemorheology and Hemodynamics*, IOS Press, Amsterdam [[Google Scholar](#)]

40. Cilia La Corte, A.L., Philippou, H. y y Ariëns, R.A.S. (2011) Role of fibrin structure in thrombosis and vascular disease. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 83, 75–127 10.1016/B978-0-12-381262-9.00003-3 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

41. Litvinov, R.I., Pieters, M., de Lange-Loots, Z. y Weisel, J.W. (2021) Fibrinógeno y fibrina. *Subcélula. Bioquímica.* 96, 471–501 10.1007/978-3-030-58971-4_15 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

42. Weisel, J.W. y Litvinov, R.I. (2017) Formación de fibrina, estructura y propiedades. *Subcélula. Bioquímica*. 82, 405–456 10.1007/978-3-319-49674-0_13 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
43. Undas, A. (2016) ¿Cómo evaluar los niveles de fibrinógeno y las propiedades de los coágulos de fibrina en la práctica clínica? *Semin. Trombón. Más*. 42, 381–388 10.1055/s-0036-1579636 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Pretorius, E., Briedenhann, S., Marx, J. y Franz, R.C. (2006) Structural changes in the fibrin network of a Pretoria family with dysfibrinogenemia: a scanning electron microscopical study. *Ultrastruct. Pathol.* 30, 167–176 10.1080/01913120600689772 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
45. Pretorius, E. y Lipinski, B. (2013) Diferencias en la morfología de los coágulos de fibrina inducidos con trombina e iones férricos y sus consecuencias fisiopatológicas. *Circ. Corazón Pulmón Circ.* 22, 447–449 10.1016/j.hlc.2012.10.010 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Swanepoel, A.C., Visagie, A., de Lange, Z., Emmerson, O., Nielsen, V.G. y Pretorius, E. (2016) The clinical relevance of altered fibrinogen packaging in the presence of 17beta-estradiol and progesterone. *Trombo*. 146, 23–34 10.1016/j.thromres.2016.08.022 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Pretorius, E., Mbotwe, S., Bester, J., Robinson, C.J. y Kell, D.B. (2016) Inducción aguda de coagulación sanguínea anómala y amiloidogénica mediante amplificación molecular de niveles altamente subestequiométricos de lipopolisacárido bacteriano. *J. R. Soc. Interfaz*. 123, 20160539 10.1098/rsif.2016.0539 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Pretorius, E., Page, M.J., Mbotwe, S. y Kell, D.B. (2018) La proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP) puede revertir el estado amiloide de la fibrina visto o inducido en la enfermedad de Parkinson. *PLoS ONE* 13, e0192121 10.1371/journal.pone.0192121 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Pretorius, E., Page, M.J., Hendricks, L., Nkosi, N.B., Benson, S.R. y Kell, D.B. (2018) Tanto el lipopolisacárido como el ácido lipoteicoico inducen potentemente la formación anómala de amiloide de fibrina: evaluación con nuevas tinciones de amytracker™. *J. R. Soc. Interface* 15, 20170941 10.1098/rsif.2017.0941 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Pretorius, E., Bester, J., Page, M.J. y Kell, D.B. (2018) El potencial de la proteína de unión a LPS para revertir la formación de amiloide en la fibrina plasmática de individuos con demencia tipo Alzheimer. *Frente. Envejecimiento Neurosci.* 10, 257 10.3389/fnagi.2018.00257 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

51. Jankun, J., Landeta, P., Pretorius, E., Skrzypczak-Jankun, E. y Lipinski, B. (2014) Unusual cturnting dynamics of plasma supplemented with iron(III). *Int. J. Mol. Med.* 33, 367–372 10.3892/ijmm.2013.1585 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Kell, D.B. y Pretorius, E. (2015) La ocurrencia simultánea de hipercoagulabilidad e hipofibrinólisis en sangre y suero durante la inflamación sistémica, y los roles del hierro y la fibrina (ogen). *Integrar. Biol.* 7, 24–52 10.1039/c4ib00173g [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
53. Lipinski, B., Pretorius, E., Oberholzer, H.M. y Van Der Spuy, W.J. (2012) Iron enhance generation of fibrin fibers in human blood: implications for pathogenesis of stroke. *Microsc. Res. Tech.* 75, 1185–1190 10.1002/jemt.22047 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Pretorius, E., Vermeulen, N., Bester, J. y Lipinski, B. (2013) Novel use of scanning electron microscopy for detection of iron-induced morphological changes in human blood. *Microsc. Res. Tech.* 76, 268–271 10.1002/jemt.22163 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Pretorius, E., Bester, J., Vermeulen, N., Lipinski, B., Gericke, G.S. y Kell, D.B. (2014) Cambios morfológicos profundos en las redes de eritrocitos y fibrina de pacientes con hemocromatosis o con hiperferritinemia, y su normalización por quelantes de hierro y otros agentes. *PLoS ONE* 9, e85271 10.1371/journal.pone.0085271 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Pretorius, E. y Kell, D.B. (2014) Morfología diagnóstica: indicadores biofísicos para enfermedades inflamatorias impulsadas por hierro. *Integrar. Biol.* 6, 486–510 10.1039/C4IB00025K [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
57. Swanepoel, A.C., Lindeque, B.G., Swart, P.J., Abdool, Z. y Pretorius, E. (2014) El estrógeno causa cambios ultraestructurales de las redes de fibrina durante el ciclo menstrual: una investigación cualitativa. *Microsc. Res. Tech.* 77, 594–601 10.1002/jemt.22378 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Page, M.J., Thomson, G.J.A., Nunes, J.M., Engelbrecht, A.M., Nell, T.A., de Villiers, W.J.S. et al. (2019) Serum amyloid A binds to fibrin (ogen), promoviendo la formación de fibrina amiloide. *Rep.* 9, 3102 10.1038/s41598-019-39056-x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Bester, J., Soma, P., Kell, D.B. y Pretorius, E. (2015) Características viscoelásticas y ultraestructurales de sangre total y plasma en la demencia tipo Alzheimer, y el posible papel de los lipopolisacáridos bacterianos (LPS). *Oncotarget Gerontol.* 6, 35284–35303 10.18632/oncotarget.6074 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

60. Lipinski, B. y Pretorius, E. (2013) El papel de la fibrina inducida por hierro en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer y el papel protector del magnesio. *Frente. Zumbido. Neurosci.* 7, 735 10.3389/fnhum.2013.00735 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Lipinski, B. y Pretorius, W. (2014) La formación de fibrina inducida por hierro puede explicar la patología vascular en la enfermedad de Alzheimer. *Folia Neuropathol.* 52, 205 10.5114/fn.2014.43792 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
62. Pretorius, E., Oberholzer, H.M., van der Spuy, W.J., Swanepoel, A.C. y Soma, P. (2011) Análisis cualitativo de microscopía electrónica de barrido de redes de fibrina y anomalías plaquetarias en la diabetes. *coagulación sanguínea. Fibrinol.* 22, 463–467 10.1097/MBC.0b013e3283468a0d [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Pretorius, E., Bester, J., Vermeulen, N., Alummoottil, S., Soma, P., Buys, A.V. et al. (2015) La diabetes tipo 2 mal controlada se acompaña de cambios morfológicos y ultraestructurales significativos tanto en los eritrocitos como en la fibrina generada por trombina: implicaciones para el diagnóstico. *Cardiovasc. Diabetol.* 13, 30 10.1186/s12933-015-0192-5 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Soma, P. y Pretorius, E. (2015) Interacción entre los hallazgos ultraestructurales y las complicaciones aterotrombóticas en la diabetes mellitus tipo 2. *Cardiovasc. Diabetol.* 14, 96 10.1186/s12933-015-0261-9 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Bezuidenhout, J., Venter, C., Roberts, T., Tarr, G., Kell, D. y Pretorius, E. (2020) The atypical fibrin fibre network in rheumatoid arthritis and its relation to autoimmunity, inflammation and thrombosis. *bioRxiv* 2020.05.28.121301v1 10.1101 /2020.05.28.121301 [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
66. Bezuidenhout, J., Venter, C., Roberts, T., Tarr, G., Kell, D. y Pretorius, E. (2020) Detección de fibrina citrulinada en coágulos plasmáticos de pacientes con AR y su relación con las propiedades alteradas de los coágulos estructurales, la inflamación relacionada con la enfermedad y la tendencia protrombótica. *Frente. Immunol.* 11, 577523 10.3389/fimmu.2020.577523 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Pretorius, E., Oberholzer, H.M., van der Spuy, W.J., Swanepoel, A.C. y Soma, P. (2012) Microscopía electrónica de barrido de redes de fibrina en artritis reumatoide: un análisis cualitativo. *Reumatol. Int.* 32, 1611 –1615 10.1007/s00296-011-1805-2 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Pretorius, E., Akeredolu, O.-O., Soma, P. y Kell, D.B. (2017) Major involvement of bacterial components in rheumatoid arthritis and its accompanying oxidative stress, systemic inflammation and

- hypercoagulability. *Exp. Biol. Med.* 242, 355–373
10.1177/1535370216681549 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
[[Google Académico](#)]
69. Buhimschi, I.A., Nayeri, U.A., Zhao, G., Shook, L.L., Pensalfini, A., Funai, E.F. et al. (2014) Protein misfolding, congophilia, oligomerization, and defective amyloid processing in preeclampsia. *Sci. Transl. Med.* 6, 245ra292
10.1126/scitranslmed.3008808 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Kell, D.B. y Kenny, L.C. (2016) Un componente microbiano latente en el desarrollo de la preeclampsia. *Frente. Med. Obs. Gynecol.* 3, 60
10.3389/fmed.2016.00060 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
71. Kenny, L.C. y Kell, D.B. (2018) Tolerancia inmunológica, embarazo y preeclampsia: los roles de los microbios del semen y el padre. *Frente. Med. Obs. Gynecol.* 4, 239 10.3389/fmed.2017.00239 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
[[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Litvinov, R.I., Faizullin, D.A., Zuev, Y.F. y Weisel, J.W. (2012) The alpha-helix to beta-sheet transition in stretched and compressed hydrated fibrin clots. *Biophys. J.* 103, 1020–1027 10.1016/j.bpj.2012.07.046 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
73. Benson, M.D., Liepnieks, J., Uemichi, T., Wheeler, G. y Correa, R. (1993) Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain. *Nat. Genet.* 3, 252 –255 10.1038/ng0393-252 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
[[Google Scholar](#)]
74. Haidinger, M., Werzowa, J., Kain, R., Antlanger, M., Hecking, M., Pfaffenberger, S. et al. (2013) Amiloidosis hereditaria causada por la mutación de la cadena alfa del fibrinógeno R554L en una familia española y revisión de la literatura. *Amiloide* 20 , 72–79
10.3109/13506129.2013.781998 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Lendrum, A.C., Slidders, W. y Fraser, D.S. (1972) Renal hyalin. Estudio de amiloidosis y vasculosis fibrinosa diabética con nuevos métodos de tinción. *J. Clin. Pathol.* 25, 373–396 10.1136/jcp.25.5.373 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Kranenburg, O., Bouma, B., Kroon-Batenburg, L.M.J., Reijerkerk, A., Wu, Y.P., Voest, E.E. et al. (2002) El activador del plasminógeno de tipo tisular es un receptor de estructura beta cruzada multiligando. *Curr. Biol.* 12, 1833–1839 10.1016/S0960-9822(02)01224-1 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
77. Aguzzi, A. y Calella, A.M. (2009) Priones: agregación de proteínas y enfermedades infecciosas. *Physiol. Rev.* 89, 1105–1152
10.1152/physrev.00006.2009 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

78. Silva, C.J., Vazquez-Fernández, E., Onisko, B. y Requena, J.R. (2015) Proteinase K and the structure of PrP^{Sc}: the good, the bad and the fely. *Virus Res.* 207, 120–126 10.1016/j.virusres.2015.03.008 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
79. Wang, F., Wang, X., Abskharon, R. y Ma, J. (2018) La infectividad priónica se codifica exclusivamente dentro de la estructura de fragmentos resistentes a la proteinasa K de PrP(Sc) recombinante generada sintéticamente. *Acta Neuropathol. Comunitario.* 6, 30 10.1186/s40478-018-0534-0 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
80. Fitzpatrick, A.W.P., Falcon, B., He, S., Murzin, A.G., Murshudov, G., Garringer, H.J. et al. (2017) Cryo-EM structures of tau filaments from Alzheimer's disease. *Nature* 547, 185–190 10.1038/nature23002 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Li, D. y Liu, C. (2020) Diversidad estructural de fibrillas amiloides y avances en su determinación de estructura. *Biochemistry* 59, 639–646 10.1021/acs.biochem.9b01069 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Lavatelli, F., di Fonzo, A., Palladini, G. y Merlini, G. (2016) Systemic amyloidoses and proteomics: the state of the art. *EuPA Open Proteom.* 11, 4–10 10.1016/j.euprot.2016.02.003 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Linke, R.P. (2012) On typing amyloidosis using immunohistochemistry. Ilustraciones detalladas, revisión y una nota sobre espectrometría de masas. *Prog. Histoquímica. Citoquímica.* 47, 61–132 10.1016/j.proghi.2012.03.001 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Altschul, D.J., Unda, S.R., de La Garza Ramos, R., Zampolin, R., Benton, J., Holland, R. et al. (2020) Hemorrhagic presentations of COVID-19: risk factors for mortality. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 198, 106112 10.1016/j.clineuro.2020.106112 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
85. Grobler, C., Maphumulo, S.C., Grobbelaar, L.M., Bredenkamp, J., Laubscher, J., Lourens, P.J. et al. (2020) COVID-19: the rollercoaster of fibrin(ogen), D-dimer, von willebrand factor, P-selectin and their interactions with endothelial cells, plaquetas and erythrocytes. *Int. J. Mol.* 21, 5168 10.3390/ijms21145168 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Iba, T., Levy, J.H., Levi, M. y Thachil, J. (2020) Coagulopatía en COVID-19. *J. Trombón. Más haemost.* 18, 2103–2109 10.1111/jth.14975 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Klok, F.A., Kruip, M., van der Meer, N.J.M., Arbous, M.S., Gommers, D., Kant, K.M. et al. (2020) Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critical ill ICU patients with COVID-19: an

updated analysis. *Trombo.* 191, 148–150 10.1016/j.thromres.2020.04.041
[[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

88. Malas, M.B., Naazie, I.N., Elsayed, N., Mathlouthi, A., Marmor, R. y Clary, B. (2020) El riesgo de tromboembolismo de COVID-19 es alto y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad: una revisión sistemática y metanálisis. *EClinicalMedicine* 29, 100639 10.1016 /j.eclinm.2020.100639
[[Artículo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

89. Thachil, J., Tang, N., Gando, S., Falanga, A., Cattaneo, M., Levi, M. et al. (2020) ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J. Trombón. Más haemost.* 18, 1023–1026 10.1111/jth.14810 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

90. Gómez-Mesa, J.E., Galindo-Coral, S., Montes, M.C. y Muñoz Martín, A.J. (2021) Trombosis y coagulopatía en COVID-19. *Curr. Probl. Cardiol.* 46, 100742 10.1016/j.cpcardiol.2020.100742 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

91. Leentjens, J., van Haaps, T.F., Wessels, P.F., Schutgens, R.E.G. y Middeldorp, S. (2021) COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents-lessons after 1 year. *Lancet Haematol.* 8, e524–e533 10.1016/S2352-3026(21)00105-8 [[Artículo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

92. Lorini, F.L., Di Matteo, M., Gritti, P., Grazioli, L., Benigni, A., Zacchetti, L. et al. (2021) Coagulopatía y COVID-19. *Euro. Corazón J. Suppl.* 23, E95–E98 10.1093/eurheartj/suab100 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

93. Polimeni, A., Leo, I., Spaccarotella, C., Mongiardo, A., Sorrentino, S., Sabatino, J. et al. (2021) Diferencias en los índices de coagulopatía en pacientes con COVID-19 grave versus no grave: un metanálisis de 35 estudios y 6427 pacientes. *Rep.* 11, 10464 10.1038/s41598-021-89967-x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

94. Sarkar, M., Madabhavi, I.V., Quy, P.N. y Govindagoudar, M.B. (2021) COVID-19 and coagulopathy. *Clin. Respirar. J.* 15, 1259–1274 10.1111/crj.13438 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

95. Vincent, J.L., Levi, M. y Hunt, B.J. (2021) Prevención y tratamiento de la trombosis en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19. *Lancet Respir.* 10, 214–220 10.1016/S2213-2600(21)00455-0 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

96. Ortega-Paz, L., Capodanno, D., Montalescot, G. y Angiolillo, D.J. (2021) Coronavirus disease 2019-associated thrombosis and coagulopathy: review of the pathophysiological characteristics and implications for antithrombotic

- management. *J. Am Heart Assoc.* 10, e019650. 10.1161 /JAHA.120.019650
[[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
97. Wang, Z., Gao, X., Miao, H., Ma, X. y Ding, R. (2021) Understanding COVID-19-associated coagulopathy: from PIC to SIC or DIC. *J Intens. Med.* 1, 35–41
10.1016/j.jointm.2021.03.002 [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
98. Douillet, D., Riou, J., Penalzoza, A., Moumneh, T., Soulie, C., Savary, D. et al. (2021) Risk of symptomatic venous thromboembolism in mild and moderate COVID-19: a comparison of two prospective European cohorts. *Trombo.* 208, 4–10 10.1016/j.thromres.2021.10.001 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Levi, M. y Thachil, J. (2020) Enfermedad por coronavirus 2019 coagulopatía: coagulación intravascular diseminada y microangiopatía trombótica: ya sea, ninguno o ambos. *Semin. Trombón. Más.* 46, 781–784
10.1055/s-0040-1712156 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
100. Thachil, J. (2021) Lecciones aprendidas de la coagulopatía por COVID-19. *EJHaem* 2, 577–584 10.1002/jha2.228 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Venter, C., Bezuidenhout, J.A., Laubscher, G.J., Lourens, P.J., Steenkamp, J., Kell, D.B. et al. (2020) Erythrocyte, platelet, serum ferritin and P-selectin pathophysiology implicated in severe hypercoagulation and vascular complications in COVID-19. *Int. J. Mol.* 21, 8234 10.3390/ijms21218234 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Fogarty, H., Townsend, L., Ni Cheallaigh, C., Bergin, C., Martin-Loeches, I., Browne, P. et al. (2020) COVID19 coagulopathy in Caucasian patients. *Fr. J. Haematol.* 189, 1044–1049 10.1111/bjh.16749 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Bray, M.A., Sartain, S.E., Gollamudi, J. y Rumbaut, R.E. (2020) Microvascular thrombosis: experimental and clinical implications. *Transl.* 225, 105–130 10.1016/j.trsl.2020.05.006 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
104. Levi, M., Thachil, J., Iba, T. y Levy, J.H. (2020) Anomalías de la coagulación y trombosis en pacientes con COVID-19. *Lancet Haematol.* 7, e438–e440 10.1016/S2352-3026(20)30145-9 [[Artículo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
105. Willyard, C. (2020) El misterio del coágulo de sangre del coronavirus se intensifica. *Nature* 581, 250 10.1038/d41586-020-01403-8 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
106. Pretorius, E., Venter, C., Laubscher, G.J., Lourens, P.J., Steenkamp, J. y Kell, D.B. (2020) Prevalencia de coágulos sanguíneos amiloides en plasma

- COVID-19. *medRxiv* 10.1101/2020.07.28.20163543 [[PMC artículo libre](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
107. Asakura, H. y Ogawa, H. (2021) COVID-19-associated coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Int. J. Hematol.* 113, 45–57
10.1007/s12185-020-03029-y [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
108. Grobbelaar, L.M., Venter, C., Vlok, M., Ngoepe, M., Laubscher, G.J., Lourens, P.J. et al. (2021) SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin (ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Biosci. Rep.* 41, BSR20210611 10.1042/BSR20210611 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
109. Laubscher, G.J., Lourens, P.J., Venter, C., Kell, D.B. y Pretorius, E. (2021) TEG,® mapeo de microcoágulos y plaquetas para guiar el manejo temprano de la coagulopatía grave por COVID-19. *J. Clin.* 10, 5381
10.3390/jcm10225381 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
110. Wygrecka, M., Birnhuber, A., Seeliger, B., Michalick, L., Pak, O., Schultz, A.S. et al. (2021) La estructura alterada del coágulo de fibrina y la fibrinólisis desregulada contribuyen al riesgo de trombosis en COVID-19 grave. *Sangre Adv.* 6, 1074–1087 10.1182/bloodadvances.2021004816 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
111. Wool, G.D. y Miller, J.L. (2021) El impacto de la enfermedad COVID-19 en las plaquetas y la coagulación. *Pathobiology* 88, 15–27
10.1159/000512007 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
112. Iba, T., Levy, J.H., Connors, J.M., Warkentin, T.E., Thachil, J. y Levi, M. (2020) Las características únicas de la coagulopatía por COVID-19. *Crit. Care* 24, 360 10.1186/s13054-020-03077-0 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
113. Loo, J., Spittle, D.A. y Newnham, M. (2021) COVID-19, inmunotrombosis y tromboembolismo venoso: mecanismos biológicos. *Thorax* 76, 412–420
10.1136/thoraxjnl-2020-216243 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
114. Manolis, A.S., Manolis, T.A., Manolis, A.A., Papatheou, D. y Melita, H. (2021) COVID-19 Infection: viral macro- and micro-vascular coagulopathy and thromboembolism/Prophylactic and therapeutic management. *J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther.* 26, 12–24 10.1177/1074248420958973 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
115. Poor, H.D. (2021) Trombosis pulmonar y tromboembolismo en COVID-19. *Cofre* 160, 1471–1480 10.1016/j.chest.2021.06.016 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

116. Pretorius, E., Vlok, M., Venter, C., Bezuidenhout, J.A., Laubscher, G.J., Steenkamp, J. et al. (2021) La patología persistente de la proteína de coagulación en secuelas largas de COVID / postagudas de COVID-19 (PASC) se acompaña de un aumento de los niveles de antiplasmina. *Cardiovasc. Diabetol.* 20, 172 10.1186/s12933-021-01359-7 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
117. Zuin, M., Engelen, M.M., Barco, S., Spyropoulos, A.C., Vanassche, T., Hunt, B.J. et al. (2021) Incidence of venous thromboembolic events in COVID-19 patients after hospital high: a systematic review and meta-analysis. *Trombo.* 209, 94–98 10.1016/j.thromres.2021.11.029 [[Artículo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
118. Ryu, J.K., Sozmen, E.G., Dixit, K., Montano, M., Matsui, Y., Liu, Y. et al. (2021) La proteína de pico del SARS-CoV-2 induce coágulos sanguíneos inflamatorios anormales neutralizados por la inmunoterapia con fibrina. *bioRxiv* 2021.10.12.464152 10.1101 /2021.10.12.464152 [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
119. Marfella, R., Paolisso, P., Sardu, C., Palomba, L., D'Onofrio, N., Cesaro, A. et al. (2021) SARS-COV-2 coloniza el trombo coronario y deteriora el lecho de microcirculación cardíaca en sujetos asintomáticos positivos para SARS-CoV-2 con infarto agudo de miocardio. *Crit. Care* 25, 217 10.1186/s13054-021-03643-0 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
120. Jana, A.K., Greenwood, A.B. y Hansmann, U.H.E. (2021) La presencia de una proteína SARS-CoV-2 mejora la formación amiloide del amiloide sérico A. *J. Phys. Chem. B* 125 , 9155–9167 10.1021/acs.jpcc.1c04871 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
121. Itzhaki, R.F., Lathe, R., Balin, B.J., Ball, M.J., Braak, H., Bearer, E.L. et al. (2016) Microbes and Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 51, 979–984 10.3233/JAD-160152 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
122. Brothers, H.M., Gosztyla, M.L. y Robinson, S.R. (2018) The physiological roles of amyloid-beta peptide hint at New ways to treat Alzheimer's disease. *Frente. Envejecimiento Neurosci.* 10, 118 10.3389/fnagi.2018.00118 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
123. Eimer, W.A., Vijaya Kumar, D.K., Navalpur Shanmugam, N.K., Rodriguez, A.S., Mitchell, T., Washicosky, K.J. et al. (2018) Alzheimer's Disease-Associated beta-Amyloid Is quickly seeded by herpesviridae to protect against brain infection. *Neurona* 99, 56–63.e53 10.1016/j.neuron.2018.06.030 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
124. Bortolotti, D., Gentili, V., Rotola, A., Caselli, E. y Rizzo, R. (2019) La infección por HHV-6A induce la expresión de beta amiloide y la activación de

células microgliales. *Alzheimers Res.* 11, 104 10.1186/s13195-019-0552-6
[[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

125. Sait, A., Angeli, C., Doig, A.J. y Day, P.J.R. (2021) Viral involvement in Alzheimer's disease. *ACS Chem.* 12, 1049–1060
10.1021/acscchemneuro.0c00719 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
[[Google Scholar](#)]

126. Hansell, D.M., Goldin, J.G., King, Jr, T.E., Lynch, D.A., Richeldi, L. y Wells, A.U. (2015) CT staging and monitoring of fibrótica interstitial lung diseases in clinical practice and treatment trials: a position paper from the fleischner society. *Lancet Respir.* 3, 483–496 10.1016/S2213-2600(15)00096-X
[[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

127. Parekh, M., Donuru, A., Balasubramanya, R. y Kapur, S. (2020) Review of the chest CT differential diagnosis of ground-Glass opacities in the COVID Era. *Radiología* 297, E289–E302 10.1148/radiol.2020202504 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

128. Warman, A., Warman, P., Sharma, A., Parikh, P., Warman, R., Viswanadhan, N. et al. (2020) La inteligencia artificial interpretable para el diagnóstico de COVID-19 a partir de la TC de tórax revela la especificidad de las opacidades en vidrio esmerilado. *medRxiv* 10.1101/2020.05.16.20103408 [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

129. Zhao, W., Zhong, Z., Xie, X., Yu, Q. y Liu, J. (2020) Relación entre los hallazgos de TC de tórax y las condiciones clínicas de la neumonía por enfermedad por coronavirus (COVID-19): un estudio multicéntrico. *AJR Am. J. Roentgenol.* 214, 1072–1077 10.2214/AJR.20.22976 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

130. Cozzi, D., Cavigli, E., Moroni, C., Smorchkova, O., Zantonelli, G., Pradella S. et al. (2021) Opacidad en vidrio esmerilado (GGO): una revisión del diagnóstico diferencial en la era de COVID-19. *Jpn J. Radiol.* 39, 721–732 10.1007/s11604-021-01120-w [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

131. Roig-Marín, N. y Roig-Rico, P. (2021) Opacidad en vidrio esmerilado en la radiografía de tórax del departamento de emergencias: un factor de riesgo para la mortalidad hospitalaria y la insuficiencia orgánica en ancianos ingresados por COVID-19. *Postgrado.* 10.1080/00325481.2021.2021741 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

132. Wang, D., Shang, Y., Chen, Y., Xia, J., Tian, W., Zhang, T. et al. (2021) Valor clínico de la radiografía de tórax COVID-19 y el examen de TC de alta resolución. *Curr. Med. Imaging* 10.2174/1573405618666211229143121 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

133. Pickford, H.A., Swensen, S.J. y Utz, J.P. (1997) Thoracic cross-sectional imaging of amyloidosis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 168, 351–355
10.2214/ajr.168.2.9016204 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
134. Milani, P., Basset, M., Russo, F., Foli, A., Palladini, G. y Merlini, G. (2017) The lung in amyloidosis. *Euro. Respirar. Rev.* 26, 170046
10.1183/16000617.0046-2017 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Liu, Y., Jin, Z., Zhang, H., Zhang, Y., Shi, M., Meng, F. et al. (2018) Amiloidosis pulmonar parenquimatosa difusa asociada con mieloma múltiple: informe de caso y revisión sistemática de la literatura. *BMC Cancer* 18 , 802 10.1186/s12885-018-4565-5 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Baumgart, J.V., Stuhlmann-Laeisz, C., Hegenbart, U., Nattenmüller, J., Schönland, S., Krüger, S. et al. (2018) Local vs. systemic pulmonary amyloidosis-impact on diagnostics and clinical management. *Virchows. Arq.* 473, 627–637 10.1007/s00428-018-2442-x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
137. Frija-Masson, J., Debray, M.P., Boussouar, S., Khalil, A., Bancal, C., Motiejunaite, J. et al. (2021) Las opacidades residuales del vidrio esmerilado tres meses después de la neumonía por COVID-19 se correlacionan con la alteración de la función respiratoria: el estudio post COVID M3. *Respir.* 184, 106435 10.1016/j.rmed.2021.106435 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
138. Zheng, X.L. y Sadler, J.E. (2008) Patogénesis de las microangiopatías trombóticas. *Pathol.* 3, 249–277
10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154311 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
139. Lopes da Silva, R. (2011) Microangiopatías trombóticas asociadas a virus. *Hematol. Oncol. Células madre ther.* 4, 51–59 10.5144/1658-3876.2011.51 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
140. Bommer, M., Wolfle-Guter, M., Bohl, S. y Kuchenbauer, F. (2018) El diagnóstico diferencial y el tratamiento de las microangiopatías trombóticas. *Dtsch. Arztebl. Int.* 115, 327–334 10.3238/arztebl.2018.0327 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
141. Fakhouri, F. (2016) Microangiopatías trombóticas relacionadas con el embarazo: pistas de la biología del complemento. *Transfusivo. Apher. Sci.* 54, 199–202 10.1016/j.transci.2016.04.009 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Rosove, M.H. (2014) Microangiopatías trombóticas. *Semin. Arthritis Reum.* 43, 797–805 10.1016/j.semarthrit.2013.11.004 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

143. Magnusson, K., Simon, R., Sjölander, D., Sigurdson, C.J., Hammarström, P. y Nilsson, K.P.R. (2014) Multimodal fluorescence microscopy of prion strain specific PrP deposits stained by thiophene-based amyloid ligands. *Prion* 8, 319–329 10.4161/pri.29239 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
144. Magnusson, K., Appelqvist, H., Cieslar-Pobuda, A., Back, M., Kågedal, B., Jonasson, J.A. et al. (2015) Un tiofeno pentamérico funcionalizado con imidazol muestra diferentes patrones de tinción en células normales y malignas. *Frente. Química*. 3, 58 10.3389/fchem.2015.00058 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
145. Wegenast-Braun, B.M., Skodras, A., Bayraktar, G., Mahler, J., Fritschi, S.K., Klingstedt, T. et al. (2012) Discriminación espectral de lesiones amiloides cerebrales después de la aplicación periférica de oligotiofines conjugados luminiscentes. *Am. J. Pathol.* 181, 1953–1960 10.1016/j.ajpath.2012.08.031 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
146. Düz, M.E., Balci, A. y Menekşe, E. (2020) D-dimer levels and COVID-19 severity: systematic review and meta-Analysis. *Tubérculo. Toraks*. 68, 353–360 10.5578/tt.70351 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
147. Favalaro, E.J. y Thachil, J. (2020) Reporting of D-dimer data in COVID-19: some confusion and potential for misinformation. *Clin. Chem. Lab. Med.* 58, 1191–1199 10.1515/cclm-2020-0573 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
148. Gerber, G.F. y Chaturvedi, S. (2021) Cómo reconocer y manejar la coagulopatía asociada a COVID-19. *Hematol. AM. Soc. Hematol. Programa de Educación 2021*, 614–620 10.1182/hematology.2021000297 [[Artículo gratuito de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
149. Mehrdad, R., Zahra, K. y Mansouritorghabeh, H. (2021) Sistema hemostático (nivel de fibrinógeno, dímero D y FDP) en pacientes graves y no graves con COVID-19: una revisión sistemática y metanálisis. *Clin. Appl. Trombón. Más*. 27, 10760296211010973 10.1177/10760296211010973 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
150. Paliogiannis, P., Mangoni, A.A., Dettori, P., Nasrallah, G.K., Pintus, G. y Zinellu, A. (2020) D-Dimer concentration and COVID-19 severity: a systematic review and meta-Analysis. *Frente. Salud Pública* 8, 432 10.3389/fpubh.2020.00432 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
151. Poudel, A., Poudel, Y., Adhikari, A., Aryal, B.B., Dangol, D., Bajracharya, T. et al. (2021) D-dimer as a biomarker for assessment of COVID-19 prognosis: D-dimer levels on admission and its role in predicting disease outcome in hospitalized patients with COVID-19. *PLoS ONE* 16, e0256744

- 10.1371/journal.pone.0256744 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Rostami, M. y Mansouritorghabeh, H. (2020) D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Experto Rev. Hematol.* 13, 1265–1275 10.1080/17474086.2020.1831383 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
153. Shah, S., Shah, K., Patel, S.B., Patel, F.S., Osman, M., Velagapudi, P. et al. (2020) Los niveles elevados de dímero D se asocian con un mayor riesgo de mortalidad en COVID-19: una revisión sistemática y metanálisis. *Cardiol. Rev.* 28, 295–302 10.1097/CRD.0000000000000330 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
154. Wang, Q., Cheng, J., Shang, J., Wang, Y., Wan, J., Yan, Y.Q. et al. (2021) Valor clínico de los indicadores de laboratorio para predecir la progresión de la enfermedad y la muerte en pacientes con COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo. *BMJ Open* 11, e043790 10.1136/bmjopen-2020-043790 [[Artículo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Kupferschmidt, K. (2021) La nueva variante sorprendente plantea preguntas urgentes. *Science* 374, 1178–1180 10.1126/science.acx9737 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
156. Currin, A., Swainston, N., Day, P.J. y Kell, D.B. (2015) Biología sintética para la evolución dirigida de biocatalizadores de proteínas: navegando el espacio de secuencia de manera inteligente. *Chem. Soc. Rev.* 44, 1172–1239 10.1039/C4CS00351A [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
157. Townsend, L., Fogarty, H., Dyer, A., Martin-Loeches, I., Bannan, C., Nadarajan, P. et al. (2021) La elevación prolongada de los niveles de dímero D en pacientes convalcientes con COVID-19 es independiente de la respuesta de fase aguda. *J. Trombón. Más haemost.* 19, 1064–1070 10.1111/jth.15267 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Perry, D.J. (2021) Una guía práctica para la hemostasia
159. Weil, I.A., Seicean, S., Neuhauser, D., Schiltz, N.K. y Seicean, A. (2015) Use and utility of hemostatic screening in adults under elective, non-cardiac surgery. *PLoS ONE* 10, e0139139 10.1371/journal.pone.0139139 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
160. Loizou, E., Mayhew, D.J., Martlew, V. y Murthy, B.V.S. (2018) Implications of deranged activated partial thromboplastin time for anaesthesia and surgery. *Anestesia* 73, 1557–1563 10.1111/anae.14344 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
161. Chitlur, M., Sorensen, B., Rivard, G.E., Young, G., Ingerslev, J., Othman, M. et al. (2011) Standardization of thromboelastography: a report from the

- TEG-ROTEM working group. *Hemofilia* 17, 532–537 10.1111 /j.1365-2516.2010.02451.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
162. Nielsen, V.G. y Pretorius, E. (2014) La coagulación mejorada con hierro se atenúa mediante quelación: análisis tromboelastográfico y ultraestructural. *coagulación sanguínea. Fibrinol.* 25, 845–850 10.1097/MBC.000000000000160 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
163. de Villiers, S., Bester, J., Kell, D.B. y Pretorius, E. (2019) Salud de los eritrocitos y el posible papel de la coagulación sanguínea amiloidogénica en la hemodinámica evolutiva de la fisiopatología de la migraña femenina con aura: resultados de un estudio piloto. *Frente. Neurol.* 10, 1262 10.3389/fneur.2019.01262 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
164. Kell, D.B. y Pretorius, E. (2015) Sobre la translocación de bacterias y sus lipopolisacáridos entre la sangre y las ubicaciones periféricas en enfermedades inflamatorias crónicas: las funciones centrales de LPS y muerte celular inducida por LPS. *Integrar. Biol.* 7, 1339 –1377 10.1039/c5ib00158g [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
165. Erdoes, G., Schloer, H., Eberle, B. y Nagler, M. (2018) Next generation viscoelasticity assays in cardiothoracic surgery: feasibility of the TEG6s system. *PLoS ONE* 13, e0209360 10.1371 /journal.pone.0209360 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
166. Da Luz, L.T., Nascimento, B., Shankarakutty, A.K., Rizoli, S. y Adhikari, N.K. (2014) Effect of thromboelastography (TEG(R)) and rotational thromboelastometry (ROTEM(R)) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit. Care* 18 , 518 10.1186/s13054-014-0518-9 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
167. Franz, R.C. (2009) Análisis ROTEM: un avance significativo en el campo de la tromboelastografía rotacional. *S. Afr. J. Surg.* 47, 2–6 [[PubMed](#)] [[Google Académico](#)]
168. Jackson, G.N.B., Ashpole, K.J. y Yentis, S.M. (2009) The TEG((R)) vs the ROTEM((R)) thromboelastography/thromboelastometry systems. *Anestesia* 64, 212–215 10.1111/j.1365-2044.2008.05752.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
169. Lang, T., Bauters, A., Braun, S.L., Potzsch, B., von Pape, K.W., Kolde, H.J. et al. (2005) Multi-centre investigation on reference ranges for ROTEM thromboelastometry. *coagulación sanguínea. Fibrinol.* 16, 301–310 10.1097/01.mbc.0000169225.31173.19 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

170. Nielsen, V.G. (2007) A comparison of the Thrombelastograph and the ROTEM. *coagulación sanguínea. Fibrinol.* 18, 247–252
10.1097/MBC.0b013e328092ee05 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
171. Tanaka, K.A., Bolliger, D., Vadlamudi, R. y Nimmo, A. (2012) Rotational thromboelastometry (ROTEM)-based coagulation management in cardiac surgery and major trauma. *J. Cardiotoraco. Vasc. Anestesia.* 26, 1083–1093
10.1053/j.jvca.2012.06.015 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
172. Theusinger, O.M., Schroder, C.M., Eismon, J., Emmert, M.Y., Seifert, B., Spahn, D.R. et al. (2013) The influence of laboratory coagulation tests and clotting factor levels on Rotation Thromboelastometry (ROTEM(R)) during major surgery with hemorrhage. *Anestesia. Analg.* 117, 314–321
10.1213/ANE.0b013e31829569ac [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
173. Wikkelsø, A., Wetterslev, J., Møller, A.M. y Afshari, A. (2016) Tromboelastografía (TEG) o tromboelastometría (ROTEM) para monitorizar el tratamiento hemostático versus atención habitual en adultos o niños con hemorragia. *Base de Datos Cochrane Syst. Rev.* 2016, CD007871
10.1002/14651858.CD007871.pub3 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
174. Smith, J.F., Knowles, T.P., Dobson, C.M., Macphee, C.E. y Welland, M.E. (2006) Characterization of the nanoscale properties of individual amyloid fibrillls. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 103, 15806–15811
10.1073/pnas.0604035103 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
175. Knowles, T.P., Fitzpatrick, A.W., Meehan, S., Mott, H.R., Vendruscolo, M., Dobson, C.M. et al. (2007) Role of intermolecular forces in defining material properties of protein nanofibrillls. *Science* 318, 1900–1903
10.1126/science.1150057 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
176. Paul, T.J., Hoffmann, Z., Wang, C., Shanmugasundaram, M., DeJoannis, J., Shekhtman, A. et al. (2016) Structural and mechanical properties of amyloid beta fibrillls: a combined experimental and theoretical approach. *J. Phys. Chem. Lett.* 7, 2758–2764 10.1021/acs.jpcllett.6b01066 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
177. Lamour, G., Nassar, R., Chan, P.H.W., Bozkurt, G., Li, J., Bui, J.M. et al. (2017) Mapeo de las amplias propiedades estructurales y mecánicas de las fibrillas amiloides. *Biophys. J.* 112, 584–594 10.1016/j.bpj.2016.12.036 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
178. Yoon, G., Lee, M., Kim, K., Kim, J.I., Chang, H.J., Baek, I. et al. (2015) Morfología y propiedades mecánicas de fibrillas amiloides multicaténarias probadas por simulaciones atomísticas y de grano grueso. *Phys. Biol.* 12, 066021 10.1088/1478-3975/12/6/066021 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

179. Bradford Hill, A. (1965) Environment and disease: association or causation? *Proc. R. Soc. Med.* 58, 295–300 [[Artículo libre de PMC](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
180. Fanaroff, A.C., Garcia, S. y Giri, J. (2021) Infarto de miocardio durante la pandemia de COVID-19. *JAMA* 326, 1916–1918 10.1001/jama.2021.19608 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
181. Katsoularis, I., Fonseca-Rodríguez, O., Farrington, P., Lindmark, K. y Fors Connolly, A.M. (2021) Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matching cohort study. *Lancet* 398, 599–607 10.1016/S0140-6736(21)00896-5 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
182. Ntaios, G., Michel, P., Georgiopoulos, G., Guo, Y., Li, W., Xiong, J. et al. (2020) Características y resultados en pacientes con COVID-19 y accidente cerebrovascular isquémico agudo: el registro mundial de accidentes cerebrovasculares COVID-19. *Stroke* 51, e254–e258 10.1161/STROKEAHA.119.026907 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
183. Perry, R.J., Smith, C.J., Roffe, C., Simister, R., Narayanamoorthi, S., Marigold, R. et al. (2021) Characteristics and outcomes of COVID-19 associated stroke: a UK multicentre case-control study. *J. Neurol. Neurosurg. Psiquiatría* 92, 242–248 10.1136/jnnp-2020-324927 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
184. Bowe, B., Xie, Y., Xu, E. y Al-Aly, Z. (2021) Resultados renales en COVID largo. *J. Am. Soc. Nefrol.* 32, 2851–2862 10.1681/ASN.2021060734 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
185. Yende, S. y Parikh, C.R. (2021) Long COVID and kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* 17, 792–793 10.1038/s41581-021-00487-3 [[Artículo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
186. Raj, S.R., Arnold, A.C., Barboi, A., Claydon, V.E., Limberg, J.K., Lucci, V.M. et al. (2021) Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American autonomic society statement. *Clin. Auton. Res.* 31, 365–368 10.1007/s10286-021-00798-2 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
187. Agergaard, J., Leth, S., Pedersen, T.H., Harbo, T., Blicher, J.U., Karlsson, P. et al. (2021) Cambios miopáticos en pacientes con fatiga a largo plazo después de COVID-19. *Clin. Neurofisiológico.* 132, 1974–1981 10.1016/j.clinph.2021.04.009 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
188. Soares, M.N., Eggelbusch, M., Naddaf, E., Gerrits, K.H.L., van der Schaaf, M., van den Borst, B. et al. (2021) Alteraciones del músculo esquelético en pacientes con COVID-19 aguda y secuelas postagudas de COVID-19. *J.*

- Cachexia Sarcopenia Muscle* 13, 11–22 10.1002/jcsm.12896 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
189. Huang, C., Huang, L., Wang, Y., Li, X., Ren, L., Gu, X. et al. (2021) 6-month consequences of COVID-19 in patients released from hospital: a cohort study. *Lancet* 397, 220–232 10.1016/S0140-6736(20)32656-8 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
190. Vassiliou, A.G., Jahaj, E., Ilias, I., Markaki, V., Malachias, S., Vrettou, C. et al. (2020) La cinética del lactato refleja la disfunción orgánica y se asocia con resultados adversos en pacientes de la unidad de cuidados intensivos con neumonía por COVID-19: resultados preliminares de un estudio de un solo centro griego. *Metabolitos* 10, 386 10.3390/metabo10100386 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
191. Nechipurenko, Y.D., Semyonov, D.A., Lavrinenko, I.A., Lagutkin, D.A., Generalov, E.A., Zaitceva, A.Y. et al. (2021) El papel de la acidosis en la patogénesis de las formas graves de COVID-19. *Biología (Basilea)* 10, 852 10.3390/biology10090852 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
192. Roberts, I., Wright Muelas, M., Taylor, J.M., Davison, A.S., Xu, Y., Grixti, J.M. et al. (2022) La metabolómica no dirigida del suero del paciente con COVID-19 revela posibles marcadores pronósticos tanto de gravedad como de resultado. *Metabolómica* 18, 6 10.1007/s11306-021-01859-3 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
193. Robbins, T., Gonevski, M., Clark, C., Baitule, S., Sharma, K., Magar, A. et al. (2021) Oxigenoterapia hiperbárica para el tratamiento de COVID largo: evaluación temprana de una intervención altamente prometedora. (*Lond*) 21, e629–e632 10.7861/clinmed.2021-0462 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
194. Chen, G.F., Xu, T.H., Yan, Y., Zhou, Y.R., Jiang, Y., Melcher, K. et al. (2017) Amyloid beta: structure, biology and structure-based therapeutic development. *Acta Pharmacol. Pecado.* 38, 1205 –1235 10.1038/aps.2017.28 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
195. Drabik, D., Chodaczek, G. y Kraszewski, S. (2020) Efecto de los monómeros beta amiloides en los parámetros mecánicos de la membrana lipídica: implicaciones potenciales para la neurodegeneración impulsada mecánicamente en la enfermedad de Alzheimer. *Int. J. Mol.* 22, 18 10.3390/ijms22010018 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
196. Milanesi, L., Sheynis, T., Xue, W.F., Orlova, E.V., Hellewell, A.L., Jelinek, R. et al. (2012) Visualización tridimensional directa de la interrupción de la membrana por fibrillas amiloides. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 109, 20455–

20460 10.1073/pnas.1206325109 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

197. Fusco, G., Chen, S.W., Williamson, P.T.F., Cascella, R., Perni, M., Jarvis, J.A. et al. (2017) Structural basis of membrane disruption and cellular toxicity by alpha-synuclein oligomers. *Ciencia*. 358, 1440–1443 10.1126/science.aan6160 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

198. Scheckel, C. y Aguzzi, A. (2018) Priones, prionoides y trastornos de plegamiento incorrecto de proteínas. *Nat. Rev. Genet.* 19, 405–418 10.1038/s41576-018-0011-4 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

199. Kell, D.B. y Knowles, J.D. (2006) The role of modeling in systems biology. En *System Modeling in Cellular Biology: From Concepts to Nuts and Bolts* (Szallasi, Z., Stelling, J. y Periwal, V., eds). pp. 3–18, MIT Press, Cambridge [[Google Scholar](#)]

200. Kell, D.B. y Pretorius, E. (2018) Sin efectos sin causas. La desregulación del hierro y la hipótesis de los microbios latentes para las enfermedades inflamatorias crónicas. *Biol. Rev.* 93, 1518–1557 10.1111/brv.12407 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

201. Stein, S.R., Ramelli, S.C., Grazioli, A., Chung, J.-Y., Singh, M., Yinda, C.K. et al. (2021) SARS-CoV-2 infection and persistence through the human body and brain. *Square* 10.21203/rs.3.rs-1139035/v1 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

202. Patterson, B.K., Francisco, E.B., Yogendra, R., Long, E., Pise, A., Rodrigues, H. et al. (2022) Persistence of SARS CoV-2 S1 protein in CD16+ monocytes in post-Acute sequelae of COVID-19 (PASC) Up to 15 months post-Infection. *Frente. Immunol.* 12, 746021 10.3389/fimmu.2021.746021 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

203. Ebringer, A., Rashid, T. y Wilson, C. (2010) Rheumatoid arthritis, proteus, anti-CCP anticuerpos y karl popper. *Autoimmune. Rev.* 9, 216 –223 10.1016/j.autrev.2009.10.006 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

204. Ebringer, A. (2012) *Rheumatoid Arthritis and Proteus*, Springer, Londres [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

205. Leonardi, A.J. y Proenca, R.B. (2020) Akt-Fas para sofocar la diferenciación aberrante de células T y la apoptosis en COVID-19. *Frente. Immunol.* 11, 600405 10.3389/fimmu.2020.600405 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

206. Woodruff, M.C., Ramonell, R.P., Lee, F.E.-H. y Sanz, I. (2020) La autorreactividad clínicamente identificable es común en la infección grave por SARS-CoV-2. *medRxiv* 10.1101/2020.10.21.20216192 [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

207. Phetsouphanh, C., Darley, D.R., Wilson, D.B., Howe, A., Munier, C.M.L., Patel, S.K. et al. (2022) La disfunción inmunológica persiste durante 8 meses

- después de la infección inicial leve a moderada por SARS-CoV-2. *Nat. Immunol.* 23, 210–216 10.1038/s41590-021-01113-x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
208. Guntas, G., Mansell, T.J., Kim, J.R. y Ostermeier, M. (2005) Directed evolution of protein switches and their application to the creation of ligand-binding proteins. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 102, 11224–11229 10.1073/pnas.0502673102 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
209. Vizcaychipi, M.P., Shovlin, C.L., McCarthy, A., Howard, A., Brown, A., Hayes, M. et al. (2020) Desarrollo e implementación de un sistema de semáforo COVID-19 casi en tiempo real en un entorno hospitalario agudo. *Emerg. Med. J.* 37, 630–636 10.1136/emered-2020-210199 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
210. Stewart, S., Newson, L., Briggs, T.A., Grammatopoulos, D., Young, L. y Gill, P. (2021) Long COVID risk - a signal to address sex hormones and women's health. *Lancet Reg. Salud Eur.* 11, 100242 10.1016/j.lanepe.2021.100242 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
211. Swanepoel, A.C., Lindeque, B.G., Swart, P.J., Abdool, Z. y Pretorius, E. (2014) Ultrastructural changes of fibrin networks during three phases of pregnancy: a qualitative investigation. *Microsc. Res. Tech.* 77, 602–608 10.1002/jemt.22385 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
212. Pipe, S.W., Kaczmarek, R., Srivastava, A., Pierce, G.F., Makris, M. y Hermans, C. y Interim Guidance Coagulation Products Safety Supply Access Committee of the World Federation of H. (2021) Management of COVID-19-associated coagulopathy in persons with haemophilia. *Haemophilia* 27, 41–48 10.1111/hae.14191 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
213. Pretorius, E., Lipinski, B., Bester, J., Vermeulen, N. y Soma, P. (2013) La albúmina estabiliza la ultraestructura de la fibra de fibrina en la diabetes tipo 2 de albúmina sérica baja. *Ultrastruct. Pathol.* 37, 254–257 10.3109/01913123.2013.778929 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
214. Pretorius, E., Mbotwe, S. y Kell, D.B. (2017) La proteína de unión a lipopolisacáridos (LBP) revierte el estado amiloide de la fibrina observado en el plasma de diabéticos tipo 2 con comorbilidades cardiovasculares. *Rep.* 7, 9680 10.1038/s41598-017-09860-4 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
215. Cooper, G.J.S., Leighton, B., Dimitriadis, G.D., Parrybillings, M., Kowalchuk, J.M., Howland, K. et al. (1988) Amylin found in amyloid deposits in human type-2 diabetes-Mellitus May Be a hormone that regulated glycogen-Metabolism in skeletal-Muscle. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 85, 7763 –

7766 10.1073/pnas.85.20.7763 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)]
[[Google Académico](#)]

216. Roberts, A.N., Leighton, B., Todd, J.A., Cockburn, D., Schofield, P.N., Sutton, R. et al. (1989) Molecular and functional characterization of amylin, a peptide associated with type 2 diabetes mellitus. *Proc. Natl Acad. Sci. U.S.A.* 86, 9662–9666 10.1073/pnas.86.24.9662 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

217. Konarkowska, B., Aitken, J.F., Kistler, J., Zhang, S. y Cooper, G.J.S. (2006) The aggregation potential of human amylin determine its cytotoxicity towards islet beta-cells. *FEBS J.* 273, 3614–3624 10.1111/j.1742-4658.2006.05367.x [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

218. Seet, R.C.S., Quek, A.M.L. y Lim, E.C.H. (2007) Post-infectious fatigue syndrome in dengue infection. *J. Clin. Virol.* 38, 1–6 10.1016/j.jcv.2006.10.011 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

219. Hung, T.M., Wills, B., Clapham, H.E., Yacoub, S. y Turner, H.C. (2019) La incertidumbre que rodea la carga de las consecuencias postagudas de la infección por dengue. *Tendencias Parasitol.* 35, 673–676 10.1016/j.pt.2019.06.004 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

220. Umakanth, M. (2018) Post dengue fatigue syndrome (PDFS) among dengue IgM-Antibody positive patients at batticaloa teaching hospital, Sri Lanka. *Abrir Acc. Lib. J.* 5, e4798 10.4236/oalib.1104798 [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

221. Bond, N.G., Grant, D.S., Himmelfarb, S.T., Engel, E.J., Al-Hasan, F., Gbakie, M. et al. (2021) Post-Ebola syndrome presents With multiple overlapping symptom clusters: evidence from an ongoing cohort study in eastern Sierra Leone. *Clin. Infecta. Dis.* 73, 1046–1054 10.1093/cid/ciab267 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

222. Burki, T.K. (2016) Post-Ebola syndrome. *Lancet Infect. Dis.* 16, 780–781 10.1016/S1473-3099(15)00259-5 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

223. Scott, J.T., Sesay, F.R., Massaquoi, T.A., Idriss, B.R., Sahr, F. y Semple, M.G. (2016) Post-Ebola syndrome, Sierra Leona. *Emerg. Infecta. Dis.* 22, 641–646 10.3201/eid2204.151302 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

224. Rebman, A.W. y Aucott, J.N. (2020) Post-treatment lyme disease as a model for persistent symptoms in lyme disease. (*Lausana*) 7, 57 10.3389/fmed.2020.00057 [[Artículo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

225. Potgieter, M., Bester, J., Kell, D.B. y Pretorius, E. (2015) El microbioma sanguíneo latente en enfermedades crónicas e inflamatorias. *FEMS*

Microbiol. Rev. 39, 567–591 10.1093/femsre/fuv013 [[artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

226. Bots, M.L., Breteler, M.M., van Kooten, F., Haverkate, F., Meijer, P., Koudstaal, P.J. et al. (1998) Coagulation and fibrinolysis markers and risk of dementia. Los factores vasculares holandeses en el estudio de la demencia. *Hemostasia* 28, 216–222 [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

227. Cortes-Canteli, M., Paul, J., Norris, E.H., Bronstein, R., Ahn, H.J., Zamolodchikov, D. et al. (2010) Fibrinógeno y la asociación beta-amiloide alteran la trombosis y la fibrinólisis: un posible factor que contribuye a la enfermedad de Alzheimer. *Neurona* 66 , 695–709 10.1016/j.neuron.2010.05.014 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

228. Wong, T.L. y Weitzer, D.J. (2021) Long COVID and myalgic encephalomyelitis / Chronic fatigue syndrome (ME / CFS)-A systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina (Kaunas)* 57, 418 10.3390/medicina57050418 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

229. Berg, D., Berg, L.H., Couvaras, J. y Harrison, H. (1999) Chronic fatigue syndrome and/or fibromyalgia as a variation of antiphospholipid antibody syndrome: an explanatory model and approach to laboratory diagnosis. *coagulación sanguínea. Fibrinol.* 10, 435–438 10.1097/00001721-199910000-00006 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

230. Hannan, K.L., Berg, D.E., Baumzweiger, W., Harrison, H.H., Berg, L.H., Ramirez, R. et al. (2000) Activation of the coagulation system in gulf War disease: a potential pathophysiologic link with chronic fatigue syndrome. Un enfoque de laboratorio para el diagnóstico. *coagulación sanguínea. Fibrinol.* 11, 673–678 10.1097/00001721-200010000-00013 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

231. Pretorius, E., Venter, C., Laubsher, G.J., Kotze, M.J., Moremi, K., Oladejo, S. et al. (2021) El tratamiento triple combinado de los microcoágulos amiloides de fibrina y la patología plaquetaria en individuos con secuelas largas de COVID / Post-Acute de COVID-19 (PASC) puede resolver sus síntomas persistentes. *Square* 10.21203/rs.3.rs-1205453/v1 [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

232. Barrett, T.J., Cornwell, M., Myndzar, K., Rolling, C.C., Xia, Y., Drenkova, K. et al. (2021) Las plaquetas amplifican la endotelopatía en COVID-19. *Sci. Adv.* 7, eabh2434 10.1126/sciadv.abh2434 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

233. Barrett, T.J., Bilaloglu, S., Cornwell, M., Burgess, H.M., Virginio, V.W., Drenkova, K. et al. (2021) Las plaquetas contribuyen a la gravedad de la

- enfermedad en COVID-19. *J. Trombón. Más haemost.* 19, 3139–3153
10.1111/jth.15534 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
234. Nishikawa, M., Kanno, H., Zhou, Y., Xiao, T.H., Suzuki, T., Ibayashi, Y. et al. (2021) El perfil masivo de células individuales basado en imágenes revela altos niveles de agregados plaquetarios circulantes en pacientes con COVID-19. *Nat. Commun.* 12, 7135 10.1038/s41467-021-27378-2 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
235. Zhang, S., Liu, Y., Wang, X., Yang, L., Li, H., Wang, Y. et al. (2020) SARS-CoV-2 se une a la ECA plaquetaria para mejorar la trombosis en COVID-19. *J. Hematol. Oncol.* 13, 120 10.1186/s13045-020-00954-7 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
236. Chang, J.C. (2018) Coagulación intravascular diseminada: ¿es un hecho o una fantasía? *coagulación sanguínea. Fibrinólisis* 29, 330–337
10.1097/MBC.0000000000000727 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
237. Perricone, C., Bartoloni, E., Bursi, R., Cafaro, G., Guidelli, G.M., Shoenfeld, Y. et al. (2020) COVID-19 como parte de los síndromes hiperferritínicos: el papel de la terapia de agotamiento del hierro. *Immunol. Res.* 68, 213–224
10.1007/s12026-020-09145-5 [[Artículo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
238. Vargas-Vargas, M. y Cortés-Rojo, C. (2020) Niveles de ferritina y COVID-19. *Reverendo Panam. Salud. Publica* 44, e72 10.26633/RPSP.2020.72 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
239. Kell, D.B. y Pretorius, E. (2014) La ferritina sérica es un marcador importante de la enfermedad, y es principalmente un producto de fuga de células dañadas. *Metalomics* 6, 748–773 10.1039/C3MT00347G [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
240. Kell, D.B. (2009) Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. *BMC Med. Genom.* 2, 2
10.1186/1755-8794-2-2 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
241. Kell, D.B. (2010) Hacia una comprensión unificadora de la biología de sistemas de la muerte y destrucción celular a gran escala causada por hierro mal ligado: Parkinson, huntington, Alzheimer, priones, bactericidas, toxicología química y otros como ejemplos. *Arq. Toxicol.* 577, 825–889
10.1007/s00204-010-0577-x [[Artículo gratuito PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
242. Cavezzi, A., Troiani, E. y Corrao, S. (2020) COVID-19: hemoglobina, hierro e hipoxia más allá de la inflamación. Una revisión narrativa. *Clin.*

- Práctica*. 10, 1271 10.4081 /cp.2020.1271 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
243. Edeas, M., Saleh, J. y Peyssonnaud, C. (2020) Hierro: ¿espectador inocente o culpable vicioso en la patogénesis de COVID-19? *Int. J. Infect. Dis.* 97, 303–305 10.1016/j.ijid.2020.05.110 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
244. McLaughlin, K.-M., Bechtel, M., Bojkova, D., Münch, C., Ciesek, S., Wass, M.N. et al. (2020) COVID-19-Related coagulopathy—Is transferrin a missing link? *Diagnostics* 10, 539 10.3390/diagnostics10080539 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
245. Chakurkar, V., Rajapurkar, M., Lele, S., Mukhopadhyay, B., Lobo, V., Injarapu, R. et al. (2021) El aumento del hierro catalítico sérico puede mediar la lesión tisular y la muerte en pacientes con COVID-19. *Rep.* 11, 19618 10.1038/s41598-021-99142-x [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
246. Liu, W. y Li, H. (2022) COVID-19: ataca la cadena 1-beta de la hemoglobina para interrumpir la función respiratoria y escapar de la inmunidad. *chemRxiv* 10.26434/chemrxiv-2021-dtpv3-v [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
247. Campione, E., Cosio, T., Rosa, L., Lanna, C., Di Girolamo, S., Gaziano, R. et al. (2020) La lactoferrina como barrera natural protectora de la mucosa respiratoria e intestinal contra la infección e inflamación por coronavirus. *Int. J. Mol.* 21, 4903 10.3390/ijms21144903 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
248. Campione, E., Lanna, C., Cosio, T., Rosa, L., Conte, M.P., Iacovelli, F. et al. (2020) Pleiotropic effect of Lactoferrin in the prevention and treatment of COVID-19 infection: *in vivo*, *in silico* and *in vitro* preliminary evidences. *bioRxiv* 2020.08.11.244996 10.1101 /2020.08.11.244996 [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]
249. Dalamaga, M., Karampela, I. y Mantzoros, C.S. (2020) Comentario: ¿podrían los quelantes del hierro resultar útiles como complemento de los regímenes de tratamiento de COVID-19? *Metabolismo* 108, 154260 10.1016 /j.metabol.2020.154260 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
250. Kell, D.B., Heyden, E.L. y Pretorius, E. (2020) La biología de la lactoferrina, una proteína de unión al hierro que puede ayudar a defenderse contra virus y bacterias. *Frente. Immunol.* 11, 1221 10.3389/fimmu.2020.01221 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]
251. Abobaker, A. (2020) ¿Puede la quelación del hierro como tratamiento complementario de COVID-19 mejorar el resultado clínico? *Eur. J. Clin.*

Pharmacol. 76, 1619–1620 10.1007/s00228-020-02942-9 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

252. Carota, G., Ronsisvalle, S., Panarello, F., Tibullo, D., Nicolosi, A. y Li Volti, G. (2021) Role of iron chelation and protease inhibition of natural products on COVID-19 infection. *J. Clin.* 10, 2306 10.3390/jcm10112306 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

253. Naseef, P.P., Elayadeth-Meethal, M., Salim, K.T.M., Anjana, A., Muhas, C., Vajid, K.A. et al. (2022) Therapeutic potential of induced iron depletion using iron chelators in COVID-19. *Saudi J. Biol. Sci.* 10.1016/j.sjbs.2021.11.061 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

254. Vlahakos, V.D., Marathias, K.P., Arkadopoulos, N. y Vlahakos, D.V. (2021) Hiperferritinemia en pacientes con COVID-19: ¿una oportunidad para la quelación del hierro? *Artif. Órganos.* 45, 163–167 10.1111/aor.13812 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

255. Fogarty, H., Townsend, L., Morrin, H., Ahmad, A., Comerford, C., Karampini, E. et al. (2021) Endotelopatía persistente en la patogénesis del síndrome COVID largo. *J. Trombón. Más haemost.* 19, 2546–2553 10.1111/jth.15490 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

256. Goshua, G., Pine, A.B., Meizlish, M.L., Chang, C.H., Zhang, H., Bahel, P. et al. (2020) Endotelopatía en la coagulopatía asociada a COVID-19: evidencia de un estudio transversal de un solo centro. *Lancet Haematol.* 7, e575–e582 10.1016/S2352-3026(20)30216-7 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

257. Shovlin, C.L. y Vizcaychipi, M.P. (2020) Inflamación vascular y lesión endotelial en la infección por SARS-CoV-2: las cascadas reguladoras pasadas por alto implicadas por el grupo de genes ACE2. *QJM* 10.1093/qjmed/hcaa241 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

258. Gremmel, T., Frelinger, III, A.L. y Michelson, A.D. (2016) Fisiología plaquetaria. *Semin Thromb Hemost.* 42, 191–204 10.1055/s-0035-1564835 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

259. Page, M.J. y Pretorius, E. (2020) Un campeón de la defensa del huésped: una causa genérica a gran escala para la disfunción plaquetaria y el agotamiento de la infección. *Semin. Trombón. Más.* 46, 302–319 10.1055/s-0040-1708827 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

260. Rubenstein, D.A. y Yin, W. (2018) Mecanismos de activación plaquetaria y remodelación vascular. *Compr. Fisioterapeuta.* 8, 1117–1156 10.1002/cphy.c170049 [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

261. Wang, J., Hajizadeh, N., Moore, E.E., McIntyre, R.C., Moore, P.K., Veress, L.A. et al. (2020) Tratamiento del activador tisular del plasminógeno (tPA)

para el síndrome de dificultad respiratoria aguda asociado a COVID-19 (SDRA): una serie de casos. *J. Trombón. Más haemost.* 18, 1752–1755 10.1111/jth.14828 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

262. ATTACC Investigators, ACTIV-4a Investigators, REMAP-CAP Investigators, Lawler, P.R., Goligher, E.C., Berger, J.S. et al. (2021) Therapeutic anticoagulation with heparin in noncritical ill patients with COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 385, 790–802 10.1056/NEJMoa2105911 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

263. Mycroft-West, C.J., Su, D., Pagani, I., Rudd, T.R., Elli, S., Gandhi, N.S. et al. (2020) Heparin inhibe la invasión celular por SARS-CoV-2: dependencia estructural de la interacción del receptor S1 espiga del dominio de unión con heparina. *Trombón. Más haemost.* 120, 1700–1715 10.1055/s-0040-1721319 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

264. Tandon, R., Sharp, J.S., Zhang, F., Pomin, V.H., Ashpole, N.M., Mitra, D. et al. (2021) Inhibición efectiva de la entrada del SARS-CoV-2 por derivados de heparina y enoxaparina. *J. Virol.* 95, e01987-20 10.1128/JVI.01987-20 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

265. Tree, J.A., Turnbull, J.E., Buttigieg, K.R., Elmore, M.J., Coombes, N., Hogwood, J. et al. (2021) La heparina no fraccionada inhibe la infectividad de las células SARS-CoV-2 de tipo salvaje vivo a concentraciones terapéuticamente relevantes. *Fr. J. Pharmacol.* 178, 626–635 10.1111/bph.15304 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

266. Paiardi, G., Richter, S., Oreste, P., Urbinati, C., Rusnati, M. y Wade, R.C. (2022) La unión de la heparina a la glicoproteína espiga inhibe la infección por SARS-CoV-2 por tres mecanismos. *J. Biol. Chem.* 298, 101507 10.1016/j.jbc.2021.101507 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Académico](#)]

267. Lopes, R.D., de Barros, E.S.P.G.M., Furtado, R.H.M., Macedo, A.V.S., Bronhara, B., Damiani, L.P. et al. (2021) Anticoagulación terapéutica versus profiláctica para pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 y concentración elevada de dímero D (ACTION): un ensayo abierto, multicéntrico, aleatorizado y controlado. *Lancet* 397, 2253–2263 10.1016/S0140-6736(21)01203-4 [[Artículo libre PMC](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

268. Viecca, M., Radovanovic, D., Forleo, G.B. y Santus, P. (2020) El tratamiento mejorado de inhibición plaquetaria mejora la hipoxemia en pacientes con COVID-19 grave e hipercoagulabilidad. Un estudio de control de casos, prueba de concepto. *Pharmacol.* 158, 104950 10.1016/j.phrs.2020.104950 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)] [[Google Scholar](#)]

269.van der Togt, V., McFarland, S., Esperti, M., Semper, E., Citrenbaum, S. y Rossman, J.S. (2021)Promotion of non-evidence-based therapeutics within patient-led long COVID support groups. *Nat. Med.* 27, 2068 –2069 10.1038/s41591-021-01589-y [[PubMed](#)] [[CrossRef](#)][[Google Académico](#)]

270.Kozieł, M., Potpara, T.S. y Lip, G.Y.H. (2020)Triple therapy in patients with atrial fibrillation and acute coronary syndrome or percutaneous coronary intervention/stent. *Res. Trombón. Más haemost.* 4, 357–365 10.1002/rth2.12319[[Artículo libre PMC](#)][[PubMed](#)] [[CrossRef](#)][[Google Scholar](#)]

271.Pretorius, E., Venter, C., Laubscher, G.J., Lourens, P.J., Steenkamp, J. y Kell, D.B. (2020)Prevalence of easy detected amilopid blood clots in 'unclotted' type 2 diabetes mellitus and COVID-19 plasma: a preliminary report. *Cardiovasc. Diabetol.* 19, 193 10.1186/s12933-020-01165-7[[Artículo libre PMC](#)][[PubMed](#)] [[CrossRef](#)][[Google Académico](#)]

272.Thagard, P. (2007)Coherence, truth, and the development of scientific knowledge. *Philos.* 74, 28–47 10.1086/520941 [[CrossRef](#)][[Google Académico](#)]

273.Thagard, P. (2008) Coherencia explicativa. Razonamiento: Estudios de inferencia humana y sus fundamentos, 471–513

274.Bradford Hill, A. y Hill, I.D. (1991)*Bradford Hill's Principles of Medical* Edward Arnold, Londres[[Google Scholar](#)]

275.Schaffner, K.F. (1993)*Discovery and Explanation in Biology and Medicine*, University of Chicago Press, Chicago[[Google Scholar](#)]