



Asociación colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax

Anticoagulación en COVID 19: ¿Qué Sabemos Hoy y Qué Falta Definirse? Una Revisión Crítica del Comité Vascular, ASONEUMOCITO.

Autores: Sáenz Morales Oscar; Orozco-Levi Mauricio; Martínez Ingrid; Gamba Nelson; Rubio Ana; Cortez Julián; Blanco José; Londoño Alejandro. (Presidente Comité Enfermedad Vascular Pulmonar).

Presidente Sociedad Colombiana de Neumología: Carlos Matiz

Miembros de Comité de Enfermedad Vascular Pulmonar: Contreras Rubén; Rodríguez Camilo; Dueñas Carmelo; Villaquirán Claudio; Ernesto Santiago; Quintero Jorge; Rojas Juan C; Chamorro Julia; Flórez Lucila; Fernández Liliana; Pacheco Manuel; Conde Rafael; Campo Felipe; Llanos Elkin; Ortega Héctor; Tobón Manuela.

Resumen

El virus SARS-CoV-2 es un coronavirus que hasta la fecha no había presentado salto a la especie humana y por ello su expresión como enfermedad (COVID 19) constituye un problema médico grave, potencialmente letal y sin precedentes excepto las graves epidemias por SARS-CoV-1 y el MERS. Los mecanismos de transmisión, el tratamiento potencial y su historia natural son aún campos no-bien definidos y representan unos de los más grandes retos en la era moderna. La alta infectividad interpersonal y a través de fómites contaminados ha mostrado ser un factor crítico que justifica la pandemia actual. La variedad del espectro clínico de presentación y la ausencia de tratamiento específico imponen grandes dificultades diagnósticas y terapéuticas que se traducen en una sobrecarga y sobrepaso de la oferta actual de los sistemas hospitalarios de salud. La mortalidad asociada a neumonías severas con choque séptico, disfunción orgánica múltiple y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) ha cobrado la vida de más de 350.000 personas en el mundo y aparenta estar relacionado con el tropismo viral por las células epiteliales a nivel pulmonar (neumocitos tipo II), el endotelio vascular y los enterocitos por medio de receptores para la enzima

convertidora de angiotensina 2 (ECA2). Entre las manifestaciones encontradas en los casos descritos destaca el desarrollo de eventos tromboticos en un alto porcentaje de pacientes, mayor a lo esperado en enfermedades similares, que requieren vigilancia intrahospitalaria y en la mayoría de los cuales han precisado manejo en unidades de cuidado intensivo. Es muy relevante enfatizar que desconocemos numerosos aspectos fundamentales del virus y la enfermedad en el momento de realizar esta revisión. Por ello, es posible caer en ***argumentum ad ignorantiam*** al igual que otros autores, una falacia de sostener la verdad (o falsedad) de una proposición alegando que no existe prueba de lo contrario. Muchos de los conceptos aquí descritos son, de hecho, extensión de lo conocido en otros escenarios o deducciones fisiopatológicas que no tiene fundamento objetivo en todos los casos. Quienes argumentamos de esta manera en el presente artículo no basamos todos los conceptos en evidencia médica, por ausencia de la misma, pero respondemos a la necesidad de tomar posiciones médicas consensuadas ante el dramático problema de la COVID-19. En consecuencia, debemos reconocer y lidiar humildemente con que mucha de la literatura actual referente a la COVID-19 se basa en esta falacia de ignorancia. Apelar a que «la ausencia de prueba no es prueba de ausencia» de validez de una propuesta médica refleja la posición desesperada y obligada mientras logramos disponer de evidencia científica contrastada y válida. El siguiente artículo propone hacer una revisión de la incidencia de este tipo de manifestaciones, los mecanismos fisiopatológicos implicados y el papel que tiene la terapia anticoagulante en este escenario.

Palabras clave

Hemostasis, trombosis, anticoagulantes, infección por coronavirus, neumonía viral.

Keywords

Hemostasis, thrombosis, anticoagulants, coronavirus infection, pneumonia, viral.

Acrónimos

ECA 2 = Enzima convertidora de Angiotensina 2

SDRA= Síndrome de distrés respiratorio agudo

OMS: Organización mundial de la salud

ACV= Accidente cerebrovascular

CID= Coagulación intravascular diseminada TP:

Tiempo de protrombina

aPTT= Tiempo parcial de tromboplastina activado

ISTH= Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia

SSC= Scientific and Standardization Committee

SIC= Sepsis induced coagulopathy

JAAM DIC: Japanese Association for Acute Medicine diagnostic algorithm and scoring for disseminated intravascular coagulation

TMPRSS= Transmembrane protease/serine proteasa

SRAA= Sistema Renina Angiotensina Aldosterona

IECA= Inhibidores de la Enzima Convertidora de Angiotensina

ARA II= Antagonistas del receptor de Angiotensina II

SOFA= Sequential Organ Failure Assessment

IL= Interleucina

TNF -a= Factor de Necrosis Tumoral Alfa

HBPM= Heparina de Bajo Peso Molecular

HNF= Heparina No Fraccionada

IP 10= Interferon gamma-induced protein 10. CXCL 10

MCP 1= Monocyte Chemoattractant Protein-1. CCL2

MIP1A= Macrophage inflammatory protein 1-alpha. CCL3

HIF= Factor de transcripción inducible por hipoxia

EGR=Early growth response protein 1

LDH= Lactato deshidrogenasa

EP= Embolia Pulmonar

TVP= Trombosis Venosa Profunda

Introducción

Desde diciembre del 2019 emerge la infección por Coronavirus en el mundo, declarado pandemia por la organización mundial de la salud (OMS) el 11 de marzo de este año, se establece como epicentro la ciudad de Wuhan, capital de la provincia de Hubei en China (1). Rápidamente se ha identificado el agente causal de esta enfermedad, un betacoronavirus conocido síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 o según sus siglas en inglés (SARS CoV 2) (2). Al corte del 05 de junio el centro europeo para la prevención y control de las enfermedades reporta 6.475.644 casos con 386.544 decesos en el mundo (3). Para esta misma fecha en nuestro país se reportan 35.120 casos y 1.087 muertes (4).

Manifestaciones Clínicas

El espectro clínico de la infección ha mostrado ser muy amplio desde pacientes con síntomas respiratorios leves semejantes a un catarro hasta neumonías severas con hipoxemia marcada refractaria al manejo usual llevando desenlaces fatales. Los síntomas principalmente reportados al inicio de la enfermedad en frecuencia de presentación son Fiebre (88.7%), tos (67.8%), producción

de esputo (33.7%) Fatiga (38.1%) (1). Los pacientes con manifestaciones severas de esta infección presentan cuadros de sepsis, choque séptico, falla respiratoria y SDRA, siendo este último uno de los desenlaces de peor pronóstico de la enfermedad y se ha asociado como una de las principales causas de muerte, considerándose su etiología por lesión directa por el virus a nivel alveolar o indirecta por un complejo mecanismo inflamatorio generando una respuesta desproporcionada a nivel del intersticio pulmonar.

Se han observado alta incidencia de fenómenos protrombóticos como lo son enfermedades tromboembólicas sintomáticas y no sintomáticas en los pacientes internados en servicios de hospitalización y en unidades de cuidado crítico en este último se ha documentado desde 25% y en otras cohortes hasta el 48% de los pacientes al día 14 (5)(6). La tasa de presentación de estos eventos en el contexto del paciente crítico como vemos es mucho más alta comparado con pacientes no COVID donde la incidencia oscila entre el 5.4% y el 29% en diferentes estudios (7).

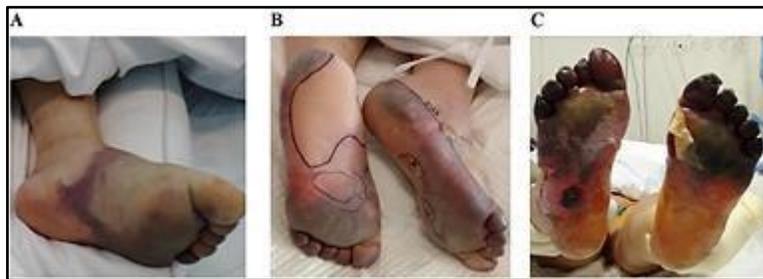


Ilustración1. Isquemia crítica en extremidades inferiores en pacientes con COVID 19. A. Leucoplasia plantar. B. Flictenas y C. Gangrena seca. Tomado de Yan Z, et al. Análisis clínico de 7 casos de nueva neumonía grave por coronavirus complicada con isquemia de extremidades. Chinese J Hematol. 2020;(41). DOI: 10.3760 / cma.j.issn.0253-2727.2020.0006 (5)



Ilustración 1. Manifestación isquémica distal en pacientes con infección por COVID 19. Hematomas acrales y gangrena. Tomado de Yan Z, et al. Análisis clínico de 7 casos de nueva neumonía grave por coronavirus complicada con isquemia de extremidades. Chinese J Hematol. 2020;(41) (5).

Manifestaciones en la micro y macrovasculatura arterial manifestado como isquemia en extremidades inferiores de diferente grado de severidad desde acrocianosis, flictenas hasta gangrena seca como las podemos observar en las imágenes 1 y 2(8), también se ha encontrado aumento de los casos de ACV en pacientes jóvenes menores de 50 años con sintomatología respiratoria previa al evento, con cambios imagenológicos en tomografía de tórax compatibles con la infección y reporte positivo para SARS CoV 2, sin encontrar otras posibles causas que expliquen

estos eventos y su incidencia aproximada se calcula es cercana al 5.7%(9)(10). Así como hallazgos histopatológicos post mortem confirman microtrombosis en la microvasculatura arterial (vasos de < 1 mm) en la mayoría de las muestras examinadas(11)(12).

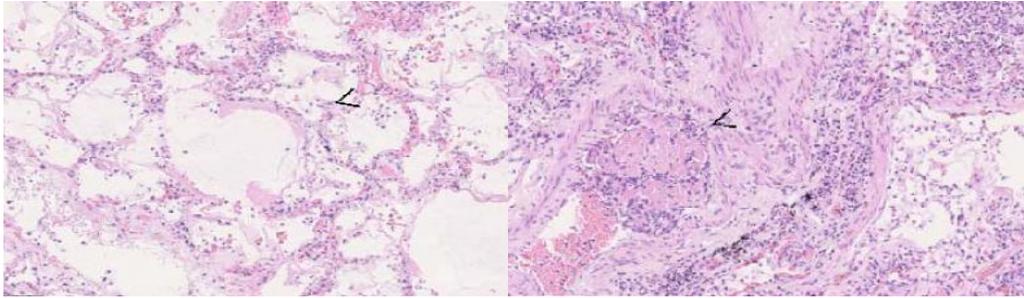


Ilustración 2 Estudio histopatológico de parénquima pulmonar con daño alveolar difuso en Fase exudativa con membrana hialina y microtrombos organizados secundario a infección por SARS CoV 2 Tomado de Nasr A, et al Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy Since December 2019 , an outbreak caused by a new coronavirus infection (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 , SARS-CoV-2) disease was reported , starting. 2020;1–11. (11)

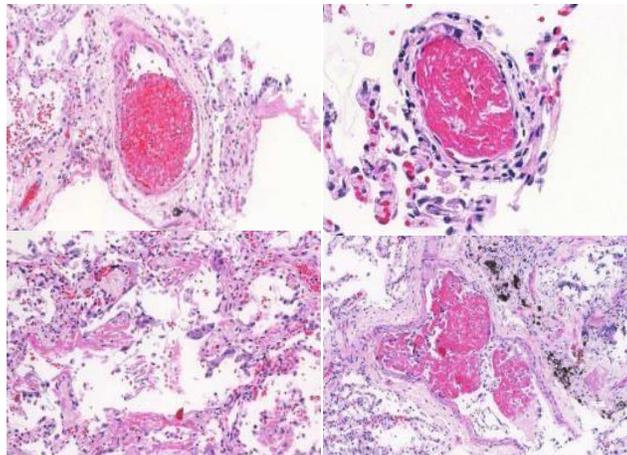


Ilustración 3 Daño alveolar difuso en COVID 19 fatal donde se observan microtrombos de fibrina en arteriolas de pequeño tamaño. Tomado de Dolhnikoff M. et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. J Thromb Haemost. 2020;(12)

Asociación de la infección por COVID 19 y alteraciones en la hemostasia

La disfunción orgánica y las coagulopatías se han asociado a altas tasas de mortalidad (13), en las presentaciones severas de la enfermedad resaltan anomalías de la hemostasia, llevando al paciente a un estado de hipercoagulabilidad principalmente y en algunas ocasiones relacionado a la coagulación intravascular diseminada (CID); pero la coagulopatía asociada con infección por COVID-19 tiene características distintas (14). La fisiopatología de la CID es compleja y multifactorial reúne elementos celulares y plasmáticos del sistema hemostático y de la respuesta inmunológica innata promoviendo la activación del endotelio, plaquetas y leucocitos cuyo resultado es el desbalance y sobreproducción de trombina a nivel del capilar pulmonar; con aumento de los depósitos de fibrina, daño tisular y microangiopatía trombótica local (15). La combinación de trombocitopenia, Tiempo

de protrombina (TP) prolongado y aumento del dímero D es sugestivo de CID, aunque el patrón es claramente diferente a CID observado en la sepsis (16); sabemos la estrecha relación entre la inmunidad innata y la coagulación, en donde la activación por parte de los patógenos induce la expresión del factor tisular en monocitos y macrófagos. La CID varía de acuerdo a la causa subyacente, en sepsis la coagulopatía aparece cuando se inhibe la fibrinólisis. (17).

Debemos considerar que el espectro de manifestaciones de la CID no solo se remonta a la producción de coágulos de fibrina y las manifestaciones trombóticas subyacentes, el consumo de plaquetas y de factores de coagulación pueden llevar a los pacientes a manifestaciones hemorrágicas (18); en el caso de los pacientes con COVID 19 vemos que el sistema hemostático se desplaza notablemente hacia el lado procoagulante.

En la sepsis, la trombocitopenia suele ser más profunda, la prolongación del TP es notoria y se observa un descenso más marcado del fibrinógeno y las concentraciones de dímero D no alcanzan los valores tan elevados observados en pacientes con infección por COVID-19, sin embargo cerca del 71% de los no sobrevivientes por la infección en una cohorte cumplieron criterios de CID, overt DIC (>5puntos) establecidos por la Sociedad Internacional de trombosis y hemostasia (ISTH) y el tiempo medio de instauración de la CID fue de 4 días después de su ingreso; y en contraparte solo el 0.6% de los sobrevivientes cumplían estos criterios(13).

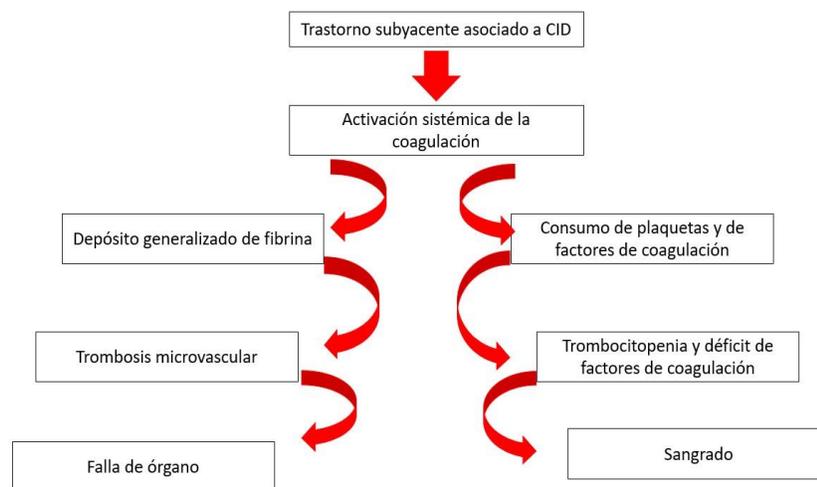


Ilustración 4. Fisiopatología de la CID adaptado de Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol.* 2009;128:16-28.

Parámetro	Puntaje	ISTH CID	CIS
Conteo plaquetario ($\times 10^9/L$)	2	<50	<100
	1	$\geq 50, < 100$	$\geq 100, < 150$
Dímero D	3	Fuerte incremento	--
	3	Moderado incremento	--
PT (INR)	2	$\geq 6s$	(>1,4)
	1	$\geq 3s, < 6s$	(>1,2, $\leq 1,4$)
Fibrinógeno	1	<100	--
SOFA	2	--	≥ 2
	1	--	1
Score Total		≥ 5	≥ 4

Ilustración 5 Score para clasificación de CID y SIC adaptada de Iba T, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost.* 2019 (21)

Algunos estudios reportan el beneficio de la terapia anticoagulante en pacientes con CID asociada a sepsis y la tendencia de esta hacia la reducción en la mortalidad en este grupo de pacientes (19), para el tamizaje se ha usado el score overt DIC propuesto por la ISTH DIC SSC en el año 2001(20). Sin embargo, en el 2017 la ISTH propone la escala llamada Coagulopatía inducida por Sepsis (Sepsis Induced Coagulopathy SIC) dada la necesidad de hacer una detección más precoz de pacientes con CID y ofrecer un beneficio mayor con la terapia anticoagulante (21), esta escala tiene en cuenta 3 items: tiempo de protrombina, conteo plaquetario y el compromiso orgánico producido por la infección establecido por el SOFA score. Retirando el fibrinógeno y los productos de degradación de la fibrina que proponía el overt DIC y el fibrinógeno en la escala JAAM-DIC; Con un puntaje en SIC score 4 puntos se alcanzó una mortalidad cercana al 30% con 4 puntos la cual incremento hasta cerca del 45 % en pacientes con 6 puntos a 28 días (22).

Fisiopatología

Este virus se une a los receptores de la enzima convertidora de Angiotensina 2 (ECA 2) por medio de una proteína en forma de pico (S). Esta proteína permite la fusión de la membrana viral con la membrana de la célula del huésped. (23). La proteína S al igual que en el caso del virus SARS CoV comparten una alta afinidad por el mismo receptor de la célula huésped; activando proteasas del huésped como las catepsinas, la proteasa transmembrana de la superficie celular proteasa/serina (TMPRSS), furina, tripsina, plasmina y el Factor Xa, facilitando la entrada del virus a la célula huésped por medio de la subunidad S2(24). La ECA 2 se encuentra principalmente localizada en los neumocitos tipo II(25), así como se encuentra en el endotelio arterial y venoso y en el musculo liso arterial, pero mayor concentración se encuentra en las células epiteliales alveolares a nivel pulmonar y en los enterocitos del intestino delgado células que están en contacto con el ambiente externo, permitiendo su entrada al huésped(26), esta afinidad ha demostrado ser 10 a 20 veces mayor en comparación con la afinidad vista con el virus SARS CoV(23).

LA ECA 2 tiene un papel en la regulación de la inmunidad innata sugiriendo que la regulación a la baja por su unión, internación y posterior inhibición mediada inmunologicamente podría incrementar el riesgo de inmutrombosis en los humanos. Esta enzima tiene un papel contraregulador importante en el sistema Renina Angiotensina Aldosterona (SRAA) degradando la angiotensina II a angiotensina disminuyendo sus efectos vasoconstrictivos, retención de sodio y sus efectos profibroticos; a pesar de su parecido estructural con la ECA sus sitios activos son distintos y no hay datos concluyentes de que sus niveles aumenten en pacientes que son tratados con IECA o ARA II, pero se debe tener en consideración que el desbalance en el SRAA y el aumento de la actividad de la Angiotensina II y sus efectos cardiolesivos puede afectar pacientes principalmente con enfermedad cardiovascular subyacente, donde se ha encontrado que el COVID 19 presenta manifestaciones particularmente severas (27) y en donde la suspensión de medicamentos que inhiben el SRAA (IECA o ARA II) puede empeorar los desenlaces clínicos (28); así como no hay evidencia suficiente para afirmar que las personas que ya reciben estos medicamentos tengan un riesgo mayor de contraer la enfermedad (29).

Así como las interleucinas (IL) 1, IL6 y Factor de Necrosis tumoral se ven involucradas en la inmunopatogenia de los eventos tromboticos, dado que estas interleucinas actúan a nivel del endotelio celular activando la cascada de la coagulación por medio del factor tisular generando una reacción en cadena que lleva a la producción aumentada de trombina. La IL-6 puede inducir la

expresión del factor tisular en las células mononucleares, lo que posteriormente inicia la activación de la coagulación y la generación de trombina. EL TNF- α e IL-1 son los principales mediadores que impulsan la supresión de las vías anticoagulantes endógenas. La estrategia de tratamiento a este nivel debe ser el bloqueo del estado hipercoagulable con anticoagulantes tipo heparina de bajo peso molecular (HBPM) para bloquear la trombina y amortiguar la respuesta inflamatoria(30), otras citoquinas proinflamatorias (IL 2, IL7, Factor estimulador de colonias granulocíticas, IP10, MCP 1, MIP1A y FNT- α) han sido observado en pacientes admitidos a unidades de cuidado crítico con COVID 19(31).

La disfunción endotelial lleva a un estado procoagulable, vasoconstricción e inflamación local, se ha encontrado acumulación de células inflamatorias y cuerpos de apoptosis en el endotelio del corazón, intestino delgado y pulmón; es así como la endotelitis ha sido parte del desarrollo de eventos isquémicos en intestino, hígado, corazón por daño directo del virus, así como inflamación endotelial difusa (32).

El compromiso pulmonar visto en los pacientes afectados por esta entidad, muestra unas características muy importantes, destacando la presencia marcada de trombosis y hemorragia microvascular asociado a afectación alveolar y una respuesta inflamatoria desproporcionada en el intersticio, la liberación de citoquinas parece afectar a los pacientes con condiciones severas perpetuando el daño a este nivel (33). La trombosis pulmonar desencadenada por el virus puede ser una causa muy importante en el desenlace de esta enfermedad más que la infección per se; se considera dada la estrecha relación anatómica de los neumocitos tipo II y la vasculatura pulmonar en un entorno caracterizado por una respuesta inflamatoria francamente aumentada lo cual facilita un estado hipercoagulable y este puede ser la causa de muerte de estos pacientes y uno de los puntos críticos donde intervenciones terapéuticas tempranas pueden mejorar el pronóstico de esos pacientes(34).

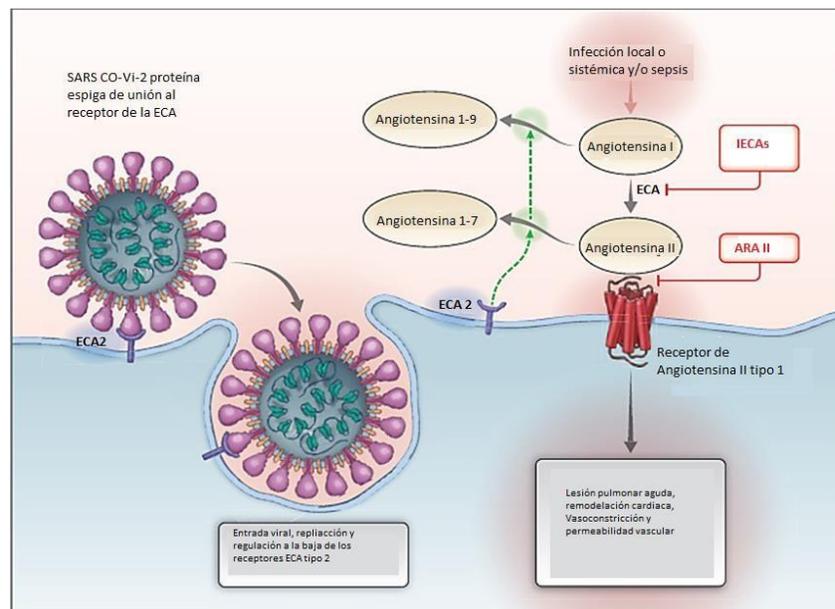


Ilustración 6. Mecanismo de ingreso a la célula del virus por medio del receptor ECA 2, favoreciendo la endocitosis del virus, regulación a la baja y aumentando las concentraciones de Angiotensina II y sus efectos cardiolesivos Tomado de Muthiah Vaduganatha et al. Renin – Angiotensin – Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2020 (28).

La afectación a este nivel por la respuesta inmunológica local conlleva a una disminución de la oxigenación en la lo cual a su vez activa vías de señalización que favorece la producción de factores promotores de trombosis como el factor inhibidor del activador de plasminógeno 1, mediada por el factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF)(35). Estableciendo un círculo vicioso que aumenta la producción de trombosis a este nivel, cabe destacar que el HIF no solo estimula factores protrombóticos, también estimula la producción de mediadores pro inflamatorios como el FNT, la interleucina 1, Respuesta de crecimiento temprana 1 (EGR 1) que regula la formación del trombo y factores antitrombóticos que pueden predisponer a microhemorragias (34).

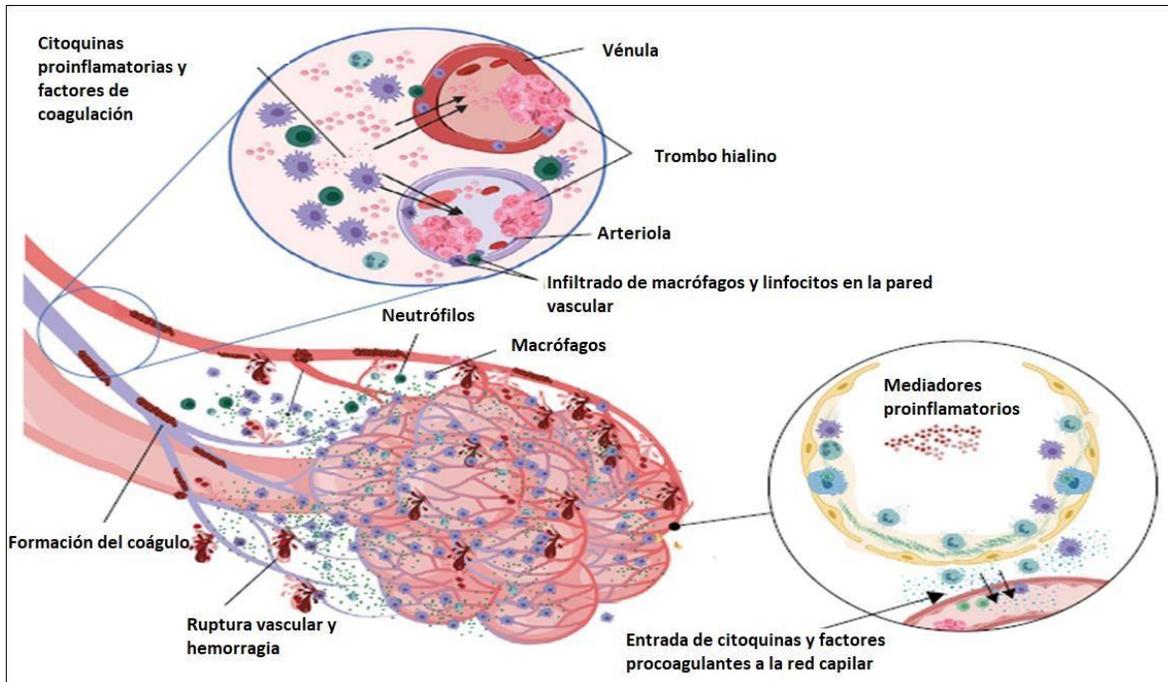


Ilustración 7. Imagen que demuestra el compromiso pulmonar mediado por citoquinas proinflamatorias y factores procoagulantes en el intersticio y superficie de los neumocitos tipo II, causando microtrombos inmunomediados. Se observa un extenso reclutamiento de macrófagos en el intersticio similar al cuadro clínico del síndrome de activación de macrófagos. Así como se observa el acceso a la red capilar de estos mediadores inflamatorios y factores procoagulantes Tomado de McGonagle D et al. Immune Mechanisms of Pulmonary Intravascular Coagulopathy (PIC) in COVID-19 Pneumonia. Lancet Rheumatol 2020 (34).

La disminución de la actividad del Interferón tipo 1, es otra de las hipótesis que se maneja que poder estar en relación hacia un estado hipercoagulable, se cree que esta disminución de la activación de este Interferón, que se observa con el aumento de la edad, se ha asociado a respuesta inmunes innatas desproporcionadas asociada a la activación de la vía NF kB así como la elevación de IL 8 y la expresión de factor tisular, que como se mencionó activa la vía extrínseca de la cascada de la coagulación(34).

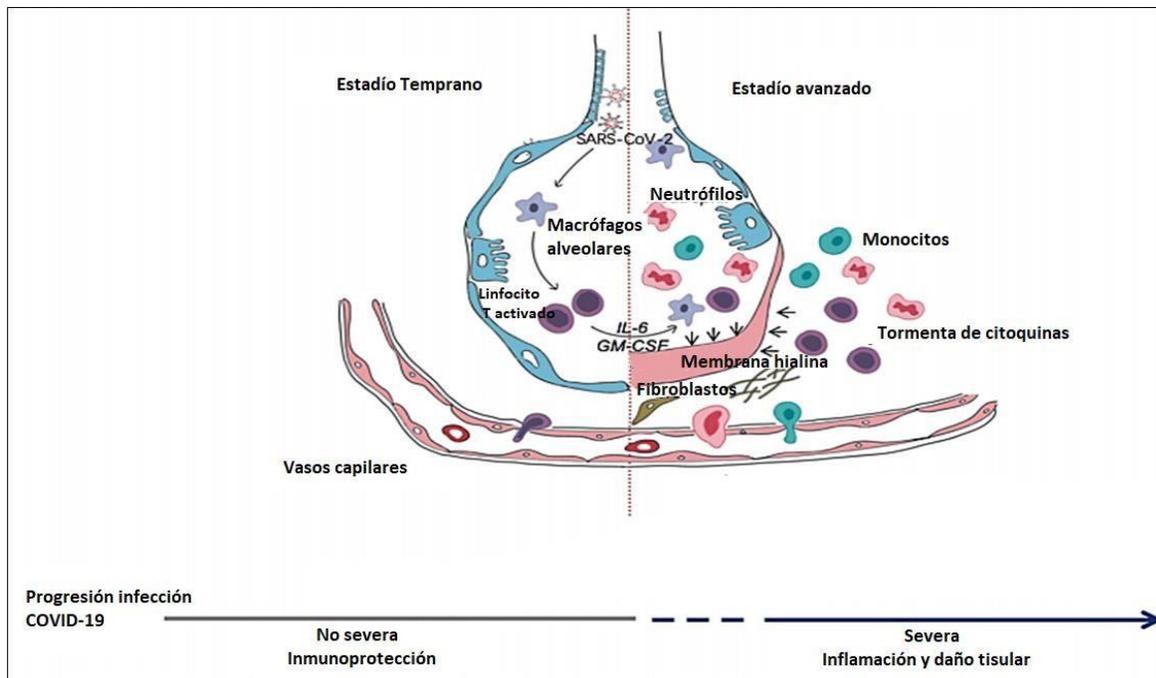


Ilustración 8 Respuesta inmunológica exagerada en el intersticio alveolocapilar secundaria a la tormenta de citoquinas Tomado de Shi Y, Wang et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. Cell Death Differ. 2020 (33)

Hallazgos paraclínicos

Tang y cols. describen el comportamiento de la coagulación en pacientes con neumonía por coronavirus observándose valores significativamente altos de Dímero D y productos de degradación de la Fibrina, Disminución relativamente modesta en el recuento de plaquetas y Prolongación de tiempos de coagulación es (13).

Los factores que confieren un alto riesgo de desenlaces desfavorables son; la presencia de linfopenia, ferritina elevada, Lactato Deshidrogenasa (LDH) elevada, albumina baja y condiciones clínicas como lo es la edad mayor a 60 años, severidad de la enfermedad al ingreso establecido por la escala de SOFA mayor a 2 puntos y comorbilidades concomitantes. El Dímero D resalta entre los anteriores, encontrándose valores elevados en pacientes que requirieron manejo en unidad de cuidado crítico de los que no; 2.4 mg/L vs 0.5 mg/L(31) y valores >1 ug/mL en el 81% de los no sobrevivientes en esta cohorte de pacientes con un OR de 18.42 con una p=0.0033(36). Así como valores mayores a 1.5 ug/mL se asoció a mayor riesgo de presentar fenómenos tromboembólicos con una sensibilidad del 85%, especificidad 88.5%, valor predictivo positivo fue de 70.5% y un valor predictivo negativo de 94.7%(5) así como también estuvo elevado en los casos con complicaciones arteriales(8).

El dímero D es un producto de degradación de la fibrina y su formación está mediada principalmente por tres enzimas: la trombina, el factor XIIIa y la plasmina. Normalmente los productos de degradación de la fibrina (Complejo E-Dímero D) no son detectados en la circulación sin embargo fragmentos moleculares solubles de alto peso molecular que contienen Dímero D está presente en CID y otras alteraciones trombóticas (37). Así mismo, es importante resaltar que los

valores de Dímero D incrementan con la edad y en adultos mayores de 60 años básicamente sus valores superan los 500 ng/mL y después de los 80 menos del 5% tienen un valor de Dímero D negativo (38). En cuanto a las diferentes técnicas para medir el Dímero D las que más sensibilidad tienen son la prueba de ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) y la prueba rápida cualitativa ELISA sobre otro tipo de pruebas (aglutinación por látex cuantitativa, semicuantitativa entre otros) y el valor predictivo negativo de esta prueba tiene tasas similares a estudios escenográficos normales o casi normales y a hallazgos negativos de doppler de miembros inferiores en pacientes con sospecha de EP y TVP(39).

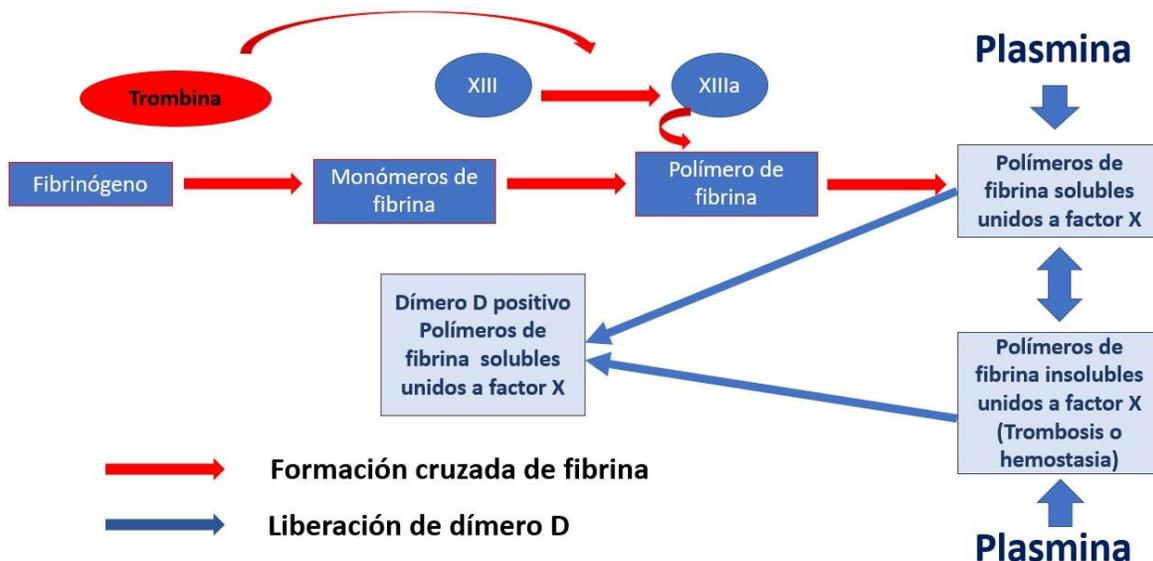


Ilustración 9 Formación del Dímero D Primero la trombina se adhiere al fibrinógeno produciendo monómeros de fibrina, se presenta activación del Factor XIII por medio de la trombina y este favorece la unión covalente entre los dominios D y la fibrina polimerizada y por último la plasmina rompe esta unión liberando productos de degradación de la fibrina y el Dímero D Tomado de Adam SS, Key NS, et al. D-dimer antigen: Current concepts and future prospects. Blood. 2009 (37).

El fibrinógeno es otro estudio paraclínico que se encontró alterado en los pacientes con COVID, valores disminuidos nos orienta a pensar en que el paciente está con CID paradójicamente en los pacientes con COVID 19 este parámetro tiene la tendencia a estar elevado, presumiblemente como una respuesta de fase aguda. Sin embargo, se observó una disminución repentina en el fibrinógeno plasmático a concentraciones inferiores a 1g/L poco antes de la muerte en varios pacientes en China (14).

Valores elevados de troponina también ha sido asociado a peores desenlaces en pacientes con o sin antecedentes de enfermedad cardiovascular; a su vez se relaciona con mayor presencia de coagulopatía, encontrándose mayor prolongación del tiempo de protrombina, acortamiento de valores de tromboplastina y valores significativamente altos de Dímero D (27).

Se ha investigado sobre otras herramientas que le puedan ser útil al clínico en detectar precozmente esta coagulopatía, el uso de la tromboelastografía que nos permite una visión más completa de la coagulación permitiéndonos evaluar la contribución de las plaquetas en la formación y resistencia del coágulo que no son considerados en la evaluación de rutina de la coagulación (TP Y aPTT) y es

de suma importancia en el paciente críticamente enfermo(40); volviéndose popular en los últimos años para la monitorización y manejo transfusional en cirugía mayor, trauma y hemofilia(41).

Panigada y cols. Realizan estudio de tromboelastografía 24 pacientes admitidos a la unidad de cuidado crítico encontrando hallazgos consistentes con estado de hipercoagulabilidad; observándose disminución de los valores de R y K y un incremento de los valores del ángulo K y MA, hallazgos que discrepan con las características de los pacientes con CID secundaria a sepsis, pero que soportan un estado de hipercoagulabilidad asociado a un estado inflamatorio severo (42).

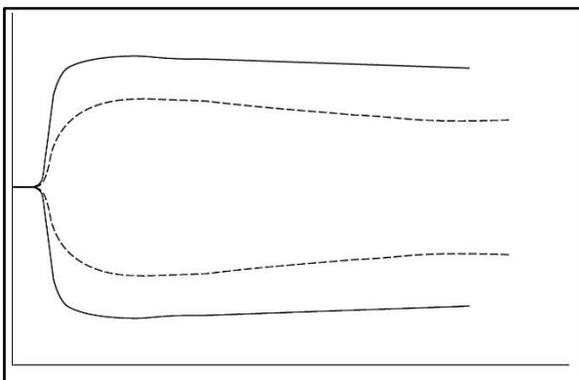


Ilustración 10. Las líneas de trazo representa los controles y la línea continua a pacientes con COVID 19. Las características R=5.5 min. K=0.9 min Angulo K: 78.8°. MA=88.8 mm Tomado de Panigada M et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. J Thromb Haemost. 2020; (42).

Monitorización de la coagulopatía

La hipercoagulabilidad es de hecho un problema importante en pacientes con infección por Covid19, y el sistema hemostático se desplaza notablemente hacia el lado procoagulante en estos pacientes. La asociación internacional de hemostasia y trombosis ISTH nos proponen dada las características protromboticas de estos pacientes se debe hacer un seguimiento estricto de los parámetros paraclínicos que puedan alarmar al médico tempranamente de que el paciente este desarrollando CID, el reconocimiento temprano lleva a establecer medidas oportunas y consecuentes con el fin de disminuir la mortalidad de esta entidad, la monitorización del Dímero D desde el ingreso es una herramienta muy útil para saber cómo se está viendo afectada la hemostasia por la infección, debemos tener en cuenta que a mayor edad y mayor número de comorbilidades el Dímero D tender a tener valores más elevados comparados con personas jóvenes sin preexistencias(43) y a su vez como se ha mencionado previamente asociado a aumento de la mortalidad en estos pacientes.

Los otros estudios que deben ser evaluados cuidadosamente es el TP, PTT, el conteo plaquetario dado su alto valor en cuanto a la toma de decisiones orientados por la escala SIC y otros como lo son el fibrinógeno, productos de degradación de la fibrina nos pueden orientar como es el grado de coagulación, consumo y activación hemostático del paciente (18). Usando la evidencia disponible, sugerimos monitorear estos parámetros cada 48-72 horas.

El seguimiento de estos parámetros de forma sistemático y de rutina consideramos nosotros debe ser tomado como una herramienta fundamental para orientar la terapéutica de estos pacientes en pro de medidas más agresivas en los pacientes que presentan empeoramiento de estos paraclínicos y evoluciones tórpidas o no satisfactorias en el entorno hospitalario y de cuidado crítico.

Tratamiento

Se ha demostrado que la coagulopatía en la infección por virus SARS-CoV-2 (COVID-19) severo está asociada con una alta mortalidad que se evidencia principalmente por el incremento de los niveles de dímero D en estos pacientes que es un marcador particularmente importante para este tipo especial de coagulopatía. La tromboprofilaxis con HBPM pacientes críticamente enfermos ha demostrado reducir el riesgo de eventos tromboembólicos sin aumentar el riesgo de sangrado (44).

En el estudio realizado por Tang y cols. demostró que el uso de heparina puede impactar en la mortalidad de pacientes con infección severa por COVID 19, se observó una reducción del 24.2% y del 19.6% en la mortalidad a 28 días en pacientes quienes cumplían criterio de SIC>4 o Dímero D >6 veces el valor normal; (SIC) ≥ 4 (40.0% versus 64.2%, $P = 0.029$) en pacientes tratados con heparina vs los que no respectivamente y en el caso del Dímero D elevado (32.8% versus 52.4%, $P = 0.017$). (45). Es de resaltar que el principal medicamento utilizado en este estudio fue la heparina debajo peso molecular y a dosis de tromboprofilaxis (40-60 mg SC día)

La sociedad europea de radiología y de imágenes torácicas sugiere el uso de la angiotomografía para descartar embolismo pulmonar en pacientes con requerimiento de oxígeno y con una extensión de la enfermedad limitada, así como realizarse inmediatamente si los hallazgos tomográficos no explican la severidad de la falla respiratoria. Bompard y cols. reportaron 137 pacientes a quienes se le realizó angiotac de tórax, el 53% de este grupo fueron pacientes hospitalizados, todos ellos recibiendo tromboprofilaxis con enoxaparina 40 mg SC día, en quienes se les realizó el estudio imagenológico por deterioro clínico y aumento de los parámetros ventilatorios (en pacientes en la unidad de cuidado crítico), se encontró una tasa de 24 % de embolismo pulmonar; 50% en el subgrupo de UCI. Llamativamente sin conferir un aumento significativo de la mortalidad en este grupo de pacientes con respecto al total de estudiados (13% vs 12%) (46).

La recomendación actual por la ISTH es profilaxis tromboembólica a todos los pacientes que requieren hospitalización a menos que tenga contraindicación (sangrado activo o plaquetas <25.000). Se recomienda HBPM sobre HNF a menos que exista alto riesgo de sangrado, fondaparinux en el marco de trombocitopenia inducida por heparina aunque no está claro si este medicamento tiene los beneficios antiinflamatorios postulados de la heparina y en caso de contraindicación para el uso de anticoagulantes se deberá usar tromboprofilaxis mecánica(47). El consenso chino recomienda iniciar anticoagulación con HNF o HBPM en pacientes con COVID severo y disfunción de la coagulación definida como overt DIC >5 puntos o CDSS (chinese DIC scoring system) > 7 puntos hasta que el Dímero D retorne a sus valores normales, monitorizando dosis de acuerdo a niveles de actividad anti Xa con un objetivo entre 0.6-1 UI/mL con el objetivo de mantener los niveles de la actividad de Antitrombina III (ATIII) por encima del 80%(48). Los pacientes que ya vienen recibiendo anticoagulación oral con antagonistas de vitamina (AVK) o anticoagulantes orales directos que requieran manejo intramural tomando en consideración las interacciones farmacológicas de estos medicamentos inclusive con tratamiento para esta infección, la vida media y características farmacocinéticas, cambios en la dieta, disfunción hepática o renal y posibilidad de requerimiento de intervenciones urgentes se recomienda reemplazar los anticoagulantes orales por heparina parenteral con la excepción de los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas o biológicas recientes en donde los AVK siguen siendo el medicamento de elección; a menos de que mantener esta terapia confiera mayores riesgos para el paciente(49).

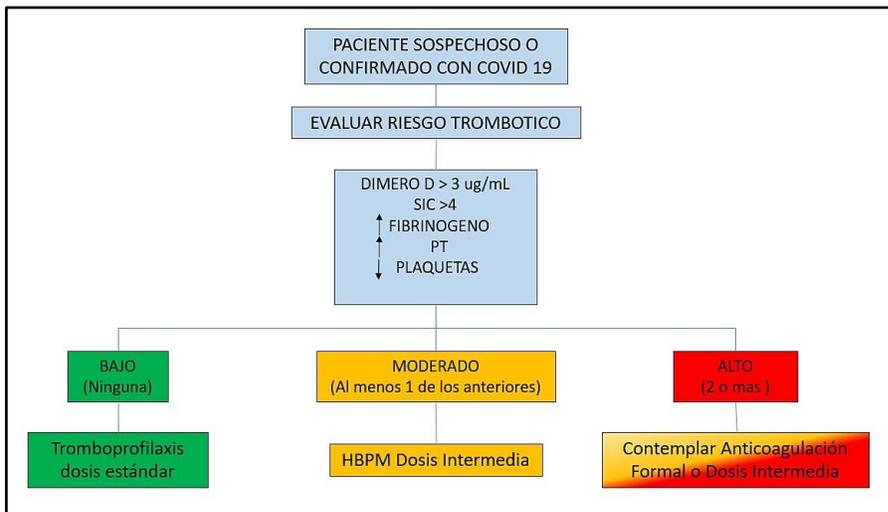


Ilustración 11. Tromboprofilaxis de acuerdo a riesgo trombotico

La sociedad española de trombosis y hemostasia recomienda administrar tromboprofilaxis a todos los pacientes hospitalizados sin factores de riesgo, con dosis ajustada al peso del paciente y la función renal y recomiendan dosis mayores, ej. enoxaparina 1 mg/kg/día o 0.5 mg/kg/día con TFG < 30 ml/min si los pacientes presentan uno o más factores de riesgo de trombosis (COVID 19 severo y PCR >150 mg/dl, Dímero D >1500 ng/mL, Ferritina >1000 ng/mL, Linfopenia <800 x 10⁶/L, IL-6 >40 pg/mL o en pacientes que no cumplen criterios para COVID 19 severo y Dímero D >3000 ng/mL, antecedentes personal o familiar de enfermedad trombotica venosa, trombofilia, cirugía reciente, gestación o terapia hormonal)(50).

Basados en lo anteriormente expuesto consideramos en el abordaje terapéutico de los pacientes con COVID 19 toma un papel importante la anticoagulación, sin embargo aun sin evidencia por la ausencia de estudios que comparen una estrategia de anticoagulación vs tromboprofilaxis en los pacientes con alto riesgo de desarrollo de eventos tromboticos sin poder documentar un evento tromboembólico, se debe realizar evaluación sistemática de estratificación de riesgo a todos los pacientes con sospecha o casos confirmados de la infección desde el ingreso y durante su estancia hospitalaria, en sala general o en la unidad de cuidado crítico, así como cuando se presente evolución tórpida, refractariedad al manejo convencional, se debe descartar complicaciones asociadas como la embolia pulmonar y contemplar la posibilidad iniciar precozmente heparina de bajo peso molecular a dosis de anticoagulación aun en casos en que no se haya confirmado un evento tromboembólico subyacente. Dado lo anterior se plantea el siguiente algoritmo terapéutico donde en pacientes con bajo riesgo trombotico se recomienda dosis estándar de HBPM de acuerdo al peso, pacientes con riesgo moderado que para nosotros se considera cualquier paciente con o sin antecedentes que aumenten el riesgo trombotico y al menos uno de los laboratorios de perfil de hemostasia alterado se beneficia de HBPM dosis intermedias; y pacientes con 2 o más de estos marcadores alterados se sugiere contemplar de acuerdo al riesgo de sangrado que presente el paciente el inicio de anticoagulación formal.

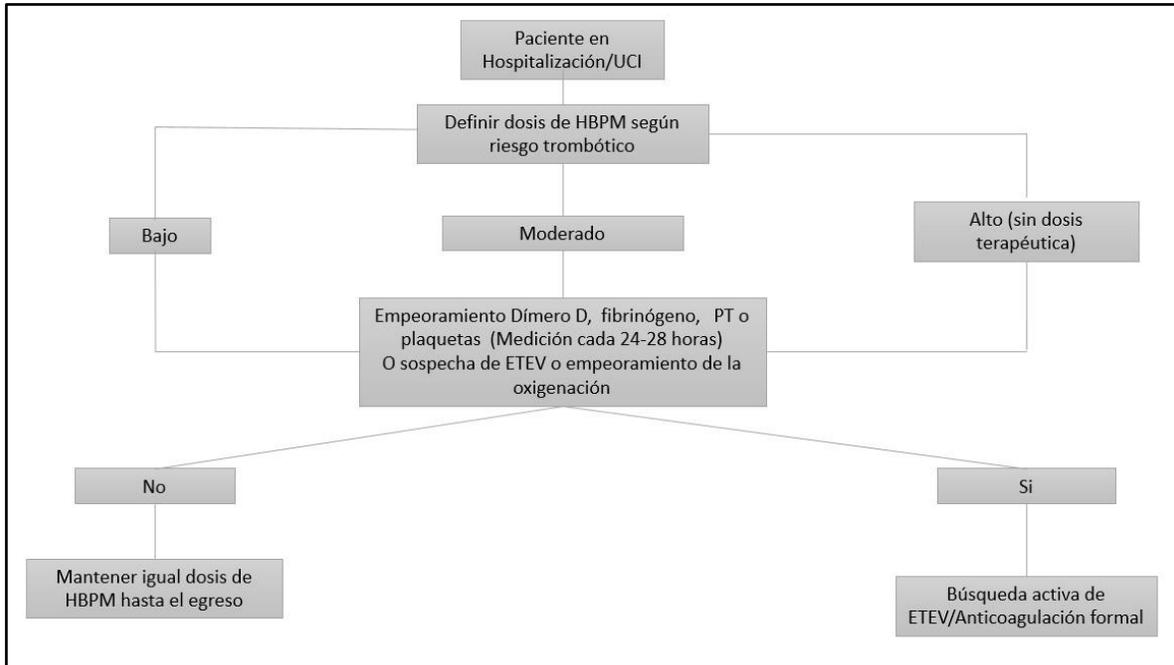


Ilustración 12. Monitorización de parámetros de coagulación y propuesta de conducta terapéutica según sea el caso.

Dosis HBPM
<p>Dosis Profiláctica: <80 kg: 40 mg/24 horas >80 kg: 60 mg/24 horas</p> <p>Dosis Intermedia: 1 mg/kg cada 24 horas o 0.5mg/kg cada 12 horas</p> <p>Dosis Terapéutica: 1 mg/kg cada 12 horas o 1.5mg/kg día</p> <p>Si TFG < 30 ml considere Reducir dosis 50%, uso de HNF, Medir niveles anti Xa</p>

Tabla 1. Dosis de Enoxaparina

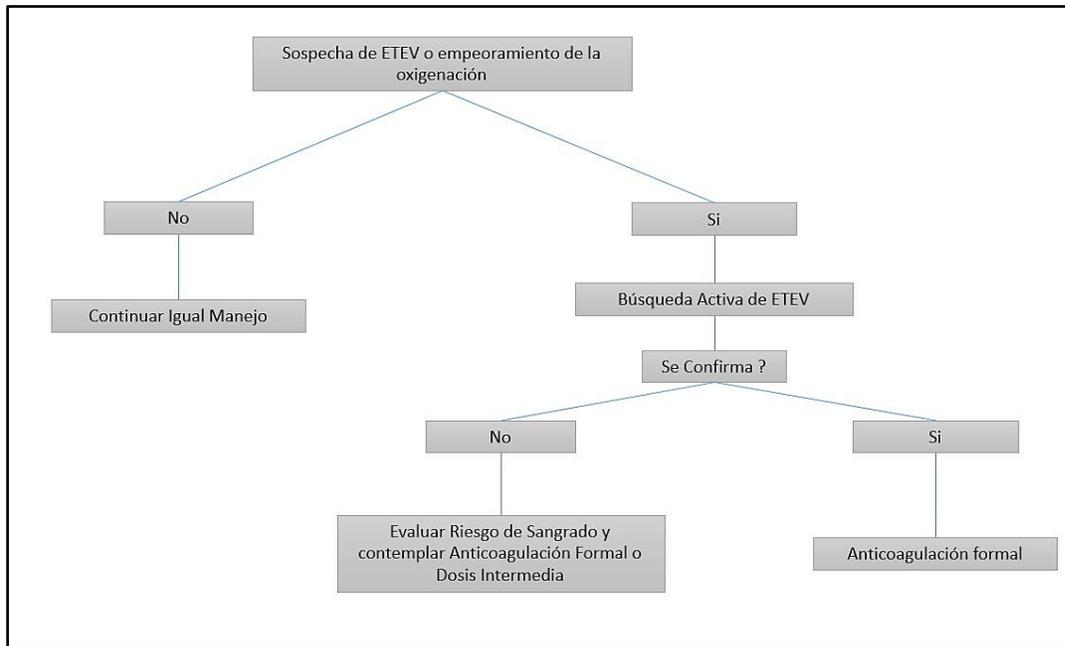


Ilustración 1 4. Evaluación de riesgo de ETEV asociada.

Tromboprofilaxis extendida

Factores de riesgo de trombosis en pacientes con enfermedad médica aguda como la edad mayor a 75 años, cáncer, evento tromboembólico previo, infección aguda o enfermedad respiratoria crónica conllevan un riesgo aun mayor de presentar eventos tromboembólicos (51). Se ha demostrado que en pacientes con alto riesgo la mayoría de eventos ocurren dentro del primer día después de su salida del hospital con una tasa entre el 6 y 9% con 3 o 4 factores de riesgo respectivamente (52)(53). La tromboprofilaxis extendida con anticoagulantes directos en la evidencia disponible ha demostrado que el uso de rivaroxabán (MAGELLAN Y MARINER) y apixabán (ADOPT) no disminuyen significativamente el riesgo de eventos tromboembólicos y si aumentan el riesgo de sangrado. El estudio con betrixabán (APEX) tuvo resultados positivos en cuanto a la reducción de eventos tromboembólicos sin aumentar el riesgo de sangrado mayor, sin embargo, este medicamento no se cuenta en el país. En conclusión, se podría realizar profilaxis extendida en pacientes con alto riesgo de trombosis bajo riesgo de sangrado con Enoxaparín de 7-14 días (54).

La utilización de medicamentos de anticoagulantes directos ha demostrado hallazgos contradictorios de reducción del riesgo de enfermedad tromboembólica en algún estudio asociado a un aumento de riesgo de eventos hemorrágicos incluido sangrado mayor (55)(56).

Se recomienda realizar una estratificación de riesgo de trombosis y de sangrado; y considerar tromboprofilaxis ambulatoria en pacientes con alto riesgo trombótico (movilidad reducida, cáncer, dímero D mayor de 2 veces el valor normal y otras comorbilidades que confieran alto riesgo de trombosis) y bajo riesgo de sangrado (57).

Factores de Riesgo de Sangrado
Riesgo de Sangrado Edad >65 años
Sangrado Previo
Cáncer
Falla Renal
Falla Hepática
Trombocitopenia
ACV previo
Diabetes
Anemia
Tratamiento antiplaquetario
Comorbilidad y reducción de la capacidad funcional
Cirugías recientes
Caídas frecuentes
Abuso de alcohol
Uso de AINES
Riesgo Estimado
Bajo Riesgo: 0 Factores de Riesgo
Riesgo Moderado: 1 Factor de Riesgo
Alto Riesgo: >2 Factores de riesgo

Tabla 2. Factores de riesgo de sangrado. Tomado: Antithrombotic Therapy for VTE Disease CHEST Guideline and Expert Panel Report CHEST 2016; 149(2):315-352

Conclusiones

El virus SARS-CoV-2 es un coronavirus que hasta la fecha no había presentado salto a la especie humana y por ello su expresión como enfermedad (COVID 19) constituye un problema médico grave, potencialmente letal y sin precedentes excepto las graves epidemias por SARS-CoV-1 y el MERS. Los mecanismos de transmisión, el tratamiento potencial y su historia natural son aún campos no bien definidos y representan unos de los más grandes retos en la era moderna. La alta infectividad interpersonal y a través de fómites contaminados ha mostrado ser un factor crítico que justifica la pandemia actual. La variedad del espectro clínico de presentación y la ausencia de tratamiento específico imponen grandes dificultades diagnósticas y terapéuticas que se traducen en una

sobrecarga y saturación de la oferta actual de los sistemas hospitalarios de salud. Su alta tasa de contagio, su impacto sobre las sociedades, las grandes pérdidas tanto humanas y económicas han hecho de esta enfermedad el foco de nuestra atención.

Fisiopatológicamente, la COVID-19 puede tener un compromiso multisistémico muy variado en la gravedad de la presentación, como se ha descrito en los pacientes con infecciones severas el sinergismo de una respuesta inmunitaria innata y la alteración de la hemostasia llevan a los pacientes a desenlaces poco alentadores. De los pacientes que requieren manejo en la unidad de cuidado crítico se ha demostrado una mayor tasa de eventos tromboticos (6)(58). La mayoría de estos pacientes se presentan con niveles muy elevados de Dímero D, Fibrinógeno, modesto descenso de plaquetas y prolongación del tiempo de protrombina, así como marcadores más específicos como la actividad factor de Von Willebrand, Factor VIII, anticoagulante lupico(58). Pero es de resaltar que el comportamiento de esta coagulopatía difiere de la CID asociada a sepsis; en donde los estudios del uso de anticoagulación con heparina ha mostrado impacto en la mortalidad, es claro que esta enfermedad está asociado a un estado hipercoagulable y como tal deberíamos implementar acciones para la detección temprana y monitorización frecuente de estos pacientes ante el alto riesgo de complicaciones tromboembólicas como trombosis venosa profunda, embolismo pulmonar y trombosis arteriales y consideramos iniciar dosis mayores de las usuales para el caso de la trombotoprolaxis como lo recomienda la sociedad española de trombosis y hemostasia, así como la implementación anticoagulación formal en pacientes con alto riesgo trombotico en donde se documente aumento progresivo de los valores de Dímero D, empeoramiento clínico, sospecha una complicación tromboembólica asociada e inclusive en casos seleccionados donde el fenotipo procoagulable del paciente aun si no se haya podido documentar dicho evento confiera un alto riesgo de presentar estos eventos; ya que se considera cuando este se manifiesta significa un estado inflamatorio avanzado con cambios en su mayoría irreversibles y que aumentan la mortalidad de estos pacientes. Hace faltan estudios formales, en donde se pueda evaluar objetivamente esta terapia, entre tanto nuestra recomendación es no descartar la anticoagulación como una medida terapéutica en ese subgrupo de pacientes con infección severa con COVID 19, que muestran un fenotipo protrombotico y en los cuales el riesgo sangrado es bajo o moderado, dependiendo el contexto en el que nos encontremos.

Es muy relevante enfatizar que desconocemos numerosos aspectos fundamentales del virus y la enfermedad en el momento de realizar esta revisión. Por ello, es posible caer en ***argumentum ad ignorantiam*** al igual que otros autores, una falacia de sostener la verdad (o falsedad) de una proposición alegando que no existe prueba de lo contrario. Muchos de los conceptos aquí descritos son, de hecho, extensión de lo conocido en otros escenarios o deducciones fisiopatológicas que no tiene fundamento objetivo en todos los casos. Quienes argumentamos de esta manera en el presente artículo no basamos todos los conceptos en evidencia médica, por ausencia de la misma, pero respondemos a la necesidad de tomar posiciones médicas consensuadas ante el dramático problema de la COVID-19. En consecuencia, debemos reconocer y lidiar humildemente con que mucha de la literatura actual referente a la COVID-19 se basa en esta falacia de ignorancia. Apelar a que «la ausencia de prueba no es prueba de ausencia» de validez de una propuesta médica refleja la posición desesperada y obligada mientras logramos disponer de evidencia científica contrastada y válida.

Bibliografía

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;1–13.
2. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10224):565–74. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30251-8](http://dx.doi.org/10.1016/S01406736(20)30251-8)
3. 2020 EC for DP and C (ECDC). European Centre for Disease Prevention and Control No Title [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>
4. De M de SC. No Title [Internet]. 2020. Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19-pandemic>
5. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;(April):1–4.
6. Middeldorp S, Coppens M, Haaps TF Van, Foppen M, Vlaar AP. Original article Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. 2020;(April):1–19.
7. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: Main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care* [Internet]. 2015;19(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-0151003-9>
8. Yan Z, Wei C, Meng X, Yuanjie L, Yang Y, Jing Z, et al. Análisis clínico de 7 casos de nueva neumonía grave por coronavirus complicada con isquemia de extremidades. *Chinese J Hematol*. 2020;(41).
9. Thomas J. Oxley MD, J. Mocco MD. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020;
10. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q, et al. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients with Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020;1–8.
11. Nasr A, Rossi RS, Pellegrinelli A, Zerbi P. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID-19 cases from Northern Italy Since December 2019 , an outbreak caused by a new coronavirus infection (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 , SARS-CoV-2) disease was reported , starting. 2020;1–11.
12. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;
13. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7.
14. Marcel Levi, Jecko Thachil, Toshiaki Iba JHL. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol*. 2020;2019(20):2019–21.
15. Lillicrap D. Disseminated intravascular coagulation in patients with 2019-nCoV pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):786–7.
16. Marcel Levi MS. How I treat disseminated intravascular coagulation. *Blood* . 2018;131(8):845–54.
17. Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(1):89–95.

18. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. *Br J Haematol*. 2009;145(1):24–33.
19. Umemura Y, Yamakawa K, Ogura H, Yuhara H, Fujimi S. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thromb Haemost*. 2016;14(3):518–30.
20. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, Wada H LMSS on DIC (DIC) of the IS on T and H (ISTH). Towards Definition, Clinical and Laboratory Criteria, and a Scoring System for Disseminated Intravascular Coagulation. *Thromb Haemost*. 2001;86(5):1327-1330.
21. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Thromb Haemost*. 2019;17(11):1989–94.
22. Iba T, Di Nisio M, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: A retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open*. 2017;7(9):1–7.
23. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-). 2020;367(6483):1260–3.
24. Belen-Apak FB, Sarialioglu F. The old but new: Can unfractionated heparin and low molecular weight heparins inhibit proteolytic activation and cellular internalization of SARS-CoV2 by inhibition of host cell proteases? *Med Hypotheses* [Internet]. 2020;142(April):109743. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109743>
25. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Krueger N, Mueller MA, Drosten C, Pohlmann S. The novel coronavirus 2019 (2019-nCoV) uses the SARS-coronavirus receptor ACE2 and the cellular protease TMPRSS2 for entry into target cells. *bioRxiv* [Internet]. 2020;2020.01.31.929042. Available from: <http://biorxiv.org/content/early/2020/01/31/2020.01.31.929042.abstract%0Ahttps://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.01.31.929042v1>
26. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203(2):631–7.
27. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, He T, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020;2019.
28. Muthiah Vaduganathan, M.D., M.P.H., Orly Vardeny, Pharm.D., Thomas Michel, M.D. PD, John J.V. McMurray, M.D., Marc A. Pfeffer, M.D., Ph.D., and Scott D. Solomon MD. Renin – Angiotensin – Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;1653–9.
29. Mancia G, Rea F, Ludergnani M, Apolone G, Corrao G. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockers and the Risk of Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;1–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32356627>
30. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;(April):1020–2.
31. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
32. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10234):1417–8. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30937-5](http://dx.doi.org/10.1016/S01406736(20)30937-5)

33. Shi Y, Wang Y, Shao C, Huang J, Gan J, Huang X, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* [Internet]. 2020;27(5):1451–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41418-020-0530-3>
34. McGonagle D, O'Donnell J, Sharif K, Emery P, Bridgewood C. Immune Mechanisms of Pulmonary Intravascular Coagulopathy (PIC) in COVID-19 Pneumonia. *Lancet Rheumatol* [Internet]. 2020;2019(20):1–9. Available from: https://www.researchgate.net/publication/340621484_Why_the_Immune_Mechanisms_of_Pulmonary_Intravascular_Coagulopathy_in_COVID-19_Pneumonia_are_Distinct_from_Macrophage_Activation_Syndrome_with_Disseminated_Intravascular_Coagulation
35. Gupta N, Zhao YY, Evans CE. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res* [Internet]. 2019;181(January):77–83. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2019.07.013>
36. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1054–62. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S01406736\(20\)30566-3](http://dx.doi.org/10.1016/S01406736(20)30566-3)
37. Adam SS, Key NS, Greenberg CS. D-dimer antigen: Current concepts and future prospects. *Blood*. 2009;113(13):2878–87.
38. Harper PL, Theakston E, Ahmed J, Ockelford P. D-dimer concentration increases with age reducing the clinical value of the D-dimer assay in the elderly. *Intern Med J*. 2007;37(9):607–13.
39. Embolism P. for the Exclusion of Acute Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism. *Ann Intern Med*. 2004;(January 2003):589–607.
40. Trapani LM. Thromboelastography: Current Applications, Future Directions. *Open J Anesthesiol*. 2013;03(01):23–7.
41. Bolliger D, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2012;26(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tmr.2011.07.005>
42. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in Intensive Care Unit. A Report of Thromboelastography Findings and other Parameters of Hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;
43. Thachil J, Tang N, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;0–2.
44. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 1999;341(11):793–800.
45. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost*. 2020;
46. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, Fournier L, et al. Pulmonary embolism in patients with Covid-19 pneumonia. *European Respir J*. 2020;
47. Lisa Baumann Kreuziger, Agnes Lee, David Garcia, Adam Cuker, Mary Cushman, Maria

DeSancho and JMC. COVID-19 and VTE/Anticoagulation: Frequently Asked Questions [Internet]. May 18. 2020. Available from: <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19and-vte-anticoagulation>

48. Song JC, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li WQ, Zhou Z. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res*. 2020;7(1):19.
49. Testa S, Paoletti O, Giorgi-Pierfranceschi M, Pan A. Switch from oral anticoagulants to parenteral heparin in SARS-CoV-2 hospitalized patients. *Intern Emerg Med* [Internet]. 2020;(0123456789):3–5. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11739-020-02331-1>
50. SETH. Recomendaciones De Tromboprofilaxis Y Tratamiento Antitrombótico En Pacientes. *Soc Española Trombos y Hemost*. 2020;
51. Alikhan R, Cohen AT, Combe S, Samama MM, Desjardins L, Eldor A, et al. Risk Factors for Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with Acute Medical Illness: Analysis of the MEDENOX Study. *Arch Intern Med*. 2004;164(9):963–8.
52. Hull RD, Merali T, Mills A, Stevenson AL, Liang J. Venous thromboembolism in elderly highrisk medical patients: Time course of events and influence of risk factors. *Clin Appl Thromb*. 2013;19(4):357–62.
53. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med*. 2007;167(14):1471–5.
54. Dalen JE, Stein PD, Plitt JL, Jaswal N, Alpert JS. Extended Thromboprophylaxis for Medical Patients. *Am J Med* [Internet]. 2020;133(1):9–11. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.05.050>
55. Cohen AT, Spiro TE, Büller HR, Haskell L, Hu D, Hull R, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis in acutely ill medical patients. *N Engl J Med*. 2013;368(6):513–23.
56. Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, Elliott CG, Halperin JL, Hiatt WR, et al. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness. *N Engl J Med*. 2018;379(12):1118–27.
57. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol*. 2020;
58. Helms J, Tacquard C, Severac F, Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020; epub online.