



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN DR. SALVADOR ZUBIRÁN

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y DESENLACES EN
PACIENTES CRÍTICOS CON COVID-19 QUE
PRESENTAN ARRESTO FIBRINOLÍTICO MEDIDO
POR TROMBOELASTOMETRÍA ROTACIONAL
(ROTEM)

TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
DR. SEBASTIÁN BURGOS CANALES

TUTORES:
DR. JUAN RANGEL PATIÑO
DRA. MARÍA ROBERTA DEMICHELIS GÓMEZ

Ciudad Universitaria, CDMX, 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Título: Características clínicas y desenlaces en pacientes críticos con COVID-19 que presentan arresto fibrinolítico medido por tromboelastometría rotacional (ROTEM)

Presenta: Dr. Sebastián Burgos Canales



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
"DR. SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza del INCMNSZ

Dr. Alfonso Gullías Herrero
Profesor titular del curso de Medicina Interna del INCMNSZ

Dr. Juan Rangel Patiño
Médico adscrito al Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ
Tutor de tesis

Dra. María Roberta Demichelis Gómez
Médico adscrito al Departamento de Hematología y Oncología del INCMNSZ
Tutor de tesis

AGRADECIMIENTOS:

A mi familia por su apoyo.

A mis tutores por su valioso tiempo, orientación y paciencia.

ÍNDICE

1. RESUMEN	4
2. ANTECEDENTES	5
3. MARCO TEÓRICO	7
4. JUSTIFICACIÓN.....	14
5. OBJETIVOS	14
6. DISEÑO DEL ESTUDIO	14
7. CONSIDERACIONES ÉTICAS	17
8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	17
9. DEFINICIONES	18
10. RESULTADOS	18
11. DISCUSIÓN	24
12. CONCLUSIONES	27
13. REFERENCIAS	27

RESUMEN

Antecedentes: a partir de diciembre de 2019 se describió una serie de casos con síntomas respiratorios, neumonía atípica y falla respiratoria aguda en Hubei, China, posteriormente se identificó un nuevo coronavirus (SARS-CoV2) como el agente causal y más tarde la COVID-19 se declaró pandemia.

Introducción: desde la emergencia de la COVID-19, se encontró que los pacientes cursaban con una coagulopatía pro-trombótica; posteriormente con el uso de la tromboelastometría rotacional (ROTEM) se identificó la presencia de arresto fibrinolítico (AF) particularmente en pacientes críticos, sin embargo, los desenlaces en relación a la presencia de AF en COVID-19 se desconocen.

Métodología: se trata de un estudio retrospectivo, unicéntrico, que incluyó todos los pacientes con COVID-19 ingresados en la unidad de terapia intensiva (UTI) que contaban con al menos un resultado de ROTEM con el fin de evaluar los desenlaces asociados con la presencia de AF.

Resultados: un total de 62 muestras se obtuvieron para el análisis. Se identificó AF e hipercoagulabilidad en el 22.6%, y 59.7%, respectivamente. La presencia de AF se asoció con linfocitopenia grave, y aumento marcado de proteína C reactiva y dímero D. Asimismo, el AF se asoció con mayor puntaje en la escala de SOFA y aumento de la relación ventilatoria. No se encontró diferencia en cuanto a trombosis, hemorragia, días de estancia en UTI, días de estancia intrahospitalaria y/o mortalidad.

Conclusiones: la presencia de arresto fibrinolítico se asocia con mayor falla multiorgánica, aumento de la relación ventilatoria (medida indirecta del espacio muerto), y un notable grado de inflamación.

ANTECEDENTES

El 31 de diciembre de 2019, la oficina de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en China fue informada de algunos casos de neumonía de etiología desconocida detectados en la ciudad de Wuhan, en la provincia de Hubei, asociados epidemiológicamente al mercado de mariscos y productos animales de Huanan.¹ Más tarde, en febrero de 2020, del orden de los Nidovirales, suborden Coronavirineae, familia Coronaviridae, subfamilia Orthocoronavirinae, género Betacoronavirus, subgénero Sarbecovirus, se identificó el genoma del agente causal, un nuevo coronavirus, que más tarde sería denominado SARS-CoV2.^{2,3}

La enfermedad causada por SARS-CoV2, denominada COVID-19, representa la tercera introducción zoonótica de un coronavirus altamente patogénico para la población humana, luego del SARS-CoV y el MERS-CoV en 2002 y 2012, respectivamente.² La COVID-19 se declaró pandemia por la OMS el 11 de marzo de 2020 y un año más tarde, en febrero de 2021, en México se reportaban más de 2 millones de casos confirmados y 200,000 defunciones, de acuerdo con datos publicados por SSA.^{4,5}

La COVID-19 tiene una amplia variedad de presentaciones, en su mayoría (81%) tiene un curso leve con síntomas respiratorios altos. Sin embargo, el 14% presentará enfermedad grave con signos clínicos de neumonía como taquipnea, disnea y desaturación, y el 5% un curso crítico con sepsis, síndrome de distrés respiratorio agudo y falla multiorgánica.⁶

El SARS-CoV2 se transmite a través de gotas principalmente. Alcanza su máxima carga viral al inicio de los síntomas, sin embargo, la diseminación comienza desde 2-3 días antes. Se puede detectar hasta 6 semanas después del inicio de los síntomas, sin embargo, se han obtenido cultivos virales negativos luego de 8 días del inicio de los síntomas. El periodo de incubación es de 5 (2-7) días, aproximadamente el 97.5% de los individuos presentará síntomas en los primeros

11 días del contacto con el caso índice. La mediana de días del inicio de síntomas a la admisión hospitalaria es de 7 (3-9) días.⁷

Los síntomas más frecuentes son fiebre (88.7%), tos (67.8%), astenia (38.1%), disnea (18.7%), mialgias/ artralgias (14.9%), anosmia y ageusia (64-80%). Los hallazgos de laboratorio típicamente descritos son linfopenia (83.2%), trombocitopenia (36.2%), elevación de transaminasas (~20%), deshidrogenasa láctica (41%), dímero-D (46.4%) y proteína C reactiva (60.7%). Por su parte, las anomalías por imagen en radiografía o tomografía simple de tórax se observan en 59.1% y 86.2%, respectivamente, siendo las radio-opacidades en vidrio despulido (56.4%) el hallazgo más frecuente.^{7,8}

La reacción en cadena de polimerasa (RT-PCR) a partir de un hisopado nasal constituye el estándar diagnóstico; su sensibilidad varía según la técnica de recolección, el tipo de muestra (siendo mayor con muestras del tracto respiratorio inferior) y el número de días desde la exposición con el caso índice; se han descrito falsos negativos en 20-67% de los casos. Los anticuerpos IgM e IgG se pueden detectar a partir de 5 y 14 días de la infección, respectivamente.⁷

Con respecto al tratamiento, la terapia de soporte consiste en oxígeno suplementario (en más de 75% de los casos), trombotprofilaxis y más recientemente dexametasona, esta última a partir de los resultados del RECOVERY-trial, en el cual se demostró que su uso disminuye la mortalidad a 28 días en los pacientes con más de 7 días del inicio de síntomas (RR 0.69 IC 0.59-0.80) que se encontraban con oxígeno suplementario (RR 0.8 IC 0.7-0.92) o ventilación mecánica invasiva (RR 0.65 IC 0.51-0.82) al momento de la aleatorización.^{7,9}

La tasa de letalidad en general es de 2.3%, no obstante, en pacientes críticos asciende al 49%.⁶ En México, de acuerdo con datos de la SSA, la tasa de letalidad es de 8.3% (242,547 defunciones, de 2,901,094 casos confirmados).⁵ La mortalidad a 30 días en pacientes críticamente enfermos es de 51.8%.¹⁰

MARCO TEÓRICO

Dentro de la primera serie de casos de COVID-19 publicada en febrero de 2020 por Guan W. *et al*, con 1099 pacientes, se reportó “enfermedad grave” en el 15.7% de los pacientes, hospitalización en la unidad de cuidados intensivos (UCI) en el 5%, y requerimiento de ventilación mecánica invasiva en el 2.3%. Asimismo, se reportó trombocitopenia y dímero-D mayor a 0.5 mg/L al ingreso en el 36.2% y 46.4% respectivamente; siendo ambos hallazgos más frecuentes en pacientes con enfermedad grave (57.7% y 59.6%) y en pacientes críticamente enfermos (46.6% y 69.4%).⁸

Más tarde, Zhou *et al*. observaron una marcada elevación del dímero-D en el 90% de los hospitalizados, y encontraron que un valor mayor a 1µg/mL al ingreso se asoció con un riesgo aumentado de muerte hasta en 18 veces (OR 18.42, 95% IC 2.64–128.55; p=0.0033).¹¹ Wu *et al*. describieron la asociación entre coagulopatía y mayor riesgo de SIRA, y muerte (HR 1.03; 95% IC 1.01-1.04; HR 1.02; 95% IC 1.01-1.04, respectivamente).¹² Klok *et al*. reportaron una incidencia acumulada de trombosis del 31% en 184 pacientes críticos, y del 49% (95% IC 41-57%) en un segundo análisis luego de ajustar por el riesgo competitivo de muerte, siendo la tromboembolia pulmonar la principal complicación (81%); importantemente ninguno de estos casos cumplía criterios para coagulación intravascular diseminada (CID). Asimismo la presencia de trombosis se identificó como factor de riesgo para muerte por cualquier causa HR 5.4 (IC 95% 2.4-12).^{13,14}

A partir de entonces, la coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC), se ha descrito como un trastorno sistémico y una trombofilia adquirida, cuya incidencia es mayor en pacientes graves, y que aumenta el riesgo de síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), muerte y trombosis.^{15,16} Los hallazgos laboratoriales que caracterizan a la CAC son la elevación marcada de dímero-D y otros productos de la degradación de la fibrina y el fibrinógeno (PDF), discreta prolongación de los tiempos de coagulación (tiempo de tromboplastina parcial activada [TTPa] >5s y

tiempo de protrombina [TP] >3s) y plaquetas normales o bajas.¹⁷ Otros hallazgos son anticuerpos anti-fosfolípidos positivos, incluido anticoagulante lúpico,^{18,19} incremento del factor de von Willebrand (fVW), tanto el antígeno como la actividad (en presencia de ADAMTS13 normal), del factor VIII de la coagulación, y complejos trombina-antitrombina.¹⁹⁻²¹

Con respecto a la fisiopatología de la CAC, el virus SARS-CoV2 invade a la célula a través su unión con el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2), presente en mayor medida en epitelio pulmonar y endotelio de venas y arterias,²² esto resulta en una inactivación reducida de la angiotensina 2, y por tanto mayor potencia de sus efectos (vasoconstricción y menor producción de óxido nítrico), lo cual favorece un ambiente trombogénico a partir de la adhesión y migración de células inflamatorias.²³ Algunos hallazgos en sangre, como es la producción aumentada de fVW-fVIII, p-selectina y trombomodulina, apoyan la presencia de endotelopatía.^{21,23} Con base en hallazgos histopatológicos, existe daño microvascular mediado por complemento, lesión capilar pauci-inmune, e inflamación neutrofílica (infiltrado de neutrófilos en capilares pulmonares, capilaritis aguda, extravasación de neutrófilos al espacio alveolar, y mucositis neutrofílica) y linfocítica.¹⁵

Otras teorías incluyen: i) ácidos nucleicos libres, y ii) megacariocitos en la microvasculatura pulmonar. En presencia de lesión tisular, se liberan ácidos nucleicos, y en el caso particular de los neutrófilos, trampas extracelulares (NETs) (ADN, histonas y enzimas proteolíticas), ambos capaces de activar la coagulación a través de la vía extrínseca y las plaquetas en su superficie.¹⁵ Zuo *et al.* describieron niveles elevados de ADN libre en suero y complejos mieloperoxidasa-ADN (este último, marcador específico de NETs) en pacientes con COVID-19.²⁴ Los megacariocitos presentes en la microvasculatura pulmonar aumentan en presencia de infección, lo cual pudiera contribuir a la generación de plaquetas. Previamente se ha observado trombopoyesis aumentada en SIRA.^{15,25}

Además, extrapoladas de otras infecciones virales: iii) la producción excesiva de citocinas proinflamatorias ($\text{TNF}\alpha$ IL-1 β), iv) aumento en los patrones moleculares asociados a daño, y v) la estimulación de mecanismos de muerte celular (apoptosis de linfocitos T).^{15,16}

Por su parte, la coagulopatía inducida por sepsis (SIC) es una entidad dinámica que implica la interacción entre inflamación, coagulación, fibrinólisis y complemento.²⁶ De forma simple, hay liberación de productos microbianos (patrones moleculares asociados a patógenos [PAMPs] y asociados a daño [DAMPs]) que son identificados por receptores de reconocimiento de patrones (PRRs) en las células inmunes del hospedero. Esto resulta en la activación de diferentes vías de señalización y en la transcripción de citocinas ($\text{TNF-}\alpha$, IL-1 β , IL-6), quimiocinas y otros marcadores inflamatorios, así como factor tisular.^{26,27} La SIC se caracteriza por: i) coagulación inducida por inflamación, mecanismo del hospedero que permite la contención del microorganismo, ii) regulación a la baja de los anticoagulantes endógenos (anti-trombina III, proteína C y proteína S), y iii) alteraciones de la fibrinólisis.²⁶ Al respecto, se ha descrito un fenómeno denominado “arresto fibrinolítico” (FS) (o *fibrinolysis shutdown*, en inglés) debido a la liberación excesiva de inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1). Simultáneamente, co-existe elevación del activador del plasminógeno tisular (t-PA), lo cual se refleja en el incremento del dímero D, y fibrinólisis mediada por elastasa de neutrófilos; sin embargo ninguno de estos mecanismos es suficiente para revertir el arresto. La presencia de FS en sepsis se ha asociado con mayor mortalidad y falla orgánica múltiple.²⁷

A diferencia de las pruebas tradicionales de coagulación que evalúan de forma aislada parte del proceso, el tromboelastograma (TEG) y la tromboelastometría rotacional (ROTEM) son métodos visco-elásticos que proveen una visión global del proceso, desde la formación del coágulo hasta la fibrinólisis, a través de un gráfico que permite evaluar la interacción de los componentes celular y plasmático del sistema hemostático. La ROTEM mide varios parámetros (Tabla 1) y utiliza cuatro canales y/o reactivos (activadores e inhibidores) (Tabla 2) para representar las

diferentes fases (inicio, propagación, estabilización y disolución) y componentes de la coagulación (factores de la coagulación, inhibidores, eritrocitos, plaquetas y anticoagulantes) como se describe a continuación. La Tabla 3 muestra los valores normales de referencia para la ROTEM:

Tabla 1. Parámetros medidos en la ROTEM

Parámetro	Definición	Componentes de la coagulación involucrados
Tiempo de coagulación (CT)	Tiempo desde el inicio de la prueba hasta que la firmeza del coágulo alcanza una amplitud de 2mm	FC, trombina, acción de anticoagulantes
Tiempo de formación del coágulo (CFT)	Tiempo que toma la curva en alcanzar una amplitud de 20mm, (a partir del CT)	FC, plaquetas*, formación de trombina, fibrinógeno/ fibrina y hematocrito
Firmeza máxima del coágulo (MCF)	Es la amplitud pico o máxima de la curva	Plaquetas, fibrinógeno/ fibrina
Lisis máxima (ML)	Es la reducción porcentual en el área bajo la curva, con respecto a la MCF, asumiendo que esta es constante.	Fibrinólisis

FC = factores de la coagulación, *número y función

Tabla 2. Ensayos y/o reactivos utilizados en la ROTEM

Ensayo	Reactivo/ activador	Interpretación
INTEM	Ácido elágico	Evalúa la vía intrínseca de la coagulación (o de contacto), aporta información similar al TTPa. Evalúa factores: XII, XI, IX, VIII, X, V, II, I, plaquetas y fibrinólisis.
HEPTEM	Heparinasa	En conjunto con INTEM, evalúa el efecto de la heparina.
EXTEM	Factor tisular	Evalúa la vía extrínseca de la coagulación, aporta información similar a TP. Evalúa factores: VII, X, V, II, I.
FIBTEM	Citocalasina D (inhibidor plaquetario)	En conjunto con EXTEM, evalúa la contribución del fibrinógeno en ausencia de plaquetas. El coágulo resultante es dependiente exclusivamente de la formación de fibrina y su polimerización.

Tabla 3. Valores normales de referencia de la ROTEM

Ensayo	CT (s)	CFT (s)	MCF (mm)
EXTEM	38-79	34-159	50-72
FIBTEM	-	-	9-25
INTEM	100-240	30-110	50-71
HEPTEM	Un acortamiento del CT de HEPTEM comparado con INTEM indica efecto de heparina.		

Su utilidad se ha demostrado en trasplante hepático, cirugía cardíaca, hemorragia obstétrica, trauma, hemofilia, entre otros.^{28,29}

ROTEM en COVID-19

El uso de métodos visco-elásticos (tromboelastograma [TEG] y tromboelastometría rotacional [ROTEM]) ha permitido identificar un estado hipercoagulable e hipofibrinolítico como características de la CAC. Estas alteraciones correlacionan con mayor requerimiento de oxígeno y presencia de falla orgánica,^{30,31} son persistentes aún cuando el desenlace es favorable,³² no se modifican a pesar de diferentes esquemas de trombopprofilaxis y/o anticoagulación, y su impacto en cuanto a trombosis y muerte es controversial.³²⁻³⁷ Asimismo, no se han observado datos que sugieran coagulopatía por consumo y hasta ahora es difícil discernir si la CAC es secundaria al virus o al estado inflamatorio que condiciona.^{31,38-41}

Arresto fibrinolítico en COVID-19

Creel-Bulos et al. y Wright et al. encontraron asociación entre arresto fibrinolítico y trombosis en COVID-19.^{42,43} Boss et al. en cambio no observaron diferencias en el ROTEM de pacientes con trombosis, aun cuando el arresto fibrinolítico sí fue más frecuente en pacientes con COVID-19 vs. sepsis por otra causa.⁴⁴

Con respecto a los hallazgos por imagen, en la serie de Guan W *et al.* el 86.2% presentó un estudio tomográfico anormal, siendo los patrones más frecuentes: opacidades en vidrio deslustrado de distribución periférica (56.4%), e infiltrados bilaterales en parches (51.8%). Otras alteraciones del parénquima pulmonar son consolidaciones, patrón de “crazy paving” y cambios fibróticos. Sin embargo, más tarde se encontró que algunos pacientes con *compliance* pulmonar conservada o en ausencia de una afectación parenquimatosa grave, presentaban deterioro respiratorio y necesidad de ventilación mecánica invasiva. Por su parte, Fox *et al.* describieron la primera serie de autopsias en COVID-19 en la que destacó la presencia de trombosis y microangiopatía capilar pulmonar (MAT pulmonar), lo que dio pie a la vasculopatía pulmonar por COVID-19 como causa silente de hipoxia.

Esta última se asocia con diferentes signos radiológicos como son: tromboembolismo pulmonar, dilatación del tronco de la arteria pulmonar >3 cm, infarto pulmonar, agrandamiento vascular pulmonar (PVE), patrón de árbol de gemación (TIBP). El PVE se define como la dilatación asimétrica (es decir, un diámetro vascular mayor al esperado) de las ramas arteriales pulmonares, que se extiende hasta la línea pleural, en comparación con segmentos pulmonares adyacentes o con el pulmón contralateral. Mientras que el TIBP se refiere a la dilatación arrosariada de las arteriolas pulmonares sub-segmentarias, cuya presencia supone MAT pulmonar y se ha descrito anteriormente en el contexto de MAT inducida por tumores pulmonares.

Finalmente, se sabe que la eficiencia del intercambio gaseoso en el pulmón se expresa mediante la relación ventilación/ perfusión. La condición en la que la ventilación es excesiva en relación al flujo sanguíneo en los capilares pulmonares se conoce como ventilación del espacio muerto.

El espacio muerto incluye el anatómico (vías aéreas de conducción que no entran en contacto directo con la membrana alveolo capilar), y el fisiológico (gas alveolar que no participa del intercambio).

Sinha P. *et al.* describieron y validaron el índice ventilatorio (VR), a partir de la siguiente ecuación⁴⁵:

$$\text{VR medido} = \frac{\text{VE medido} \times \text{PaCO}_2 \text{ medida}}{\text{VE predicho} \times \text{PaCO}_2 \text{ ideal}}$$

Donde:

VE medido = volumen minuto (mL/min)

PaCO₂ medida = presión arterial de dióxido de carbono (mmHg)

VE predicho = volumen minuto predicho = peso predicho x 100 (mL/min)

PaCO₂ ideal = 37.5 mmHg

Dicho índice se calcula a partir de variables que se obtienen de forma rutinaria a pie de cama del paciente ventilado, y permite cuantificar de forma objetiva una ventilación ineficiente. Si bien es cierto que el VR no solo depende del espacio muerto (V_D/V_T) si no también del CO_2 producido (VCO_2), dichos autores encontraron una correlación positiva moderada con el V_D/V_T ($r = 0.66$ $p < 0.0001$), y no así con el VCO_2 ($r = 0.07$ $p = 0.12$). Por tanto, y para fines ulteriores de este estudio, un VR alto (definido como >2) se ha correlacionado significativamente con un aumento del espacio muerto.

JUSTIFICACIÓN

Se desconoce si la presencia de arresto fibrinolítico medido por tromboelastometría rotacional (ROTEM) se asocia a un comportamiento clínico específico y a desenlaces adversos en pacientes críticos con COVID-19.

OBJETIVOS

- a) Evaluar el impacto pronóstico del arresto fibrinolítico medido por ROTEM en pacientes críticos con COVID-19
- b) Determinar si la presencia de arresto fibrinolítico se asocia con los siguientes desenlaces: trombosis, hemorragia, días de estancia en UTI, días de estancia intrahospitalaria, días de ventilación mecánica, falla orgánica, muerte
- c) Describir las características demográficas, clínicas, y/o de laboratorio de los pacientes con arresto fibrinolítico
- d) Evaluar el grado de afectación pulmonar de los pacientes con arresto fibrinolítico con base en parámetros ventilatorios y estudios de imagen

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, unicéntrico, observacional, y transversal. Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico confirmado de COVID-19 atendidos en áreas críticas del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán entre marzo 2020 a febrero 2021, en los que se hubiera realizado

al menos un ROTEM durante su estancia, y se encontrara dicho resultado en el sistema electrónico de laboratorio (Labsis®).

Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que tengan una prueba molecular (RT-PCR) positiva para SARS-CoV2
- Pacientes que hayan recibido atención en áreas críticas del instituto de marzo de 2020 a febrero de 2021
- Pacientes que cuenten con un ROTEM durante su estancia en áreas críticas del instituto

Criterios de exclusión

- Pacientes que no cuenten con una prueba molecular (RT-PCR) positiva para SARS-CoV2
- Pacientes que hayan recibido atención fuera de áreas críticas
- Pacientes que tengan alguna condición pre-existente que por sí misma pudiera afectar el resultado de la ROTEM (cirrosis hepática, coagulopatía conocida, y/o cáncer activo)
- Pacientes que no tengan la información de la ROTEM completa

Todas las intervenciones diagnósticas y terapéuticas, incluida la decisión de tomar una ROTEM, se realizaron con base en el criterio de los médicos tratantes. Con respecto a los laboratorios analizados, se tomaron en cuenta únicamente aquellos obtenidos a ± 3 días del ROTEM. De todos los pacientes incluidos se recabaron los siguientes datos:

- 1) Datos socio-demográficos: sexo, edad, sitio de atención*
- 2) Datos clínicos
 - Comorbilidades: diabetes, hipertensión arterial sistémica, obesidad, otras
 - Fecha de inicio de síntomas

- Fecha de ingreso a áreas críticas
- Fecha de toma de muestra para ROTEM
- Días de ventilación mecánica
- Días de estancia en áreas críticas
- Días de estancia intrahospitalaria
- Esquema de tromboprolifaxis o anticoagulación
- Peso predicho, de acuerdo con fórmula de ARDSNet
- Parámetros ventilatorios (VT, PEEP, FR, DP, DE)⁺
- Presencia de hemorragia
- Coagulación intravascular diseminada, de acuerdo con criterios de ISTH (sociedad internacional de trombosis y hemostasia)
- Coagulopatía asociada a sepsis, de acuerdo con SIC score
- Falla orgánica, de acuerdo con SOFA score
- Muerte

3) Datos de laboratorio

- Citometría hemática: hemoglobina, hematocrito, leucocitos, linfocitos totales, y plaquetas
- Química sanguínea: glucemia, creatinina, nitrógeno ureico en sangre
- Marcadores de coagulación: plaquetas, tiempos de coagulación, dímero-D, fibrinógeno
- Marcadores de inflamación: proteína C reactiva, ferritina
- Gasometría arterial
- Tromboelastometría rotacional (ROTEM): hipercoagulabilidad (según punto de corte establecido) y arresto fibrinolítico (según Gómez-Builes)

4) Datos de imagen

- Presencia de trombosis (por angio-tomografía de arterias pulmonares)
- Patrones sugestivos de trombosis: patrón en árbol de gemación, agrandamiento de vasculatura pulmonar

*Debido a la pandemia por COVID-19, el instituto de forma extraordinaria habilitó 50 camas críticas (en adelante referidas como UTI), con capacidad de monitoreo

hemodinámico continuo y ventilación mecánica invasiva, en sus diferentes áreas: unidad de terapia intensiva (12 camas), unidad de terapia intermedia (8 camas), observaciones (18 camas), estancia corta (12 camas).

+Donde VT = volumen tidal, PEEP = presión positiva al final de la espiración, FR = frecuencia respiratoria, DP = delta de presiones, DE = distensibilidad estática

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se realizó con la aprobación del comité de bioética del instituto, con apego a la declaración de Helsinki. Debido a las características de ser un estudio observacional y retrospectivo no se requirió consentimiento informado de los participantes. Los datos antes mencionados se obtuvieron a partir del expediente clínico electrónico y se manejaron con absoluta confidencialidad, de tal forma que solo los investigadores conocen los datos de los pacientes incluidos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se analizaron mediante estadística descriptiva según se tratara de variables cuantitativas o categóricas (en proporciones, media, mediana, desviación estándar y rangos). Para el análisis comparativo de las variables cuantitativas se utilizaron T de student o U de Mann-Whitney según su distribución, mientras que para las categóricas se utilizaron chi cuadrada o exacta de Fisher según corresponde. Se asumió significancia estadística en cuanto a las diferencias observadas en ambos grupos con un valor de $p \leq 0.05$. Asimismo, se realizó un análisis bivariado entre la presencia y ausencia de arresto fibrinolítico y cada una de las variables categóricas mediante razón de momios (en inglés *Odds Ratio* (OR)) con un intervalo de confianza del 95%. Todos los datos se analizaron mediante el paquete estadístico SPSS versión 25.

DEFINICIONES

Arresto fibrinolítico

Alteración de la fibrinólisis, originalmente definida por Gómez-Builes et al. en el contexto de trauma, como un valor de ML-EXTEM < 3.5.⁴⁶ Para fines del presente estudio, se propone la modificación del punto de corte a ML-EXTEM = 0, puesto que fuera del contexto de trauma, no existe consenso. Hasta la fecha se desconoce si la lesión tisular y la consiguiente alteración de la fibrinólisis inducida por COVID-19 difiere de lo observado en trauma.⁴² Asimismo, Boss et al. compararon ML-EXTEM en COVID-19 vs. sepsis y encontraron que la lisis máxima en el primer grupo era significativamente menor (0.6 ± 1.2 vs 3.3 ± 3.7 p =0.013).⁴⁴

Hipercoagulabilidad

Patrón del ROTEM caracterizado por uno o más de los siguientes: tiempo de coagulación (CT) disminuido, tiempo de formación del coágulo (CFT) disminuido, y/o firmeza máxima del coágulo (MCF) aumentada, respecto a los valores de referencia (CT-EXTEM 38-79 s, CFT-EXTEM 34-159 s, MCF-EXTEM 50-72mm, MCF-FIBTEM 9-25).

Relación ventilatoria

Índice obtenido a pie de cama del paciente que mide la ineficiencia ventilatoria. Una relación ventilatoria ≥ 2 se considera alta y correlaciona moderadamente ($r= 0.64$) y de forma positiva con un aumento del espacio muerto.

RESULTADOS

En el periodo de marzo de 2020 a febrero de 2021, se identificaron 56 pacientes, de los cuales 7 se excluyeron por tratarse de casos sospechosos pero con RT-PCR negativa para SARS-CoV2, y uno más por no tener la información completa de la ROTEM. Finalmente se obtuvieron 48 pacientes, de los cuales 62 muestras de ROTEM fueron analizadas. Los hallazgos clínicos y epidemiológicos se describen en la Tabla 1. La mediana de edad fue de 58 años (21-87), con un predominio del

sexo masculino (72.6%). El 75.8% presentó alguna comorbilidad siendo: obesidad (50%), hipertensión arterial sistémica (29%), y diabetes (25.8%) las más frecuentes. El tiempo promedio del inicio de síntomas al ingreso a unidad de terapia intensiva (UTI) fue de 11.43 ± 5.3 días. La mediana de tiempo en días para la obtención de la ROTEM fue de 4 (0-49) a partir del ingreso a UTI. Todos los pacientes recibieron heparina (ya sea no fraccionada o de bajo peso molecular, según disponibilidad) en dosis de tromboprolifaxis (45.2%) o en dosis terapéutica (54.8%).

Los hallazgos de laboratorio se muestran en la Tabla 2 y Tabla 3. Los marcadores inflamatorios (proteína C reactiva y dímero D) se encontraron más elevados en el grupo de arresto fibrinolítico (AF). La mediana de linfocitos totales ($456 \times \mu\text{L}$ vs. $905 \times \mu\text{L}$, $p=0.010$) y plaquetas ($185 \times 10^3 \times \mu\text{L}$ vs. $314 \times 10^3 \times \mu\text{L}$, $p=0.004$) fue menor en el grupo de AF. Se observó una linfocitopenia marcada (< 500 linfocitos totales $\times \mu\text{L}$) en el 64.3% del grupo con AF (vs. 18.8% en el grupo control, $p 0.002$). Asimismo, ninguno de los pacientes del grupo con AF presentó trombocitosis ($> 450 \times 10^3 \times \mu\text{L}$ plaquetas). La mediana de PCR (25.75 mg/dL vs. 10.8 mg/dL , $p=0.021$) y dímero D (5057 ng/mL vs. 3045 ng/mL , $p 0.047$) fue mayor en el grupo de AF. No hubo diferencia en cuanto a valores de ferritina y fibrinógeno.

Con respecto a la ROTEM, la prevalencia de hipercoagulabilidad fue del 59.7% por EXTEM, y 50% por FIBTEM, mientras que el arresto fibrinolítico (figura 1) se presentó en el 22.6%. La relación ventilatoria fue mayor en el grupo de AF con una mediana de 2.37 (vs. 1.76 $p=0.022$), mientras que en la PaFi y la PaCO₂ no se observó diferencia (124 mmHg vs. 155 mmHg $p=0.219$, 52.6 mmHg vs 44.8 mmHg $p=0.169$, respectivamente). De las 27 imágenes de tomografía de tórax disponibles para el estudio, se encontró patrón de árbol en gemación (figura 2) en el 63%, y ensanchamiento vascular pulmonar (figura 3) en el 59.3%, sin diferencia significativa entre grupos (Tabla 4).

Se encontró un predominio de falla multi-orgánica en el grupo de AF con una mediana de SOFA de 7.28 (vs. 5.8, $p=0.043$). No hubo diferencia en cuanto a trombosis, hemorragia, días de estancia en UTI, días de estancia intra-hospitalaria, días de ventilación mecánica y/o mortalidad (Tabla 5).

Tabla 1. Características clínicas de los pacientes con COVID-19 y arresto fibrinolítico.

	Total (n = 62)	Arresto fibrinolítico ML = 0 (n = 14)	Sin arresto fibrinolítico (n = 48)	p
Número de casos	62	14 (22.6)	48 (77.4)	
Edad (años)	58 (21-87)	61 (42-82)	57 (21-87)	0.078
Sexo				
H	45 (72.6)	11 (78.6)	34 (70.8)	0.739
Comorbilidades	47 (75.8)	11 (78.6)	36 (75)	1
Obesidad	31 (50)	10 (71.4)	21 (43.8)	0.068
Hipertensión	18 (29)	5 (35.7)	13 (27.1)	0.524
Diabetes	16 (25.8)	3 (21.4)	13 (27.1)	1
ERC	2 (3.2)	0 (0)	2 (4.2)	1
Otras	5 (8.1)	1 (7.1)	4 (8.3)	1
IMC (kg/m ²)	30.6 (± 5.08)	32.5 (± 4.86)	30.07 (± 5.05)	0.109
Días de evolución ^a	11.4 (± 5.3)	10.64 (± 4.84)	11.66 (± 5.51)	0.533
Días a toma de muestra ^b	4 (0-49)	1.5 (0-25)	7 (0-49)	0.134
Anticoagulación				
Total	34 (54.8)	8 (57.1)	26 (54.2)	0.844
Tromboprofilaxis	28 (45.2)	6 (42.9)	22 (45.8)	

^a Del inicio de los síntomas al ingreso a UCI, ^b Del ingreso a UCI a la toma del ROTEM. Los datos se presentan como n(%), media (± DE), mediana (mín-máx).

Tabla 2. Hallazgos de laboratorio de los pacientes con COVID-19 y arresto fibrinolítico.

	Total (n = 62)	Arresto fibrinolítico ML = 0 (n = 14)	Sin arresto fibrinolítico (n = 48)	p
Linfocitos totales (x μ L)	793 (98-5333)	456 (98-1352)	905 (200-5333)	0.010
Linfocitos < 500 (x μ L)	18 (29)	9 (64.3)	9 (18.8)	0.002
Plaquetas (x 10^3 x μ L)	288 (30-874)	185 (30-387)	314 (102-874)	0.004
Plaquetas > 450 (x 10^3 x μ L)	11 (17.7)	0 (0)	11 (22.9)	0.056
Proteína C reactiva (mg/dL)	13.48 (0.66-44.2)	25.75 (3.3-38)	10.8 (0.66-44.2)	0.021
Dímero D (ng/mL)	3495 (930-47410)	5057 (1906-28784)	3045 (930-47410)	0.047
Ferritina (ng/mL)	731.5 (35-6636)	859 (209-6636)	719 (35-3621)	0.421
Fibrinógeno (mg/dL)	643 (205-1097)	627 (205-1000)	643 (273-1097)	0.650
Hipercoagulabilidad				
MCF EXTEM > 72 (mm)	37 (59.7)	5 (35.7)	32 (66.7)	0.038
MCF FIBTEM > 35 (mm)	31 (50)	4 (28.6)	27 (56.3)	0.068
PaFi (mmHg)	153.5 (48-351)	124 (76-192)	155 (48-351)	0.219
PaCO ₂ (mmHg)	45.5 (32.5-88)	52.6 (35.2-88)	44.8 (32.5-69)	0.169
VR*	1.82 (0.91-4.14)	2.37 (0.91-4.14)	1.76 (0.91-3.7)	0.022

*Para la medición del VR solo se consideraron 57 pacientes, se excluyeron 5 pacientes con traqueostomía pues por sí misma disminuye el espacio muerto.

Tabla 3. Hallazgos de laboratorio de los pacientes con COVID-19 y arresto fibrinolítico (definido como ML-EXTEM < 3.5).

	Total (n = 62)	Arresto fibrinolítico ML < 3.5 (n = 33)	Sin arresto fibrinolítico (n = 29)	p
Linfocitos totales (x μ L)	793 (98-5333)	697 (98-1405)	962 (200-5333)	0.021
Linfocitos < 500 (x μ L)	18 (29)	12 (36.4)	6 (20.7)	0.175
Plaquetas (x 10^3 x μ L)	288 (30-874)	232 (30-874)	314 (156-598)	0.047
Plaquetas > 450 (x 10^3 x μ L)	11 (17.7)	3 (9.1)	8 (27.6)	0.057
Proteína C reactiva (mg/dL)	13.48 (0.66-44.2)	16.3 (1.19-38)	9.9 (0.66-44.2)	0.047
Dímero D (ng/mL)	3495 (930-47410)	4492 (1022-31156)	2661 (930-47410)	0.122
Ferritina (ng/mL)	731.5 (35-6636)	994 (209-6636)	554.5 (35-2467)	0.071
Fibrinógeno (mg/dL)	643 (205-1097)	648 (205-1000)	604 (273-1097)	0.604

Tabla 4. Hallazgos por imagen de los pacientes con COVID-19 y arresto fibrinolítico.

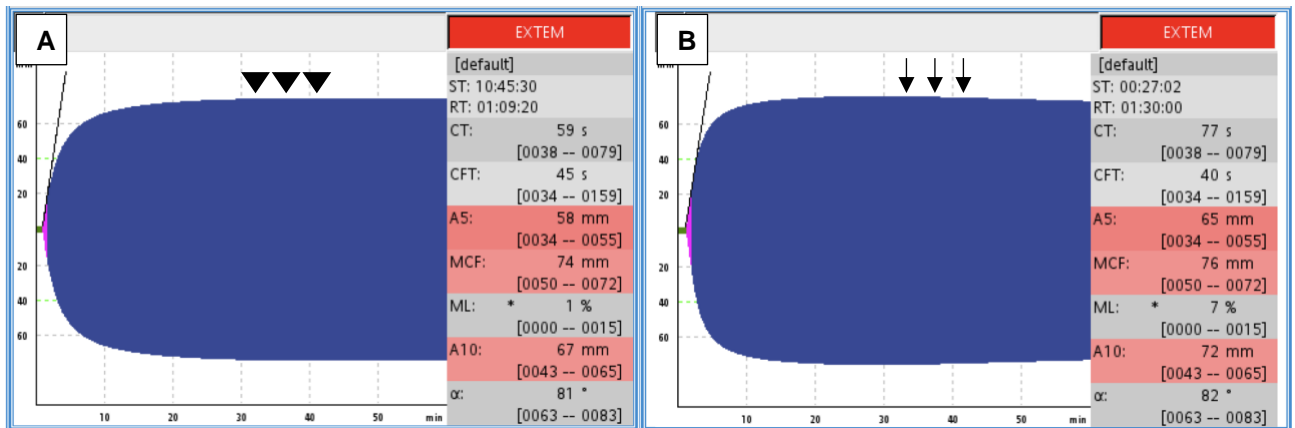
	Total (n = 27)	Arresto fibrinolítico ML = 0 (n = 11)	Sin arresto fibrinolítico (n = 16)	p
VTIB	17 (63)	6 (54.5)	11 (68.8)	0.687
PVE	16 (59.3)	6 (54.5)	10 (62.5)	0.710

VTIB = patrón en árbol en gemación, PVE = ensanchamiento vascular pulmonar

Tabla 5. Desenlaces de los pacientes con COVID-19 y arresto fibrinolítico.

	Total (n = 62)	Arresto fibrinolítico ML = 0 (n = 14)	Sin arresto fibrinolítico (n = 48)	p
SOFA	6.14 (\pm 2.4)	7.28 (\pm 2.58)	5.81 (\pm 2.27)	0.043
Trombosis	6 (9.7)	0 (0)	6 (12.5)	0.322
Hemorragia	23 (37.1)	5 (35.7)	18 (37.5)	0.903
Muerte	22 (35.5)	6 (42.9)	16 (33.3)	0.539
Días de estancia en UTI	15 (2-69)	12.5 (2-26)	15.5 (3-69)	0.194
Días de estancia hospitalaria	25 (3-71)	22 (3-41)	26 (5-71)	0.097
Días de VMI	14 (2-37)	12 (2-26)	14 (3-37)	0.218

Figura 1. Tromboelastograma de pacientes con COVID-19 y arresto fibrinolítico.



A. Tromboelastograma con arresto fibrinolítico (ML = 1%), **B.** Tromboelastograma sin arresto fibrinolítico (ML = 7%). Nótese una discreta disminución de la amplitud máxima del coágulo en B (flechas), a diferencia de A (puntas de flecha). Ambos muestran hipercoagulabilidad.

Figura 2. Tomografía de tórax simple de paciente con COVID-19.



TC de tórax con ventana pulmonar en máxima proyección de intensidad. Paciente masculino con COVID-19 moderado. a) “Patrón en árbol en gemación vascular” caracterizado por ramificaciones y micronódulos que contactan con arteriolas pulmonares distales. b) Magnificación del patrón en árbol en gemación (flechas).

Figura 3. Tomografía de tórax simple de paciente con COVID-19.



TC de tórax con ventana pulmonar en máxima proyección de intensidad. Paciente femenino con COVID-19 leve. Prominencia pulmonar vascular caracterizada por dilatación asimétrica de las arteriolas pulmonares, con extensión hasta el borde pleural (flechas discontinuas) en comparación con las zonas normales que no presentan contacto con la pleura (flechas).

DISCUSIÓN

La mediana de edad y el predominio del sexo masculino coincide con lo descrito previamente en COVID-19. La prevalencia de hipertensión arterial sistémica y diabetes en nuestra población fue menor en comparación con la descrita por Wright et al. (47.7%, 40.9%, respectivamente), sin embargo es similar a lo reportado en otras cohortes.^{8,43} Asimismo, el tiempo transcurrido del inicio de síntomas al ingreso a UTI es compatible con la evolución natural de la enfermedad que establece que el 97.5% de los pacientes que desarrollarán síntomas lo habrán hecho antes del día 11.5, siendo la mediana de tiempo al ingreso hospitalario de 7 días.⁷ Todos los pacientes recibieron heparina, al menos en dosis profiláctica.

Con respecto a los hallazgos de laboratorio, una menor actividad fibrinolítica se asoció a parámetros inflamatorios más elevados. Considerando el punto de corte originalmente utilizado por Gómez-Builes et al. para definir AF en trauma (ML-EXTEM < 3.5)⁴⁶ también se encontró linfocitopenia (697 x μ L [98-1405]), y aumento de PCR (16.3 mg/dL [1.19-38]) y dímero-D (4492 ng/mL [1022-31156]) (Tabla 3); sin embargo con la modificación del punto de corte planteada en COVID-19 (ML-EXTEM = 0) los hallazgos son aun más prominentes (Tabla 2). Creel-Bulos et al. observaron una mediana de dímero-D de 5215 ng/mL (IQR Q1 2021, Q3 6925) en el grupo de AF vs. 1431 ng/mL (IQR Q1 1159, Q3 1429) en el grupo control, similar a nuestros hallazgos. En relación a la PCR, reportaron un valor pico de 27.6 mg/dL, sin especificar diferencias entre grupos.⁴² Destaca que ninguno de los pacientes con AF presentó trombocitosis. La presencia de trombocitosis se asoció a un menor AF (OR 0.72, IC 95% [0.61-0.85]) p=0.056). En el contexto de sepsis el equilibrio entre diferentes moléculas (PAI-1 [inhibidor de la activación del plasminógeno], t-PA [activador de plasminógeno tisular], TAFI [inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina]) resulta en la regulación de la fibrinólisis.²⁶ Es claro que existe una comunicación directa y bidireccional entre inflamación, coagulación, fibrinólisis y complemento, particularmente en enfermos críticos.²⁷ El AF se origina debido a una liberación excesiva de PAI-1 a partir del endotelio en presencia de patógenos o toxinas y citocinas como TNF- α . El aumento de PAI-1 se asocia con mayor índice de lisis en el tromboelastograma, falla multi-orgánica y menor supervivencia. Incluso pudiera ser un factor diagnóstico y pronóstico.^{26,27,47}

A diferencia de lo descrito por Creel-Bulos et al. quienes encontraron una prevalencia de AF del 44%, en nuestra población el AF fue más bien infrecuente. Esto pudiera explicarse por el punto de corte de ML-EXTEM con el que se definió AF en el presente estudio. Si consideráramos el punto de corte de ML-EXTEM <3.5, la prevalencia es del 53.2%. Alrededor de la mitad de los pacientes presentaron hipercoagulabilidad, la cual parece ser más frecuente en ausencia de AF (66.7% vs. 35.7%, p 0.038). Esto coincide con los hallazgos de Wright et al., quienes

encontraron un ángulo alfa menor en los pacientes sin AF a pesar de valores similares de fibrinógeno.⁴³

La relación ventilatoria (VR) fue mayor en el grupo de AF. Se sabe que la VR depende de la producción intrínseca de CO₂ y del espacio muerto,⁴⁵ sin embargo al no haber diferencia significativa entre grupos con respecto a la PaCO₂, se supone que la diferencia pudiera estar en relación a la presencia de espacio muerto, es decir probables microtrombos en la circulación pulmonar que alteran la relación ventilación-perfusión, hallazgos que se han descrito por histopatología en COVID-19.⁴⁸ Con respecto a las imágenes de tomografía de tórax, no se encontraron diferencias entre grupos, sin embargo solo el 43.5% de los pacientes fueron evaluados en este sentido ya que la búsqueda de trombosis no fue rutinaria sino bajo sospecha y a petición del médico tratante. Patel et al. encontraron datos de angiopatía pulmonar en el 63.6%,⁴⁹ similar a la frecuencia con la que se observó VTIB y PVE.

Finalmente es importante mencionar las limitaciones del presente estudio: i) las propias del diseño metodológico, al tratarse de un estudio retrospectivo, observacional, y llevarse a cabo en un centro de referencia hospitalaria de 3º nivel de atención, ii) hasta el momento no existe un estándar de oro para medir con exactitud un proceso tan complejo como lo son la coagulación y la fibrinólisis, iii) la VR es solo una estimación del espacio muerto, por lo que los hallazgos encontrados deben interpretarse con cautela.

CONCLUSIONES

La presencia de arresto fibrinolítico en pacientes críticos con COVID-19 se asocia a un mayor grado de inflamación, a un aumento de la relación ventilatoria y a mayor falla multi-orgánica medida por SOFA. Sin embargo, el presente estudio no encontró relación con desenlaces clínicos como trombosis, hemorragia, días de estancia en UTI, días de estancia intra-hospitalaria, días de ventilación mecánica y/o mortalidad, posiblemente por la cantidad limitada de pacientes que se incluyeron en cada grupo, situación que se debe explorar con un mayor número de pacientes.

REFERENCIAS

1. Disease outbreak news (DONs). Geneva: World Health Organization, 2020. Accessed March 10, 2021. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>
2. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature Reviews Microbiology*. 2021;19(3):155-170. doi:10.1038/s41579-020-00468-6
3. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/nejmoa2001017
4. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Accessed March 10, 2021. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
5. COVID-19 México, Información General. CONACyT. . Accessed March 10, 2021. <https://datos.covid-19.conacyt.mx/>
6. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. *JAMA*. 2020;323(13). doi:10.1001/jama.2020.2648

7. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020;324(8):782-793. doi:10.1001/jama.2020.12839
8. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/nejmoa2002032
9. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(8):693-704. doi:10.1056/NEJMoa2021436
10. Ñamendys-Silva SA, Alvarado-Ávila PE, Domínguez-Cherit G, et al. Outcomes of patients with COVID-19 in the intensive care unit in Mexico: A multicenter observational study. *Heart and Lung*. 2021;50(1):28-32. doi:10.1016/j.hrtlng.2020.10.013
11. Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *The Lancet*. 2020;395(10229):1054-1062. doi:10.1016/S0140-6736(20)30566-3
12. Wu C, Chen X, Cai Y, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Internal Medicine*. 2020;180(7):934-943. doi:10.1001/jamainternmed.2020.0994
13. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020;191:145-147. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.013
14. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Confirmation of the high cumulative incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19: An updated analysis. *Thrombosis Research*. 2020;191:148-150. doi:10.1016/j.thromres.2020.04.041
15. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50(1):54-67. doi:10.1007/s11239-020-02134-3

16. Iba T, Levy JH, Levi M, Thachil J. Coagulopathy in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(9):2103-2109. doi:10.1111/jth.14975
17. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, et al. Coagulopathy in COVID-19: Posted april 24, 2020. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2020;87(5):1-6. doi:10.3949/CCJM.87A.CCC024
18. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(17):e38. doi:10.1056/nejmc2007575
19. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Medicine*. 2020;46(6):1089-1098. doi:10.1007/s00134-020-06062-x
20. Escher R, Breakey N, Lämmle B. ADAMTS13 activity, von Willebrand factor, factor VIII and D-dimers in COVID-19 inpatients. *Thrombosis Research*. 2020;192:174-175. doi:10.1016/j.thromres.2020.05.032
21. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *The Lancet Haematology*. 2020;7(8):e575-e582. doi:10.1016/S2352-3026(20)30216-7
22. 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. *Journal of Pathology*. 2004;203(2):631-637. doi:10.1002/path.1570
23. Iba T, Connors JM, Levy JH. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19. *Inflammation Research*. 2020;69(12):1181-1189. doi:10.1007/s00011-020-01401-6
24. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11). doi:10.1172/jci.insight.138999
25. Weyrich AS, Zimmerman GA. Platelets in lung biology. *Annual Review of Physiology*. 2013;75:569-591. doi:10.1146/annurev-physiol-030212-183752

26. Gando S. Role of fibrinolysis in sepsis. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2013;39(4):392-399. doi:10.1055/s-0033-1334140
27. Schmitt FCF, Manolov V, Morgenstern J, et al. Acute fibrinolysis shutdown occurs early in septic shock and is associated with increased morbidity and mortality: results of an observational pilot study. *Annals of Intensive Care*. 2019;9(1). doi:10.1186/s13613-019-0499-6
28. Whiting D, Dinardo JA. TEG and ROTEM: Technology and clinical applications. *American Journal of Hematology*. 2014;89(2):228-232. doi:10.1002/ajh.23599
29. Akay OM. The Double Hazard of Bleeding and Thrombosis in Hemostasis From a Clinical Point of View: A Global Assessment by Rotational Thromboelastometry (ROTEM). *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2018;24(6):850-858. doi:10.1177/1076029618772336
30. Almskog LM, Wikman A, Svensson J, et al. Rotational thromboelastometry results are associated with care level in COVID-19. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2021;51(2):437-445. doi:10.1007/s11239-020-02312-3
31. Correa TD, Cordioli RL, Guerra JCC, et al. Coagulation profile of COVID-19 patients admitted to the ICU: An exploratory study. *PLoS ONE*. 2020;15(12 December). doi:10.1371/journal.pone.0243604
32. Cordier PY, Pierrou C, Noel A, et al. Complex and prolonged hypercoagulability in coronavirus disease 2019 intensive care unit patients: A thromboelastographic study. *Australian Critical Care*. 2021;34(2):160-166. doi:10.1016/j.aucc.2020.11.007
33. van Veenendaal N, Scheeren TWL, Meijer K, van der Voort PHJ. Rotational thromboelastometry to assess hypercoagulability in COVID-19 patients. *Thrombosis Research*. 2020;196:379-381. doi:10.1016/j.thromres.2020.08.046
34. Salem N, Atallah B, el Nekidy WS, Sadik ZG, Park WM, Mallat J. Thromboelastography findings in critically ill COVID-19 patients. *Journal of*

- Thrombosis and Thrombolysis*. Published online 2020. doi:10.1007/s11239-020-02300-7
35. Kruse JM, Magomedov A, Kurreck A, et al. Thromboembolic complications in critically ill COVID-19 patients are associated with impaired fibrinolysis. *Critical Care*. 2020;24(1). doi:10.1186/s13054-020-03401-8
 36. Mortus JR, Manek SE, Brubaker LS, et al. Thromboelastographic Results and Hypercoagulability Syndrome in Patients With Coronavirus Disease 2019 Who Are Critically Ill. *JAMA network open*. 2020;3(6):e2011192. doi:10.1001/jamanetworkopen.2020.11192
 37. Yuriditsky E, Horowitz JM, Merchan C, et al. Thromboelastography Profiles of Critically Ill Patients with Coronavirus Disease 2019. *Critical Care Medicine*. Published online 2020:1319-1326. doi:10.1097/CCM.0000000000004471
 38. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(7):1738-1742. doi:10.1111/jth.14850
 39. Pavoni V, Gianesello L, Pazzi M, Stera C, Meconi T, Frigieri FC. Evaluation of coagulation function by rotation thromboelastometry in critically ill patients with severe COVID-19 pneumonia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020;50(2):281-286. doi:10.1007/s11239-020-02130-7
 40. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thrombosis and Haemostasis*. 2020;120(6):998-1000. doi:10.1055/s-0040-1710018
 41. Maatman TK, Jalali F, Feizpour C, et al. Routine Venous Thromboembolism Prophylaxis May Be Inadequate in the Hypercoagulable State of Severe Coronavirus Disease 2019. *Critical Care Medicine*. Published online 2020:E783-E790. doi:10.1097/CCM.0000000000004466

42. Creel-Bulos C, Auld SC, Caridi-Scheible M, et al. Fibrinolysis Shutdown and Thrombosis in a COVID-19 ICU. *Shock (Augusta, Ga)*. 2021;55(3):316-320. doi:10.1097/SHK.0000000000001635
43. Wright FL, Vogler TO, Moore EE, et al. Fibrinolysis Shutdown Correlation with Thromboembolic Events in Severe COVID-19 Infection. *Journal of the American College of Surgeons*. 2020;231(2):193-203.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2020.05.007
44. Boss K, Kribben A, Tyczynski B. Pathological findings in rotation thromboelastometry associated with thromboembolic events in COVID-19 patients. *Thrombosis Journal*. 2021;19(1). doi:10.1186/s12959-021-00263-0
45. Sinha P, Calfee CS, Beitler JR, et al. Physiologic analysis and clinical performance of the ventilatory ratio in acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2019;199(3):333-341. doi:10.1164/rccm.201804-0692OC
46. Gomez-Builes JC, Acuna SA, Nascimento B, Madotto F, Rizoli SB. Harmful or physiologic: Diagnosing fibrinolysis shutdown in a trauma cohort with rotational thromboelastometry. *Anesthesia and Analgesia*. 2018;127(4):840-849. doi:10.1213/ANE.0000000000003341
47. Adamzik M, Eggmann M, Frey UH, et al. Comparison of thromboelastometry with procalcitonin, interleukin 6, and C-reactive protein as diagnostic tests for severe sepsis in critically ill adults. *Critical Care*. 2010;14(5). doi:10.1186/cc9284
48. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Quincy Brown J, vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(7):681-686. doi:10.1016/S2213-2600(20)30243-5
49. Patel B v., Arachchilage DJ, Ridge CA, et al. Pulmonary angiopathy in severe COVID-19: Physiologic, imaging, and hematologic observations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2020;202(5):690-699. doi:10.1164/rccm.202004-1412OC