

Estrategias de anticoagulación en pacientes con COVID-19

Anticoagulation strategies in patients with COVID-19.

Rodolfo Jiménez-Soto,¹ Santiago Montiel-Romero,¹ Yvette Neme-Yunes,² María Roberta Demichelis-Gómez,² Sergio Ignacio Inclán-Alarcón²

Resumen

La enfermedad por SARS-CoV-2 (COVID-19) es una enfermedad emergente de interés global. La fisiopatología, el espectro de la manifestación y las complicaciones no están completamente descritas, entre las que destaca la coagulopatía con fenotipo protrombótico asociada con mal pronóstico. Existen diversos mecanismos implicados, como inflamación excesiva, hipoxemia, inmovilización y coagulación intravascular diseminada, entre otros. Al ser un trastorno vascular, la anticoagulación es un punto clave en el tratamiento; sin embargo, en la actualidad no existe evidencia suficiente para establecer un estándar de tratamiento para el manejo de la anticoagulación en estos pacientes. Este artículo es una revisión narrativa de la bibliografía que incluye 55 trabajos de revisión. Se emiten recomendaciones de manejo de coagulopatía asociada con COVID-19 en distintos escenarios basadas en evidencia: anticoagulación profiláctica estándar, profiláctica intermedia o terapéutica durante la hospitalización, al egreso, en manejo ambulatorio y otras condiciones especiales. En la actualidad carecemos de ensayos clínicos prospectivos que evalúen estos escenarios en COVID-19. Se recomienda que todos los pacientes con criterios de ingreso por esta enfermedad reciban anticoagulación profiláctica y valorar un esquema más intensivo de acuerdo con una estrategia individualizada y dinámica.

PALABRAS CLAVE: anticoagulación; coagulación intravascular diseminada; COVID-19; enfermedad tromboembólica venosa.

Abstract

SARS-CoV-2 disease (COVID-19) is an emerging disease of global concern. The pathophysiology, spectrum of presentation, and complications are not fully described, among them is coagulopathy with a prothrombotic phenotype associated with a poor prognosis. There are various mechanisms involved such as excessive inflammation, hypoxemia, immobilization and disseminated intravascular coagulation (DIC), among others. Being a vascular disorder, anticoagulation is a key point in treatment; however, currently there is insufficient evidence to establish a standard of treatment for the management of anticoagulation in these patients. This paper is a narrative review of the literature in which 55 review papers were included. Recommendations for the management of coagulopathy associated with COVID-19 are issued in different evidence-based scenarios: standard prophylactic anticoagulation, intermediate prophylactic or therapeutic during hospitalization, at discharge, in outpatient management and other special conditions. We currently lack prospective clinical trials that evaluate these scenarios in COVID-19. It is recommended that all patients with admission criteria for this disease receive prophylactic anticoagulation and assess a more intensive scheme according to an individualized and dynamic strategy.

KEYWORDS: Anticoagulation; Disseminated intravascular coagulation; COVID-19; Venous thromboembolic disease.

¹ Residente de Medicina Interna.

² Departamento de Hematología. Centro Médico ABC, Ciudad de México, México.

Recibido: agosto 2020

Aceptado: septiembre 2020

Correspondencia

Rodolfo Jiménez Soto
jsrodo25@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Jiménez-Soto R, Montiel-Romero S, Neme-Yunes Y, Demichelis-Gómez MR, Inclán-Alarcón SI. Estrategias de anticoagulación en pacientes con COVID-19. Hematol Méx. 2020; 21 (4): 210-224.
https://doi.org/10.24245/rev_hematol.v21i4.4727

ANTECEDENTES

Los coronavirus son una familia grande de virus de ARN, en la que se han identificado siete cepas, entre las que se encuentra el SARS-CoV-2, causante de COVID-19, una enfermedad emergente de interés mundial.¹ La pandemia causada por este microorganismo tiene manifestaciones y desenlaces que han cambiado la práctica clínica en todo el mundo.²

La fisiopatología, el espectro de la manifestación de COVID-19 y las complicaciones no están completamente descritas.^{3,4} Las manifestaciones clínicas van desde una enfermedad asintomática o leve hasta un estado crítico francamente inflamatorio, sepsis grave, choque séptico y muerte.⁴

La clasificación actual de la Organización Mundial de la salud (OMS) divide a la enfermedad en tres subgrupos: 1) enfermedad leve (81% de los casos), 2) severa (14% de los casos) y 3) crítica (5% de los casos).⁵ En el primer grupo se encuentran los pacientes que manifiestan síntomas generales inespecíficos, como fiebre, fatiga, tos, malestar general, mialgias, odinofagia, entre otros. El segundo grupo se define por los pacientes con disnea, frecuencia respiratoria de al menos 30 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno al aire ambiente de 93% o menor, $\text{PaO}_2:\text{FiO}_2 < 300$ mmHg, infiltrados en más de 50% de los campos pulmonares a las 24-48 horas de inicio de los síntomas. El tercer grupo lo comprenden los pacientes con neumonía bilateral, inflamación sistémica, disfunción endotelial, coagulopatía, síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque séptico e insuficiencia multiorgánica (lesión renal, cardíaca, hepática, entre otras).⁵⁻⁷ La Sociedad Internacional de Neumología divide a la enfermedad en tres fases: 1) asintomática o sintomática sin mayor progresión, 2) fase pulmonar en la que el virus infiltra este órgano y continúa su replicación, que se caracteriza por vasodilatación, incremento

de permeabilidad endotelial y reclutamiento leucocitario que desencadena lesión pulmonar, hipoxemia y daño cardiovascular, 3) finalmente, un pequeño subgrupo de pacientes continúa amplificando el ARN viral que condiciona una importante inflamación sistémica, a la que se denomina síndrome de liberación de citocinas, siendo la principal proteína inflamatoria la interleucina 6 (IL-6), que promueve la diferenciación y proliferación de linfocitos B.²

Entre las principales complicaciones de esta enfermedad están los fenómenos hematológicos, destaca la coagulopatía, particularmente coagulación intravascular diseminada con fenotipo protrombótico que se asocia con mal pronóstico.⁸⁻¹¹ Los fenómenos trombóticos en enfermedad severa se han descrito, según la serie, en 8% a más de 30% de los pacientes.¹²

Se han establecido recomendaciones para la profilaxis farmacológica y manejo de la enfermedad tromboembólica venosa en COVID-19; sin embargo, en la actualidad no existen guías establecidas ni evidencia suficiente para establecer un estándar de tratamiento para el manejo de la anticoagulación en estos pacientes.

El propósito de esta revisión es mostrar la evidencia actual de las estrategias de anticoagulación profiláctica y terapéutica en pacientes con COVID-19 de acuerdo con el riesgo trombótico.

Se realizó una revisión narrativa basada en una búsqueda en distintas bases de datos y revistas médicas: MEDLINE (PubMed), NEJM, JAMA, BMJ, Lancet, así como artículos originales y guías emitidas por distintas sociedades médicas. La búsqueda comprendió el periodo del 1 de enero de 2020 al 14 de julio de 2020. Los criterios de búsqueda incluyeron los siguientes términos: *coronavirus* combinado con: *SARS-CoV-2*, *COVID-19*, *coagulopathy*, *anticoagulation*, *thrombosis*, *disseminated intravascular coagula-*

tion, cytokine release syndrome. De la búsqueda realizada incluimos 55 trabajos en esta revisión.

DISCUSIÓN

Generalidades

Los reportes clínicos en todo el mundo sugieren que COVID-19 es una confluencia de disfunción vascular, trombosis e inflamación sistémica.¹³

Se ha documentado que los pacientes con esta infección están predispuestos a tromboembolismo venoso y arterial por mecanismos de inflamación excesiva, hipoxemia, inmovilización y por la existencia de coagulación intravascular diseminada,¹⁴ esta última es prevalente en, incluso, 71% de los pacientes que fallecieron por esta enfermedad, de acuerdo con los criterios de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH por sus siglas en inglés).¹⁵

Hasta el día de hoy, se han descrito diferentes factores que contribuyen al efecto protrombótico de COVID-19, como hipoxemia, daño endotelial arterial y venoso, inflamación exuberante, activación plaquetaria, trombosis microvascular e incluso mecanismos autoinmunitarios.^{8,16}

La hipoxemia se genera por diversos mecanismos, como daño alveolar directo y trombosis.¹⁷ En una neumonía severa existe un estado procoagulante, no solo por el incremento de la viscosidad sanguínea, sino también por la señalización de la transcripción inducida por hipoxia, perpetuando la relación hipoxemia-trombosis.¹⁸ También es bien conocido que las infecciones virales provocan una importante respuesta inflamatoria sistémica causando alteración en el balance de los mecanismos procoagulantes y anticoagulantes (disfunción endotelial, elevación del factor de von Willebrand, activación de los receptores Toll-like y de las vías del factor tisular, entre otros). Se cree que la inmunosupresión, la

activación endotelial y el daño tisular mediado por efecto viral culmina en disfunción orgánica, evidenciado por los hallazgos histológicos con necrosis franca y viriones. Por otro lado, las interacciones entre macrófagos, monocitos, células endoteliales, plaquetas y linfocitos desempeñan un papel crítico en el efecto procoagulante de las infecciones virales.^{3,4,13}

La familia de los coronavirus se ha asociado con síndrome de dificultad respiratoria aguda debido a una respuesta protrombótica para prevenir la hemorragia alveolar difusa. Asimismo, existe una activación plaquetaria mediada por el estímulo antigénico del coronavirus con el fin de facilitar la eliminación de patógenos a través de activación leucocitaria y formación de trombos.^{3,4} En autopsias de pacientes críticos por COVID-19, se observó oclusión y formación de microtrombos a lo largo de las paredes pulmonares.¹⁹

Como se mencionó, el factor protrombótico de la respuesta inmunitaria también participa en el fenómeno tromboembólico de esta enfermedad. Se ha descrito la existencia de anticuerpos antifosfolípidicos, contribuyendo de forma indirecta al daño inmunológico.^{3,20} Incluso, la prolongación del TTPa puede deberse a la existencia de un inhibidor de la coagulación, ya sea específico, como el anticuerpo contra el factor VIII o inespecífico, como el anticoagulante lúpico, como se vio en un estudio de 34 pacientes, en el que 31 (94%) fueron positivos al mismo.²¹

Existen reportes de casos de pacientes con COVID-19 y coagulopatía clínicamente significativa con anticuerpos antifosfolípidicos (anticardiolipina IgA y anti-β2-glicoproteína I IgA e IgG), con múltiples infartos cerebrales e isquemia de extremidades. El desarrollo de estos anticuerpos puede conducir a eventos trombóticos, que es difícil diferenciar de otras causas de trombosis multifocal en pacientes críticos, como coagulación intravascular diseminada, tromboci-

topenia inducida por heparina o microangiopatía trombótica. Es importante considerar que, en infecciones virales o estados críticos agudos, los anticuerpos pueden identificarse transitoriamente sin tener mayor relevancia clínica, por lo que deben tomarse estos resultados con reserva.²²

También se ha considerado al COVID-19 una especie de vasculitis sistémica, ya que comparte características con otras vasculopatías inflamatorias, como: linfopenia, estado hipercoagulable y disfunción microvascular.¹³

Otra manifestación del factor inmunológico en esta afección es el síndrome de liberación de citocinas, que sobreviene por la sobreactivación del sistema inmunológico como respuesta a la infección viral, con liberación exagerada de citocinas, que es dañina para el huésped, ocasionando insuficiencia multiorgánica. Este síndrome se da no solo por la IL-6, sino también por IL-2, IL-7, factor estimulante de colonias de granulocitos, factor de necrosis tumoral alfa, entre otros.² Todo esto culmina en un ambiente de respuesta inflamatoria sistémica, acelerando la muerte celular a nivel pulmonar, hepático, cardíaco, renal, adrenal y vascular que conlleva a la disfunción multiorgánica.¹⁵ Entre los fenómenos protrombóticos en la infección por COVID-19, uno de los factores mejor identificados es la coagulación intravascular diseminada. La ISTH propuso una categoría ya validada para identificar pacientes en una fase temprana de sepsis denominada coagulopatía inducida por sepsis, ya que se presume a la coagulación intravascular diseminada como un continuo de la coagulopatía inducida por sepsis. La existencia de coagulopatía inducida por sepsis-coagulación intravascular diseminada se relaciona con aumento en la mortalidad en pacientes con sepsis.¹⁶

En general, los factores individuales de mayor riesgo de padecer enfermedad severa por CO-

VID-19 son: género masculino, edad mayor de 64 años, obesidad, enfermedad cardiovascular (infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular y enfermedad tromboembólica venosa previa), diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cáncer, enfermedad renal crónica, enfermedad hepática crónica, trasplante sólido o de células progenitoras hematopoyéticas, estados de inmunosupresión congénita o adquiridos, como enfermedad injerto contra huésped o infección por VIH con conteo bajo de linfocitos T CD4⁺. Asimismo, los factores clínicos de mayor riesgo son la fiebre persistente, taquicardia (> 125 latidos por minuto), taquipnea (frecuencia respiratoria > 24 respiraciones por minuto), saturación baja (< 92% al aire ambiente), entre otros.^{2,15,18,23,24}

Marcadores de laboratorio

En diversas cohortes internacionales se han reportado las características clínicas y de laboratorio típicos en pacientes con coagulopatía por COVID-19.¹⁴ Los hallazgos hematológicos más frecuentes son: leucopenia, leucocitosis y linfopenia (70-80% de los casos)¹⁰ y trombocitopenia leve (95% de los casos, pero solo 20.7% son menores a $125 \times 10^9/L$),¹¹ esta última es un factor de mal pronóstico (morbilidad y mortalidad).²⁵

Los marcadores de inflamación que se han correlacionado de manera significativa con severidad son: elevación del dímero D (> 1000 ng/mL), CPK (> 2 veces LSN), PCR convencional > 100 mg/dL, DHL > 245 U/L, troponinas elevadas, linfopenia al ingreso (< $0.8 \times 10^3/\mu L$), IL-6 > 40 pg/mL, ferritina > 300 $\mu g/L$, entre otros.^{2,26} Asimismo, otros factores relacionados con mal pronóstico son: prolongación de tiempos de coagulación, deficiencia de vitamina D o la elevación de otros reactantes de fase aguda, como VSG y fibrinógeno al ingreso.^{23-25,27}

La trombocitopenia es un indicador de mortalidad en sepsis. Este fenómeno también se observa en pacientes con COVID-19. En un metanálisis de nueve estudios con cerca de 400 pacientes con enfermedad severa, se identificó una cuenta plaquetaria significativamente más baja relacionada con mayor severidad (OR 5.1; IC95%: 1.8-14.6).¹¹

La trombocitopenia y la elevación del dímero D son explicables por la activación excesiva de la coagulación y aumento en la agregación plaquetaria. De manera inicial la coagulopatía en COVID-19 cursa con elevación del dímero-D y de los productos de degradación de fibrina/fibrinógeno, mientras que las anormalidades del TP, TTPa y la disminución en la cuenta plaquetaria aparecen de manera más tardía.²⁶

El dímero D es un marcador de formación y degradación de fibrina, útil para el reconocimiento temprano de los pacientes con riesgo alto de complicaciones trombóticas.⁸ En el estudio realizado por Yin y colaboradores en China se analizaron 449 pacientes con neumonía por COVID-19, demostrando mayor mortalidad a 28 días en los pacientes con aumento inicial del dímero D.¹⁸

En otro análisis de 191 pacientes en los principales centros en Wuhan, China, la mortalidad reportada fue de 28% y los parámetros de laboratorio asociados con ese desenlace fueron elevación del dímero D ≥ 1000 ng/mL al ingreso, prolongación del TP por más de 3 segundos y del TTPa por más de 5 segundos, IL-6 > 40 pg/mL,²⁵ troponinas (por encima de la percentila 99 en 8-12% de los casos) y la existencia de otras comorbilidades.^{26,28,29}

En cuanto al fibrinógeno, se ha visto su utilidad en diferenciar coagulopatía por COVID-19 vs coagulación intravascular diseminada aguda típica, en la que el fibrinógeno se ve disminu-

do. En cambio, en pacientes con COVID-19 el fibrinógeno se encuentra notablemente elevado, probablemente como reactante de fase aguda.^{28,30} La elevación del fibrinógeno también se ha asociado con hipercoagulabilidad y resistencia a la heparina.³¹

En cuanto a las citocinas proinflamatorias, las concentraciones de IL-6 en COVID-19 se encuentran elevadas, pero en menor proporción en comparación con el síndrome de liberación de citocinas clásico en donde se eleva hasta concentraciones cercanas a 10,000 pg/mL, lo que sugiere la participación de otras citocinas.¹³

Enfermedad tromboembólica venosa en COVID-19

La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con COVID-19 en unidades de cuidados intensivos es mayor en comparación con lo reportado en otras enfermedades.⁸ En series internacionales se ha demostrado en términos histopatológicos la existencia de trombosis microvascular y hemorragia pulmonar, por lo que la anticoagulación profiláctica se ha usado como parte del tratamiento de enfermos críticos que tienen concentraciones elevadas de dímero D, alteraciones en los parámetros de coagulación, coagulación intravascular diseminada, síndrome de liberación de citocinas o insuficiencia orgánica múltiple.³²

A pesar de la tromboprofilaxis, un alto número de pacientes con COVID-19 y síndrome de dificultad respiratoria aguda padecen complicaciones trombóticas. Según el estudio francés del grupo CRICS-TRIGGERSEP, la incidencia de tromboembolia pulmonar (TEP) en pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por COVID-19 fue mayor que en los pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda por otra causa distinta a COVID-19, 11.7 vs 2.1%, con OR = 6.2 (1.6-23.4; p = 0.008).¹⁶ La expe-

riencia clínica en COVID-19 demuestra que los pacientes con frecuencia manifiestan trombosis de catéter, en filtros de diálisis y sitios inusuales, como isquemia de extremidades, ictus, entre otros.³¹ En un estudio de lesión renal por esta enfermedad, se demostró trombosis del circuito de terapia de reemplazo renal continuo en 28 de 29 pacientes (96.6%).¹⁶

En un estudio danés multicéntrico se evaluaron 184 pacientes con COVID-19 en la unidad de terapia intensiva (UTI) que recibían trombotrombolisis y el desenlace analizado fue la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa y trombosis arterial, encontrando 31% de incidencia acumulada (IC95%: 20-41%). La incidencia de enfermedad tromboembólica venosa en estos pacientes fue mayor comparada con otras causas de coagulación intravascular diseminada asociadas con coagulopatía inducida por sepsis. Los predictores independientes para eventos tromboticos fueron la edad (HR ajustado 1.05/ año, IC95%: 1.004-1.01) y coagulopatía, definida como prolongación del TP > 3 segundos o de TTPa > 5 segundos.¹⁴

Cui y su grupo reportaron una prevalencia de enfermedad tromboembólica venosa en 81 pacientes con COVID-19 severo en la UTI, mientras que la incidencia de enfermedad tromboembólica venosa sin trombotrombolisis fue de 25% y 40% de ellos murieron. En el análisis se concluyó que un valor de dímero D mayor a 1500 ng/mL (intervalo de 0-500) es predictor de enfermedad tromboembólica venosa en estos pacientes, con sensibilidad de 85%, especificidad de 88.5% y valor predictivo negativo de 94.7%.^{8,33}

En el estudio más extenso reportado a la fecha, se incluyeron 1099 pacientes en 55 hospitales en China. La elevación del dímero D $\geq$ 500 ng/mL se identificó en 260/560 (46.4%) de los pacientes. El dímero D al ingreso fue de 2120 ng/mL (770- 5270 ng/mL) en los no supervivientes,

mientras que en el grupo de supervivientes fue de 610 ng/mL (350-1290 ng/mL). El dímero D elevado con concentraciones de 2400 ng/mL (600-14,100) fue predictor de requerimiento de UTI, comparado con una concentración de dímero D de 500 ng/mL (300-800, $p = 0.0042$) en los que no requirieron cuidados intensivos.¹¹

En otro estudio alemán se realizaron 12 autopsias documentando trombosis venosa profunda en 7 de los casos (58%), en quienes no se sospechó trombosis *premortem*, la tromboembolia pulmonar masiva fue la causa directa de muerte en 4 casos. Como hallazgo interesante, en todos los casos de trombosis venosa profunda estuvieron afectadas ambas extremidades inferiores.³

Con la información actual, se han propuesto dos nuevas afecciones: 1) la coagulopatía por COVID-19, producto de diversos mecanismos de inflamación previamente mencionados, identificada en 71.4% de los pacientes no supervivientes vs 0.6% de supervivientes de Wuhan^{24,26} y 2) la coagulopatía intravascular pulmonar (PIC), secundaria a inflamación pulmonar bilateral observada en esta enfermedad.^{24,26,30}

Los mecanismos previamente descritos contribuyen a la descripción clásica de la tríada de Virchow: hipercoagulabilidad, estasis y lesión/inflamación por el síndrome de dificultad respiratoria aguda.³¹

Tratamiento

El manejo de los pacientes con COVID-19 es desafiante por el incipiente conocimiento de su fisiopatología.¹⁷ Al postular que esta enfermedad es también un trastorno vascular, la anticoagulación es, entonces, un punto clave en el tratamiento; sin embargo, hasta el momento no existe un tratamiento estandarizado para la trombotrombolisis en estos pacientes.¹³

Al momento de esta revisión, no hay un tratamiento aprobado contra esta enfermedad, pero existen alternativas que han surgido de acuerdo con diversos ensayos clínicos. Los esquemas de tratamiento se han dividido de acuerdo con la gravedad para manejo ambulatorio o intrahospitalario, e incluyen estrategias como el apoyo de oxígeno con distintos dispositivos, administración de antivirales, antibióticos, esteroides, anticuerpos monoclonales como tocilizumab (dirigido al receptor de IL-6), inmunoglobulina intravenosa, plasma convaleciente y anticoagulantes, sin tener a la fecha un tratamiento establecido.^{2,34-36}

La terapia trombolítica tiene conocidos efectos adversos que son de relevancia clínica, como el sangrado mayor, por lo que solo se recomienda en el contexto de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, evento cerebrovascular isquémico agudo, trombosis arterial o venosa profunda con afectación tisular, o TEP con daño hemodinámico.³⁷ En la actualidad solo hay reportes de casos del uso de r-tPA en pacientes críticos con esta enfermedad, en ventilación mecánica y sistema de oxigenación por membrana extracorpórea con beneficio transitorio.^{10,38} Los pacientes críticamente enfermos en la UTI son los de mayor riesgo trombótico, tanto por la existencia de factores individuales relacionados con el paciente (edad, inmovilización, obesidad, antecedente personal o familiar de enfermedad tromboembólica venosa, cáncer, sepsis, insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca, embarazo, enfermedad cerebrovascular, traumatismo, cirugía reciente, enfermedad preexistente con daño endotelial) y factores relacionados con los cuidados críticos (sedación, inmovilización, vasopresores, estado de choque, uso de catéteres venosos centrales, estados de malnutrición y disfunción hepática que interfiera con la producción de los factores de la coagulación).^{8,9,15,23} La terapia anticoagulante se asocia con menor mortalidad en pacientes con coagulo-

patía inducida por sepsis y elevación marcada de dímero D.⁸ Se sabe que tal elevación, así como la propia sepsis y la coagulopatía por consumo son indicadores de mortalidad. A pesar de esta información no hay evidencia suficiente para iniciar anticoagulación terapéutica en pacientes con COVID-19, basada solo en el valor de este marcador.²⁶ Si bien, la coagulación intravascular diseminada es un fenómeno ampliamente estudiado, la alta incidencia de coagulación intravascular diseminada trombótica en pacientes con COVID-19 es aún una afección poco experimentada y, hasta el momento, no contamos con ensayos controlados con distribución al azar, ni suficiente evidencia para sustentar lineamientos definidos para manejo de la anticoagulación.³¹ Se recomienda determinar tiempos de coagulación y cuenta plaquetaria en todos los pacientes al diagnóstico de COVID-19, para la valoración pronóstica y terapéutica. En los pacientes que han fallecido por COVID-19, la elevación del dímero D y el descenso de fibrinógeno asociado con coagulación intravascular diseminada se observa en promedio a los 7-11 días del inicio de los síntomas y de 4-10 días del ingreso hospitalario promedio. Estos factores se asocian con gravedad de la enfermedad y con requerimiento de cuidados críticos.²⁶

Al momento del diagnóstico se sugiere medir: dímero D, TP y cuenta plaquetaria, en orden de importancia, para estratificar el riesgo trombótico. Si es posible, debe medirse el fibrinógeno, siguiendo las recomendaciones de la ISTH para manejo de la coagulación intravascular diseminada.¹¹ Asimismo, se recomienda calcular la coagulación intravascular diseminada y el índice de coagulopatía inducida por sepsis (**Cuadro 1**).

En un estudio de Tang y colaboradores se observó que la aparición de coagulación intravascular diseminada en el día 4 de estancia hospitalaria fue de 71.4% de los pacientes que no sobrevivieron a la enfermedad, comparado con los pacientes

Cuadro 1. Comparación entre los índices coagulación intravascular diseminada (CID) y coagulopatía inducida por sepsis (SIC)

		Índice CID	Índice SIC
Característica plaquetaria (10 ⁹ /L)	Puntaje	Rango	Rango
Cuenta	2	< 50	< 100
	1	≥ 50, < 100	≥ 100, < 150
Dímero D	3	Incremento importante	-
	2	Incremento moderado	-
Tiempo de protrombina (TP en segundos)	2	≥ 6	(> 1.4)
	1	≥ 3, < 6	(> 1.2, ≤ 1.4)
Fibrinógeno (mg/dL)	1	< 100	-
Índice SOFA	2	-	≥ 2
	1	-	1
Puntaje total		≥ 5	≥ 4

Adaptado de la referencia 39.

con coagulación intravascular diseminada que sí sobrevivieron (0.6%). Lo anterior refleja la importancia de vigilar regularmente estos parámetros de coagulación, y son también recomendaciones bien definidas en las guías para el manejo de la coagulación intravascular diseminada-coagulopatía inducida por sepsis.^{11,39}

De acuerdo con la ISTH, se sugiere que en pacientes con dímero D elevado (definido como incremento de tres a cuatro veces el LSN), debe considerarse ingreso hospitalario incluso en ausencia de otros síntomas que sugieran gravedad de la enfermedad (aumento en la generación de trombina y alta probabilidad de complicaciones).^{8,11} Las recomendaciones actuales sugieren que todos los pacientes hospitalizados deben recibir al menos trombopprofilaxis farmacológica (**Figura 1**).^{8,40}

Esquemas

Escenario profiláctico

Diversas sociedades sugieren que todos los pacientes ingresados reciban trombopprofilaxis

o anticoagulación terapéutica con heparinas de bajo peso molecular, a menos que tengan contraindicaciones absolutas, como son: sangrado activo o una cuenta plaquetaria < 25 x 10⁹/L. La prolongación de TP y TTPa no son contraindicaciones para el inicio de anticoagulación.^{16,21} La ISTH recomienda las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) al ser medicamentos seguros y con menor riesgo de causar sangrado. Asimismo, la Sociedad Americana de Hematología (ASH por sus siglas en inglés) agrega fondaparinux como alternativa a las heparinas de bajo peso molecular. La vigilancia de los tiempos de coagulación, concentraciones de fibrinógeno y de la función renal es indispensable en todo paciente crítico.^{16,21}

La Organización Mundial de la Salud emitió una guía provisional de manejo en COVID-19 en la que recomienda la trombopprofilaxis con heparinas de bajo peso molecular cada 24 horas o heparina no fraccionada cada 12 horas, la primera es la de elección al tener las ventajas de poder aplicarse una vez al día, reduciendo así la exposición del personal de salud, el tiempo de uso del equipo de protección personal y al

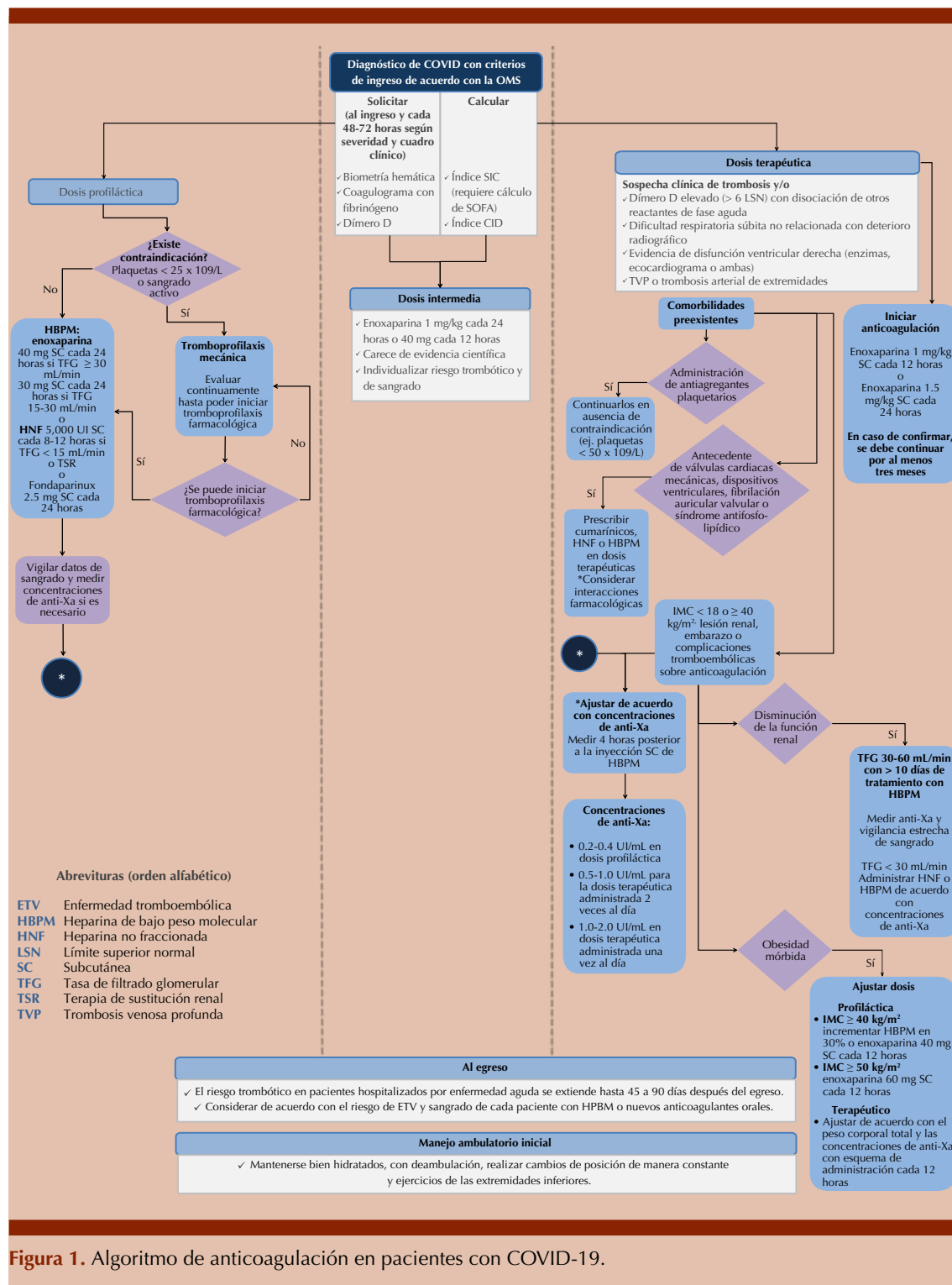


Figura 1. Algoritmo de anticoagulación en pacientes con COVID-19.

no tener interacciones farmacológicas con las terapias experimentales existentes contra esta enfermedad.²³ Otro razonamiento a favor de la administración de heparinas de bajo peso molecular es que ha demostrado tener efectos antiinflamatorios, disminución de la generación de trombina modificando así el curso natural de la coagulación intravascular diseminada, anticomplemento y regulación negativa de las concentraciones de IL-6.^{18,23,28,41,42}

En caso de tener contraindicación, se sugiere la trombopprofilaxis mecánica con dispositivos de compresión neumática y evaluar continuamente al paciente para poder iniciar la trombopprofilaxis farmacológica en cuanto sea posible.^{8,23,32,28}

La dosis de trombopprofilaxis farmacológica recomendada es de 40 mg de enoxaparina subcutánea (SC) al día si la tasa de filtrado glomerular (TFG) es > 30 mL/min, 30 mg/día vía SC si la TFG es de 15 a 30 mL/min y en TFG < 15 mL/min o terapia de sustitución renal se recomienda heparina no fraccionada al tener menor eliminación renal.⁴³

No se cuenta con evidencia suficiente a favor o en contra de la administración de dosis intermedia o profiláctica en este grupo de pacientes.^{38,44} El concepto de administrar enoxaparina (1 mg/kg cada 12 horas) como anticoagulación terapéutica en COVID-19 para prevención de trombosis microvascular durante la infección severa o crítica no está recomendado.²⁶ Si bien los protocolos de anticoagulación varían de acuerdo con cada institución, una recomendación es una dosis intermedia con heparinas de bajo peso molecular calculada a 0.5 mg/kg o dosis profiláctica dos veces al día.³²

La decisión de escalar la dosis de anticoagulante de acuerdo con el dímero D carece de evidencia científica que soporte esa estrategia terapéutica. Se recomienda individualizar el riesgo trombo-

co y de sangrado. Por ejemplo, la guía francesa recomienda anticoagulación terapéutica en todo paciente con fibrinógeno > 800 mg/dL o dímero D > 3000 ng/mL.¹⁶

La prevalencia de diversos factores de riesgo protrombóticos genéticos varía entre las diferentes etnias. Por ejemplo, en la población asiática, los estados protrombóticos (factor V de Leiden, factor VII y VIII, menores concentraciones de dímero D, entre otros)^{45,46} son hasta cuatro veces menos frecuentes con respecto a otras etnias, por lo que deben individualizarse las estrategias de trombopprofilaxis y ajustarlas a las recomendaciones locales.^{19,30,47}

Al tratarse de pacientes potencialmente graves y con otras comorbilidades, es necesario tomar en cuenta las alteraciones farmacocinéticas de las diferentes heparinas para el ajuste de la anticoagulación en estos enfermos, ya sea por factores relacionados con la absorción, metabolismo y eliminación renal o hepática, así como por las potenciales interacciones farmacológicas.

En pacientes con administración crónica de antiagregantes plaquetarios, se recomienda continuar su administración mientras exista una indicación clara para la prescripción de los mismos.²³ En pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, dispositivos ventriculares, fibrilación auricular valvular y síndrome antifosfolipídico se sugiere continuar el tratamiento con warfarina mientras sea posible.⁴⁴

En caso de administración crónica de anticoagulantes orales, se recomienda cambiar a heparinas de bajo peso molecular durante la hospitalización, con el objetivo de prevenir interacciones farmacológicas, complicaciones hemorrágicas y facilitar el manejo de la terapia anticoagulante. Diversos antiagregantes y anticoagulantes (antagonistas de vitamina K y apixabán) inhiben el metabolismo de CYP3A4,

por lo que su combinación debe ser cautelosa.²³ En un estudio efectuado por Tang se incluyeron 449 pacientes con COVID-19 grave, de los que 99 recibieron heparina en dosis profiláctica (94 con heparinas de bajo peso molecular 40-60 mg/día y 5 con UFH 10,000-15,000 U/día),¹⁹ y no se encontró diferencia significativa en la mortalidad a 28 días en comparación con el grupo control que no recibió tromboprofilaxis; sin embargo, los pacientes con un índice SIC ≥ 4 sí demostraron beneficio de recibir anticoagulación con heparinas de bajo peso molecular al disminuir la mortalidad (40 vs 64.2%, $p = 0.029$), así como en los pacientes que tenía dímero D más de 6 veces el LSN (32.8 vs 52.4%, $p = 0.017$).¹¹

Escenario terapéutico

En pacientes críticos, debe tenerse alta sospecha clínica de trombosis, particularmente en los pacientes con elevación persistente del dímero D (que se eleva por diversas causas: edad, infección, traumatismo, procedimientos, cáncer, entre otros) a pesar de una franca mejoría en el resto de los reactantes de fase aguda; deterioro respiratorio no justificado por la lesión pulmonar existente; evidencia de disfunción ventricular derecha reflejada por elevación de enzimas cardíacas o ecocardiografía, o trombosis venosa/arterial de extremidades inferiores por ultrasonido.^{23,25,26}

Los pacientes con enfermedad crítica pueden estar clínicamente inestables para ser transportados y obtener un estudio de imagen que confirme la sospecha diagnóstica de trombosis.³¹ Otra barrera para realizar estudios de imagen (ultrasonido y tomografía) es el escenario de pronación.²³ En angiotomografías convencionales se han reportado casos sin trombos pulmonares, pero con técnicas novedosas de tomografía con energía dual se ha incrementando el rendimiento diagnóstico al demostrar anomalías vasculares y de la perfusión.¹⁷

Por estas razones, en pacientes con alta sospecha clínica de trombosis, se recomienda prescribir dosis terapéutica de anticoagulación hasta lograr descartar esa complicación. La dosis recomendada en estos escenarios es de enoxaparina (1 mg/kg SC cada 12 horas o 1.5 mg/kg SC cada 24 horas) y continuarla por al menos tres meses en pacientes con trombosis establecida.³⁸

Condiciones especiales

Como se mencionó, la obesidad es un factor de riesgo importante de complicaciones en esta enfermedad. En pacientes con extremos de índice de masa corporal se altera la farmacocinética de la heparinas de bajo peso molecular, por lo que se recomienda ajustar la dosis de acuerdo con las concentraciones de anti-Xa.^{26,31,48} Otros escenarios en los que debe considerarse el uso de esta estrategia son: lesión renal, embarazadas, población pediátrica y complicaciones tromboembólicas a pesar de anticoagulación.⁴⁹

Las concentraciones de anti-Xa deben determinarse 4 horas posteriores a la inyección SC de heparinas de bajo peso molecular.^{37,49} La actividad de anti-Xa debe determinarse a través de un método cromogénico y con una curva de calibración basada en la heparina de bajo peso molecular prescrita.^{49,50} En general, se recomienda que las concentraciones pico de heparinas de bajo peso molecular sean de 0.2-0.4 UI/mL en dosis profiláctica y 0.5-1.0 UI/mL para la dosis terapéutica administrada dos veces al día y 1.0-2.0 UI/mL en dosis terapéutica administrada una vez al día (**Cuadro 2**).^{48,49} En pacientes con obesidad mórbida ($\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$) existen varias recomendaciones para la tromboprofilaxis farmacológica, ya sea incrementar la dosis profiláctica de heparinas de bajo peso molecular en 30%;⁴⁹ administrar enoxaparina 40 mg SC cada 12 horas o 60 mg SC cada 12 horas si el $\text{IMC} \geq 50 \text{ kg/m}^2$.⁴⁸

Cuadro 2. Nomograma de Monagle y su grupo para ajuste de dosis de HBPM

Concentraciones anti Xa (UI/mL)	¿Detener siguiente dosis?	Cambio de dosis	Próxima concentración de anti Xa (UI/mL)
< 0.35	No	Incrementar 25%	4 horas después del ajuste
0.35-0.49	No	Incrementar 10%	4 horas después del ajuste
0.5-1.0	No	No	Al siguiente día, luego semanal, luego mensual
1.1-1.5	No	Incrementar 20%	Antes de la próxima dosis
1.6-2	3 horas	Incrementar 30%	Antes de la próxima dosis y 4 horas después del ajuste
> 2.0	Hasta obtener anti-Xa < 0.5 UI/mL	Incrementar 40%	Antes de la próxima dosis y cada 12 horas hasta alcanzar concentraciones de anti Xa < 0.5 UI/mL

Adaptado de la referencia 49.

En el escenario terapéutico, se recomienda el ajuste de la dosis de HBPM de acuerdo con el peso corporal total y las concentraciones de anti-Xa y no basándose en la dosis máxima recomendada por el fabricante.⁵¹ Igualmente se recomienda administrar la heparina de bajo peso molecular con la dosis correspondiente cada 12 horas (**Cuadro 3**).⁴⁹

En pacientes con disminución de la función renal, se recomienda el ajuste de la dosis de heparina de bajo peso molecular a partir de una TFG < 30 mL/min. Es indispensable estimarla antes de su prescripción, observar datos clínicos de sangrado y vigilar las concentraciones de anti-Xa, excepto en pacientes con terapia de sustitución renal. También se recomienda prescribir

otros anticoagulantes con menor metabolismo renal, como es la heparina no fraccionada,^{49,51} porque la evidencia de prescribir heparinas de bajo peso molecular es limitada.⁴⁹

Asimismo, en pacientes con alteración moderada de la función renal (TFG 30-60 mL/min), con más de 10 días de tratamiento con heparinas de bajo peso molecular, se recomienda medición de anti-Xa y vigilancia estrecha para evitar acumulación del fármaco y complicaciones asociadas como sangrado.⁴⁹

Terapia al egreso

El riesgo trombótico en pacientes hospitalizados por enfermedad aguda se extiende incluso 45 a

Cuadro 3. Dosis de anticoagulación recomendada ajustada a extremos de peso corporal

	Esquema profiláctico	Esquema terapéutico
Peso corporal bajo (IMC < 18 kg/m ²), peso corporal total < 55 kg o ambos	30 mg/día vía SC	1 mg/kg cada 12 horas vía SC
Peso corporal alto	IMC ≥ 40 kg/m ² : 40 mg cada 12 horas vía SC IMC ≥ 50 kg/m ² : 60 mg cada 12 horas vía SC	IMC ≥ 40 kg/m ² : 0.7-0.8 mg/kg cada 12 horas vía SC
Vigilancia de concentraciones de anti-Xa	No recomendado	Se recomienda administrarlo

Adaptado de la referencia 48.

90 días después del egreso, por lo que se recomienda ampliar durante este periodo el esquema de anticoagulación de acuerdo con el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa de cada paciente con HBPM o nuevos anticoagulantes orales.^{23,32}

Anticoagulación ambulatoria

Los pacientes con manejo ambulatorio deben mantenerse bien hidratados, con deambulación, realizar cambios de posición de manera constante y ejercicios de las extremidades inferiores.²⁵

Escenario hemorrágico

El escenario de sangrado clínicamente significativo es poco frecuente en el contexto de esta enfermedad. En caso de manifestarse debe manejarse con soporte transfusional necesario para mantener la cuenta plaquetaria $> 50 \times 10^9/L$ con sangrado activo, $> 20 \times 10^9/L$ si existe riesgo alto de sangrado o el paciente deba ser sometido a procedimientos invasivos. De igual forma debe valorarse la administración de plasma fresco congelado, concentrados de fibrinógeno, crioprecipitados y concentrado de complejo de protrombina si el escenario clínico y de laboratorio lo amerita, siempre considerando el riesgo trombótico de los mismos.^{15,23}

La administración de tocilizumab dirigida a la reducción de las concentraciones y el bloqueo de la señal de transducción de IL-6^{2,22} está aprobada para tratar otras enfermedades, como artritis reumatoide, arteritis de células gigantes, artritis idiopática juvenil y síndrome de liberación de citocinas inducido por terapia CAR-T.⁵² En algunos estudios se ha demostrado el beneficio de tocilizumab en pacientes con COVID-19 con incremento en la supervivencia.²² Entre sus efectos adversos destaca neutropenia, trombocitopenia, hepatotoxicidad, infecciones, perforación intestinal, osteonecrosis mandibular,

entre otros.² El factor XIII (FXIII) de la coagulación es responsable de la estabilización de los polímeros de fibrina. En reportes previos, se ha documentado la reducción del FXIII en pacientes con artritis reumatoide tratados con tocilizumab, denominada hemorragia adquirida por deficiencia de FXIII secundaria a tocilizumab.⁵³ Se desconoce el mecanismo de esta alteración hemorrágica, pero se cree que está relacionado con una reducción cuantitativa del FXIII.⁵⁴ Existen otras causas de esta deficiencia, como leucemias agudas, enfermedad hepática u otras causas de coagulación intravascular diseminada que alteran la síntesis y el consumo de los factores de la coagulación.⁵⁵

CONCLUSIONES

En la actualidad se desconoce la dosis de anticoagulación profiláctica, intermedia o terapéutica adecuada porque carecemos de ensayos clínicos prospectivos que evalúen estos escenarios.

Se recomienda que todos los pacientes con criterios de ingreso por COVID-19 reciban anticoagulación profiláctica y valorar un esquema más intensivo de acuerdo con una estrategia individualizada y dinámica, es decir, que se pueda modificar a lo largo de la evolución clínica de cada paciente.

REFERENCIAS

1. Hu Y, Sun J, Dai Z, Deng H, Li X, Huang Q, et al. Prevalence and severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *J Clin Virol* 2020; 127: 104371. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104371>
2. Joseph, Tinku. International Pulmonologist's consensus on COVID-19. 2020. 2nd ed.
3. Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19. *Ann Intern Med* 2020. doi: 10.7326/M20-2003
4. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol* 2020; 127: 104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>

5. World Health O. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: interim guidance, 13 March 2020. Geneva: World Health Organization; 2020 2020. Contract No.: WHO/2019-nCoV/clinical/2020.4.
6. Berlin DA, Gulick RM, Martinez FJ. Severe Covid-19. *N Engl J Med* 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2009575
7. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.024
8. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol* 2020; 189 (5): 846-7. doi: 10.1111/bjh.16727
9. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020; 95 (7): 834-47. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
10. Wang J, Hajizadeh N, Moore EE, McIntyre RC, Moore PK, Veress LA, et al. Tissue plasminogen activator (tPA) treatment for COVID-19 associated acute respiratory distress syndrome (ARDS): A case series. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (7): 1752-5. doi: 10.1111/jth.14828
11. Thachil J, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost* 2020; 18 (5): 1023-1026. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>
12. Maley JH, Petri CR, Brenner LN, Chivukula RR, Calhoun TF, Vinarsky V, et al. Anticoagulation, immortality, and observations of COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4 (5): 674-6. <https://doi.org/10.1002/rth2.12398>
13. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Med* 2020; 46 (6): 1105-8. doi: 10.1007/s00134-020-06059-6
14. Klok FA, Kruij M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-7. doi: 10.1016/j.thromres.2020.04.013
15. Song JC, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li WQ, Zhou Z, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res* 2020; 7 (1): 19.
16. Abutalib AS, et al. Hypercoagulability in critically ill patients with COVID-19: Where do we stand? *The ASCO Post* 2020.
17. Lang M, Som A, Mendoza DP, Flores EJ, Reid N, Carey D, et al. Hypoxaemia related to COVID-19: vascular and perfusion abnormalities on dual-energy CT. *Lancet Infect Dis* 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30367-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30367-4)
18. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV-2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. 2020 doi: 10.1007/s11239-020-02105-8
19. 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; 18 (5): 1094-9. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>
20. Batlle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, et al. Acute kidney injury in COVID-19: emerging evidence of a distinct pathophysiology. *J Am Soc Nephrol* 2020; 31 (7): 1380-3. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2020040419>
21. Bowles L, Platten S, Yartey N, Dave M, Lee K, Hart DP, et al. Lupus anticoagulant and abnormal coagulation tests in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 383 (3): 288-90. DOI: 10.1056/NEJMc2013656
22. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382 (17): e38. DOI: 10.1056/NEJMc2007575
23. Bikdeli B, Madhavan MV, 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: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75 (23): 2950-73. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
24. Lau FH, Majumder R, Torabi R, Saeg F, Hoffman R, Cirillo JD, et al. Vitamin D insufficiency is prevalent in severe COVID-19. *medRxiv* 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.24.20075838>
25. Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia. Recomendaciones de tromboprofilaxis y tratamiento antitrombótico en pacientes con COVID-19. 2020.
26. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020; 135 (23): 2033-40. <https://doi.org/10.1182/blood.2020060000>
27. Farkas, J. Thrombosis update in COVID-19: Data from the Mount Sinai system in NYC. *PulmCrit* 2020.
28. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother* 2020; 6 (4): 260-1. doi: 10.1093/ehjcvp/pvaa036
29. Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): Evidence from a meta-analysis. *Prog Cardiovasc Dis* 2020; 63 (3): 390-1. doi: 10.1016/j.pcad.2020.03.001
30. Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, Bergin C, Martin-Loeches I, Browne P, et al. More on COVID-19 coagulopathy in Caucasian patients. *Br J Haematol* 2020; 189 (6): 1060-1. doi: 10.1111/bjh.16772
31. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: A comment. *J Thromb Haemost* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14860>

32. Baumann L, et al. COVID-19 and VTE/anticoagulation: Frequently asked questions. Version 4.0. American Society of Hematology. 2020.
33. 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; 18 (6): 1421-4. <https://doi.org/10.1111/jth.14830>
34. Waghmare A, Boeckh M, et al. Interim guidelines for COVID-19 management in hematopoietic cell transplant and cellular therapy patients. American Society of Transplantation and Cellular Therapy Infectious Diseases Special Interest Group. 2020.
35. Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a new hematologic disease? *Stem Cell Rev Rep* 2020; 1-5. doi: 10.1007/s12015-020-09987-4
36. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, Fu B, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci* 2020; 117 (20): 10970-5.
37. Monagle P, Chan A, Massicotte P, Chalmers E, Michelson AD. Antithrombotic therapy in children: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (3 Suppl): 645S-87S. doi: 10.1378/chest.126.3_suppl.645S
38. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolys* 2020; 50 (1): 72-81.
39. Iba T, Levy JH, Raj A, Warkentin TE. Advance in the management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *J Clin Med* 2019; 8 (5). doi: 10.3390/jcm8050728
40. Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19. *CMAJ* 2020; 192 (21): E583.
41. Mummery RS, Rider CC, editors. Properties of IL-6 characterization of the Heparin-Binding 2000.
42. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph D, Bartholomew J, Sacha GL, et al. Coagulopathy in COVID-19: Manifestations and management. *Cleve Clin J Med* 2020; 87 (8): 461-8. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.87a.ccc024>
43. Cuker A, Peyvandi F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): Hypercoagulability. UpToDate. (Accessed on June 04, 2020.)
44. COVID-19 Treatment Guidelines Panel. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. Available at <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. Accessed [May 08, 2020].
45. Stein PD, Kayali F, Olson RE, Milford CE. Pulmonary thromboembolism in Asians/Pacific Islanders in the United States: analysis of data from the National Hospital Discharge Survey and the United States Bureau of the Census. *Am J Med* 2004; 116 (7): 435-42. doi: 10.1016/j.amjmed.2003.11.020
46. Zakai NA, McClure LA. Racial differences in venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2011; 9 (10): 1877-82. doi: 10.1111/j.1538-7836.2011.04443.x.
47. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
48. Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin dosing at extremes of weight: literature review and dosing recommendations. *Ann Pharmacother* 2018; 52 (9): 898-909. doi: 10.1177/106002801876844
49. Nutescu EA, Spinler SA, Wittkowsky A, Dager WE. Low-molecular-weight heparins in renal impairment and obesity: available evidence and clinical practice recommendations across medical and surgical settings. *Ann Pharmacother* 2009; 43 (6): 1064-83. doi: 10.1345/aph.1L194.
50. Hutt Centeno E, Militello M, Gomes MP. Anti-Xa assays: What is their role today in antithrombotic therapy? *Cleve Clin J Med* 2019; 86 (6): 417-25. doi: 10.3949/ccjm.86a.18029
51. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv* 2018; 2 (22): 3257-91. doi: 10.1182/bloodadvances.2018024893
52. England JT, Abdulla A, Biggs CM, Lee AYY, Hay KA, Hoiland RL, et al. Weathering the COVID-19 storm: Lessons from hematologic cytokine syndromes. *Blood Rev.* 2020: 100707. <https://doi.org/10.1016/j.blre.2020.100707>
53. Matsuoka M, Majima T, Onodera T, Ieko M, Souri M, Ichinose A, et al. Hemorrhagic-acquired factor XIII deficiency associated with tocilizumab for treatment of rheumatoid arthritis. *Int J Hematol* 2012; 96 (6): 781-5. doi: 10.1007/s12185-012-1191-x
54. Mokuda S, Murata Y, Sawada N, Matoba K, Yamada A, Onishi M, et al. Tocilizumab induced acquired factor XIII deficiency in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2013;8(8):e69944.
55. Gualtierotti R, Ingegnoli F, Boscolo M, Griffini S, Grovetti E, Cugno M. Tocilizumab Effects on Coagulation Factor XIII in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Adv Ther* 2019;36(12):3494-3502. doi:10.1007/s12325-019-01118-x