



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL MÉDICA SUR

**Uso de anticoagulación con heparina de bajo peso molecular y  
antiagregación plaquetaria con ácido acetilsalicílico en  
pacientes con infección grave por SARS-CoV-2**

**T E S I S**

Para obtener el título de:

ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA: Dra. Ana Fernanda Ramos Menchelli

Asesor de tesis: Jesús Ojino Sosa-García



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## *Agradecimientos*

*Quisiera agradecer a mi asesor de tesis el Dr. Jesús Ojino Sosa-García por haber arriesgado su salud desde el principio de la pandemia para cuidar a aquellos pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 y contribuir con la adquisición del conocimiento sobre este tema. Al Dr. Eduardo Garrido-Aguirre y Olga Abigahil Medrano-Duarte por contribuir con la creación de este estudio.*

*A mi familia: a mi madre Gina Menchelli, mis hermanos Carlos y Adriana por su apoyo incondicional en este camino sinuoso, a mi hermano Daniel por aportar sus valiosos conocimientos en estadística y a mi padre Raúl Ramos, quién a pesar de no poder estar conmigo físicamente, me ha acompañado todos los días de mi vida a través de su amor y ejemplo.*

## Índice

I.	Resumen	1
II.	Antecedentes	2
III.	Marco de referencia	4
IV.	Justificación	6
V.	Planteamiento del problema	7
VI.	Pregunta de investigación	7
VII.	Hipótesis.	7
VIII.	Objetivo	8
IX.	Metodología	8
X.	Consideraciones éticas	16
XI.	Calendario.	16
XII.	Recursos.	17
XIII.	Resultados	18
	Tabla 1. Características de la población	18
	Grafica 1. Tratamiento antiagregante	21
	Gráfica 2: Tipo y dosis de anticoagulación.	21
	Tabla 2. Desenlaces clínicos	22
	Gráfico 3. Desenlace de trombosis venosa profunda agrupado por dosis de anticoagulante	23
	Gráfico 4. Desenlace de sangrado agrupado por anticoagulante vs anticoagulante y aspirina.	24
	Tabla 3. Desenlace de mortalidad	25
XIV.	Discusión	25
XV.	Conclusión	28
XVI.	Referencias bibliográficas	28

## I. Resumen

En enero de 2020 científicos chinos aislaron un nuevo coronavirus, el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Las complicaciones más frecuentemente observadas en los pacientes contagiados suelen ser sepsis, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), insuficiencia cardíaca y choque séptico. La mayoría de los pacientes cursan formas leves de la enfermedad, sin embargo algunos progresan a una enfermedad sistémica con disfunción multiorgánica y datos de coagulopatía.

Una característica fisiopatológica de la enfermedad grave por COVID-19 es la obstrucción vascular pulmonar por depósitos de fibrina, junto con el daño endotelial y una respuesta inflamatoria aguda que condiciona cambios en la coagulación endógena, así como en las vías fibrinolíticas. Estas alteraciones en la coagulación se ven reflejadas en un aumento de dímero D, disminución de la cuenta plaquetaria y alargamiento del tiempo de protrombina, los cuales correlacionan con una enfermedad más grave y aumento en la mortalidad.

Se ha observado que estos pacientes presentan coagulopatía clínicamente significativa con presencia de trombosis en territorios venosos y arteriales con una incidencia 18-25% en algunas series.

El objetivo de este estudio describir el porcentaje de complicaciones trombóticas y sangrado clínico en pacientes graves con COVID-19 con uso de anticoagulación, como heparina de bajo peso molecular (HPBM) y ácido acetilsalicílico (ASA) con infección grave por SARS-CoV-2.

## II. Antecedentes

En enero de 2020 científicos chinos aislaron un nuevo coronavirus, el coronavirus del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Las complicaciones más frecuentemente observadas en los pacientes contagiados suelen ser sepsis, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), insuficiencia cardíaca y choque séptico. <sup>(1)</sup> Está demostrado que la mayoría de los pacientes tienen un pronóstico favorable (siendo las formas leves y asintomáticas hasta el 75% de los casos), sin embargo, los pacientes mayores y con comorbilidades pueden presentar frecuentemente desenlaces fatales. <sup>(2)</sup> Los reportes actuales describen una mortalidad del 8-21% en pacientes hospitalizados con neumonía por SARS-CoV-2 y del 16-78% en pacientes en terapia intensiva. <sup>(2-4)</sup> En el contexto de México se reporta una tasa de letalidad global del 9.1% <sup>(5)</sup>, en los pacientes que requirieron ventilación mecánica invasiva del 80.9% <sup>(5)</sup>. Algunos de los pacientes progresan a una enfermedad sistémica y disfunción multiorgánica desarrollando también datos de coagulopatía, denominada coagulopatía asociada a COVID-19. <sup>(6,7)</sup>

La presentación clínica de coagulopatía asociada a COVID-19 (CAC) es variable y se caracteriza por un estado protrombótico. <sup>(8,9)</sup> Desde el punto de vista fisiopatológico, una de las teorías más aceptadas propone que existe una relación entre la desregulación del sistema inmune y la activación del sistema de coagulación llamado inmunotrombosis. <sup>(8,10)</sup>

Los principales agentes fisiopatológicos en este modelo de inmunotrombosis que participan en la coagulopatía asociada a COVID-19 son la presencia de citoquinas inflamatorias, activación endotelial, las trampas extracelulares mediadas por neutrófilos, microangiopatía mediada por complemento y la desregulación del sistema renina

angiotensina. <sup>(11-14)</sup> Todos estos favorecen un estado protrombótico mediante mecanismos indirectos como la activación endotelial y mecanismos directos relacionados con el virus mediante su unión a las células endoteliales mediante el receptor ACE 2. Así mismo, el sistema inmune activa los componentes del sistema hemostático incluido plaquetas, factores de coagulación y trombina que funcionan como agentes quimiotácticos para las células del sistema inmune, perpetuando un estado proinflamatorio y protrombótico. <sup>(11,12,15)</sup>

Se ha postulado en varios ensayos la relación de la hiperinflamación en la de COVID-19 como un determinante de una peor evolución clínica en estos pacientes, con aumento en mortalidad y activación desregulada de la cascada de coagulación.<sup>(15)</sup> Esta hiperinflamación en pacientes con infección grave por COVID-19 se caracteriza por un perfil de citoquinas similar a los síndromes de liberación de citoquinas como el síndrome de activación macrofágica.<sup>(16-18)</sup> Dicha coagulopatía parece guardar estrecha relación con la mortalidad. <sup>(19,20)</sup> Tang y colaboradores demostraron diversos parámetros de la coagulación que fueron analizados en pacientes con esta infección, encontrando niveles de dímero D de presentación de 2.12 mcg/ml (rango 0.77-5.27 mcg/ml) en los que fallecieron, mientras que en los sobrevivientes fue de 0.61 mcg/ml (rango 0.35-1.29 mcg/ml,  $p: <.001$ ), así mismo, el tiempo de protrombina estaba más prolongado en los que murieron vs. sobrevivientes (15.5 vs. 13.6 segundos;  $p: <0.001$ ), además de que hasta el 71.4% de los pacientes que fallecieron tuvieron una puntuación igual o mayor a 5 puntos para coagulación intravascular diseminada (CID) <sup>(19)</sup>

Se ha observado que algunos pacientes con COVID-19 presentan coagulopatía con manifestaciones clínicas diversas, como eventos trombóticos microvasculares, venosos

profundos, tromboembolia pulmonar y trombosis arterial en pacientes sin factores de riesgo previos.<sup>(21)</sup>

Con respecto a las trombosis venosas, en algunas cohortes en Europa se reporta una incidencia del 18-25% de enfermedad tromboembólica venosa, dentro de este porcentaje siendo la tromboembolia pulmonar la más común (81%) y se ha visto que la incidencia en pacientes críticos con COVID-19 es mas alto que sus controles sin esta infección (11.7% vs 2.1% OR 6.2, p: 0.008)<sup>(22)</sup>

Entre las manifestaciones de trombosis arteriales reportadas se encuentra el infarto agudo al miocardio, evento isquémico cerebral y trombosis microvascular.<sup>(23,24)</sup> El infarto agudo al miocardio se reporta con una incidencia en algunas series de 1.1%.<sup>(23)</sup> En el estudio publicado por Klok<sup>(25)</sup> se reportó una incidencia de 3.7% de evento vascular cerebral en una serie de casos. Varios reportes clínicos también han reportado la presencia de microangiopatía trombótica en pacientes con COVID-19 en autopsias pulmonares. Los exámenes patológicos han demostrado la presencia de trombosis micro vascular en órganos extra pulmonares así como casos de isquemia mesentérica, acral y cutánea.<sup>(26,27)</sup> En resumen, los reportes describen una incidencia de complicaciones trombóticas que va desde 20-30% , incluso en pacientes con anticoagulación; sin embargo su uso y dosis no ha sido consistente en los estudios.<sup>(28)</sup>

### III. Marco de referencia

En un estudio realizado con 449 pacientes con COVID-19 grave, demostró que el uso de terapia anticoagulante con heparina se asoció a una disminución de la mortalidad en los pacientes con un valor igual o mayor a 4 puntos de la escala SIC (40% vs 64.2%, p:

0.029)<sup>(23,29)</sup> Por otra parte, estos mismos pacientes con niveles de dímero D superior a 3.0 ug/mL (6 veces del límite superior normal) tratados con heparina presentaron una reducción de la mortalidad del 20% aproximadamente.<sup>(30)</sup> Este efecto benéfico en los pacientes puede estar potenciado porque la heparina además de su efecto anticoagulante, posee cierto efecto antiinflamatorio, interactuando directamente con citocinas inflamatorias, uniéndose a proteínas de fase aguda y del complemento, interfiriendo en la adhesión de leucocitos, actuando también en el endotelio vascular, evitando así la expresión de mediadores de la inflamación.<sup>(31-35)</sup>

Por otra parte, las plaquetas juegan un papel importante en la fisiopatología del SIRA. La agregación plaquetaria dentro del pulmón puede conducir a una mayor vasodilatación con quimioatracción celular generando un estado procoagulante que induce la activación y proliferación de fibroblastos.<sup>(36,37)</sup>

Aunado a esto la agregación plaquetaria, de neutrófilos o monocitos puede modular la respuesta inflamatoria; los neutrófilos promueven esta respuesta inflamatoria a través de las plaquetas activadas interactuando con ellas a través de un ligando de glucoproteína para la P selectina, que dará inicio a la inflamación<sup>(38)</sup> y este proceso se ve replicado en modelos in vivo de lesión pulmonar aguda inducida por ácido y lipopolisacáridos.<sup>(39)</sup>

El ácido acetilsalicílico (ASA) ejerce su efecto farmacológico por la acetilación de la ciclooxigenasa 1 (COX-1) reduciendo la producción de tromboxano A2, un potente vasoconstrictor y estimulador de la agregación plaquetaria.<sup>(40)</sup> Posee también un efecto pleiotrópico sobre la inflamación con efectos inhibitorios sobre la cascada de la coagulación impulsada por las plaquetas, inhibición de la disfunción endotelial mediada por la inflamación, reducción del estrés oxidativo por inhibición de la producción de radicales libres dependientes de ciclooxigenasa, disminuye la expresión de factor estimulante de colonias de macrófagos y de la IL-1b (que regulan moléculas de adhesión

de leucocitos a la superficie endotelial y de integrinas). Existe evidencia de que regula negativamente las vías de señalización proinflamatoria, amortigua respuestas inmunomediadas innatas al desencadenar 15-epi-lipoxina A4 de COX endotelial expresado en una lesión local que posteriormente evita acumulación de leucocitos en sitios de lesión tisular <sup>(40,41)</sup>

El uso de ASA a dosis bajas de 75 mg ha demostrado reducir la respuesta inflamatoria en tejido pulmonar y respuesta inflamatoria sistémica tras la lesión pulmonar aguda inducida por un lipopolisacárido inhalado.<sup>(42)</sup> Se midió en lavado bronquiolo alveolar (LBA) IL-8 y como marcadores secundarios de inflamación alveolar se cuantificaron neutrófilos, citoquinas, proteasas de neutrófilos y lesión de células del epitelio alveolar; como marcadores de inflamación sistémica proteína C reactiva en plasma, activación plaquetaria (tromboxano B2).<sup>(42)</sup> Los resultados indican que las concentraciones de IL-8 no se vieron afectadas de manera significativa con la aplicación de ASA, sin embargo si redujo la neutrofilia en tejido pulmonar, y las proteasas que dañan el tejido pulmonar, así mismo también en el LBA disminuyeron las concentraciones de factor de necrosis tumoral alfa (TNF $\alpha$ ), tromboxano B2 sistémico y pulmonar.<sup>(42,43)</sup>

El conjunto de evidencia que hay sobre la administración de ASA para la prevención y disminución del riesgo para desarrollar SIRA fue publicado en 2017 con resultados finales sugiere un papel benéfico para el ASA en la prevención y tratamiento del SIRA.<sup>(43)</sup>

#### IV. Justificación

La pandemia por COVID-19 ha tenido una trascendencia más allá de la salud de la población, impactando de manera negativa en aspectos económicos, sociales, políticos, entre otros, con una relevancia mundial. En nuestro país, el comportamiento de la enfermedad ha seguido una tendencia a afectar a la población más joven y

económicamente activa, con desenlaces fatales a menor edad, y con complicaciones propias de la enfermedad como son los eventos tromboembólicos venosos. El estudio es factible llevarlo a cabo, ya que el hospital cuenta con un área específica para la atención de estos pacientes, así como los recursos para su atención, seguimiento y monitoreo desde su inicio hasta su culminación. Si bien, se ha reportado de la importancia de la prevención de estos eventos, no existe en nuestro país un reporte de casos o de cohorte que determine el comportamiento de estas intervenciones en el proceso de la enfermedad, mismos que podrán ser trasladables a otras poblaciones de pacientes.

#### V. Planteamiento del problema

La infección por COVID-19 puede cursar de un escenario clínico leve, moderado o grave; éste último puede ser catastrófico y culminar en un desenlace fatal originado de las complicaciones inherentes a su presentación, como es el caso de los eventos tromboembólicos que cursan durante su evolución. Derivado de lo anterior, y considerando el alto riesgo tromboembólico de esta población así como su comportamiento fisiopatológico se propone investigar cual es la incidencia de casos de complicaciones trombóticas y sangrado clínico en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 que recibieron tratamiento anticoagulante y/o ASA.

#### VI. Pregunta de investigación

En los pacientes graves con diagnóstico de COVID-19 con uso de HPBM y ASA en la unidad de terapia intensiva ¿Cuál es la incidencia de complicaciones trombóticas y sangrado clínico de marzo de 2020 a marzo 2021?

## VII. Hipótesis.

La incidencia de complicaciones trombóticas y sangrado clínico en pacientes con diagnóstico de COVID-19 grave con uso de HBPM y ASA es similar al porcentaje reportado en la literatura mundial.

## VIII. Objetivo

Objetivo general: Describir el porcentaje de complicaciones trombóticas y sangrado clínico en pacientes graves con COVID-19 con uso de HPBM y ASA

Objetivos específicos:

1. Evaluar si existe diferencia en los pacientes con distintas dosis de anticoagulación (profiláctica, intermedia, terapéutica) y el desenlace de enfermedad tromboembólica
2. Evaluar si existe diferencia en los pacientes con distintas dosis de anticoagulación (profiláctica, intermedia, terapéutica) y el desenlace de sangrado clínico
3. Evaluar si existe diferencia en los pacientes con antiplaquetario y anticoagulante en el desenlace de sangrado clínico
4. Determinar los factores clínicos predictores de sangrado y trombosis
5. Evaluar si existe diferencia en los pacientes con distintas dosis de anticoagulación en el desenlace clínico de mortalidad

## IX. Metodología

### 9.1.1 Manipulación por el investigador

#### a) Observacional

### 9.1.2 Grupo de comparación

#### a) Descriptivo

### 9.1.3 Seguimiento

a) Transversal

### 9.1.4 Asignación de la maniobra

a) No aleatorio

### 9.1.5 Evaluación

a) Abierto

### 9.1.6 Participación del investigador.

a) Observacional

### 9.1.7 Recolección de datos

a) Retrolectivo

## 9.2 Materiales y métodos.

### 9.2.1 Universo de estudio.

Todos los expedientes de los pacientes ingresados a la unidad de terapia intensiva en el hospital Médica Sur con infección grave por SARS-CoV-2 que recibieron tratamiento anticoagulante y/o aspirina dentro del periodo de marzo 2020 a 2021.

### 9.2.2 Tamaño de la muestra.

Para el cálculo de tamaño de muestra se usó la fórmula para poblaciones finitas

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot q \cdot N}{NE^2 + Z^2 \cdot p \cdot q}$$

Z= 95% intervalo de confianza= 1.96

ε= Margen de error 5%

N= Tamaño de la población= 344 pacientes en marzo de 2021

P= proporción de la población= 20%

Se calculó un tamaño de muestra de 144 pacientes tomando en cuenta una prevalencia del 20% de complicaciones trombóticas. <sup>(28)</sup>

### 9.2.3 Muestreo.

No probabilística consecutivo

### 9.2.4. Criterios de Selección:

#### a. Criterios de Inclusión.

Fueron incluidos todos los pacientes con infección grave por COVID-19 definida de acuerdo al plan de diagnóstico y tratamiento sugerido por la Comisión Nacional de Salud de China (Frecuencia respiratoria mayor a 30 x min, saturación de O<sub>2</sub> menor a 93%, relación entre presión parcial de oxígeno y fracción inspirada de oxígeno (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) menor a 300 mmHg, progresión radiológica de más del 50% de lesiones en 24-48 h <sup>(44)</sup> que sean hospitalizados, mayores de 18 años con ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva entre marzo de 2020 a marzo 2021 que hayan recibido tratamiento con anticoagulante y/o aspirina

#### b. Criterios de exclusión.

Aquellos pacientes que durante el tratamiento desarrollen trombocitopenia inducida por heparinas y aquellos pacientes que tengan contraindicación para recibir tratamiento anticoagulante.

#### c. Criterios de eliminación.

Pacientes sin diagnóstico confirmado de COVID-19 que no cuenten con información completa del expediente clínico.

## 9.2.5 Definición de variables

<b>Variablen independientes</b>	<b>Definición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categoría</b>
Edad	Número de años vividos por una persona.	Cuantitativa discreta	De intervalo	Años
Sexo	Condición biológica al nacimiento que diferencia al hombre de la mujer.	Cualitativa	Nominal	Hombre / Mujer
Comorbilidad	Conjunto de enfermedades de evolución crónica que afectan el estado de salud de una persona, presentes al momento del ingreso hospitalario.	Cualitativa	Nominal	Diabetes mellitus II/Hipertensión arterial /EPOC/ Cáncer activo/ Enfermedad renal crónica/ Historia de enfermedad tromboembólica venosa
Lesión renal aguda durante estancia hospitalaria	Lesión renal durante estancia hospitalaria definida como aumento de creatinina >0.3 mg/dl en las últimas 48 horas o X 1.5 veces el valor basal	Cualitativa	Ordinal	AKIN I/AKIN II/AKIN III
Tabaquismo	Consumo de cigarrillos en cantidad mayor a 100 en toda la vida.	Cualitativa	Nominal	Presente / Ausente
Índice Tabáquico	Grado de exposición tabáquica que será calculado de acuerdo a la fórmula: (número de cigarrillos fumados al día x número de años fumando) /20, y el resultado será expresado en paquetes/año.	Cuantitativa	De Intervalo	Paquetes año
Estado Nutricional	Estado nutricional de un individuo, es calculado con el Índice de Masa Corporal (IMC)	Cualitativa	Ordinal	Bajo peso <18.5 Peso normal (18.5-24.9) Sobrepeso (25-29.9) Obesidad grado I (30-34.9) Obesidad grado II (35-39.9)
SOFA	Escala para valorar fallo orgánico secuencial.	Cuantitativa	De razón	
APACHE II	Escala para estimar la mortalidad en terapia	Cuantitativa	De razón	

	intensiva tomando en cuenta comorbilidades crónicas y agudas			
Días de estancia en terapia intensiva	Días de estancia en la UCI	Cuantitativa	De Razón	Días
Uso de anticoagulación	Uso de anticoagulante	Cualitativa	Ordinal	Bajo peso molecular, no fraccionado, anticoagulantes orales, Fondaparinux
Dosis anticoagulante	Dosis basada en la guía de la Sociedad Americana de Hematología para tromboprofilaxis en pacientes con COVID-19	Cualitativa	Ordinal	Profiláctica/Intermedia/ Terapéutica
Uso de antiagregante plaquetario	Uso de antiagregante plaquetario	Cualitativa	Dicotómico	Si No
IMPROVE bleeding risk score	Escala utilizada para estimar el riesgo de sangrado en pacientes hospitalizados en quienes se considera anticoagulación	Cualitativa	Dicotómico	<7 Sin riesgo de sangrado ≥ Aumento riesgo de sangrado
IMPROVE-DD thrombosis risk score	Escala utilizada para evaluar el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes hospitalizados	Cuantitativa	Ordinal	0-1: ETV riesgo <1% 2-3 Moderado ≥ 4: Alto. Riesgo 5.7%

<b>Variables Dependientes</b>	<b>Definición</b>	<b>Naturaleza</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Categoría</b>
Enfermedad tromboembólica venosa	Complicación durante estancia hospitalaria (tromboembolia pulmonar o trombosis venosa profunda) sospechada clínicamente	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Sangrado clínico	Sangrado en pacientes durante su estancia hospitalaria, dividido en sangrado mayor o menor	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Sangrado mayor	Sangrado fatal o sangrado sintomático en un órgano crítico como intracraneal, intraespinal, intraocular, retroperitoneal, intraarticular, pericárdico o intramuscular con síndrome compartimental o disminución de	Cualitativa	Dicotómica	Si No

	hemoglobina 2 g/d o que requiera transfusión de 2 o más paquetes globulares			
Sangrado menor	Sangrado definido según la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia como sangrado que no cumple características de sangrado mayor pero amerita admisión hospitalaria, tratamiento médico o quirúrgico o un cambio en terapia anticoagulante	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Mortalidad en UTI	Fallecimiento durante estancia en terapia intensiva	Cuantitativa	Dicotómica	Si No

### 9.3 Descripción de procedimientos.

Se revisará el expediente de todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva de Médica Sur de marzo de 2020 a marzo de 2021 con diagnóstico por COVID-19 confirmado positivo por prueba de transcripción inversa y reacción en cadena de polimerasa (PCR) (prueba realizada en laboratorio de patología clínica de Médica Sur con instrumento automatizado InGenius SP 200 (ELITech) con reactivos Gen Finder COVID-19(OSANG Healthcare). La prueba detecta la presencia de los genes RdRp, E y N del SARS CoV-2 por medio de Transcripción reversa y PCR múltiple. El límite de detección es de 10 copias del virus).

Además estos pacientes cumplirán con la definición de grave de acuerdo al plan de diagnóstico y tratamiento sugerido por la Comisión Nacional de Salud de China y con base a la definición operacional establecida por la Secretaría de Salud de México. <sup>(44)</sup>

Dichos pacientes se incluirán si recibieron algún tipo de tratamiento anticoagulante durante su estancia en terapia intensiva.

El tipo de anticoagulación y/o antiagregante así como la dosis fue seleccionada a discreción del médico tratante. Se analizará la dosis de anticoagulante de acuerdo con la

guía de antocoagulación como profilaxis para COVID-19 publicada por la Sociedad Americana de Hematología 2021.<sup>(45)</sup>

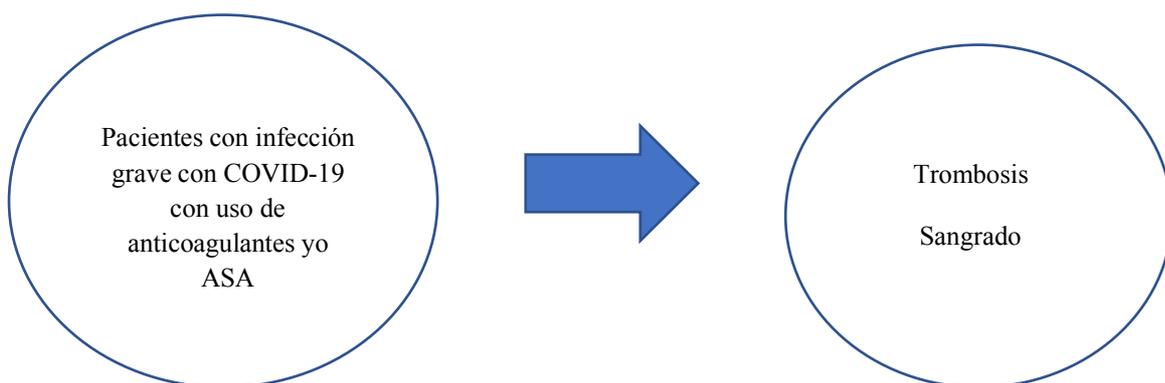
Se usará como escala para estratificar el riesgo de tromboembolia, la escala de IMPROVE-DD la cuál es una escala creada originalmente para identificar dentro de los pacientes con condiciones no quirúrgicas agudas que tienen aumento en el riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.<sup>(46)</sup> Es una escala la cual ya se validó para pacientes con COVID-19 con buena discriminación entre el riesgo bajo vs. medio/alto con una sensibilidad del 0.971, especificidad de 0.218, valor predictivo positivo de 0.036, valor predictivo negativo de 0.996 y ROC de 0.702.<sup>(47)</sup> En pacientes con riesgo de sangrado se ha utilizado en algunas cohortes retrospectivas el modelo de IMPROVE<sup>(48)</sup>, pero no existen recomendaciones claras acerca de la escala más adecuada en estos pacientes.

<b>Profiláctica</b>	<b>Intermedia</b>	<b>Terapéutica</b>
Enoxaparina 30 mg S.C cada 24 horas (TFG <30 mL/min)	Enoxaparina 0.5 mg/kg S.C cada 12 horas (TFG >30 mL/min)	Enoxaparina 1 mg/kg S.C cada 12 horas (TFG >30 mL/min)
Enoxaparina 40 mg S.C cada 24 horas	Enoxaparina 0.5 mg/kg S.C cada 24 horas (TFG <30 mL/min)	Enoxaparina 1 mg/kg S.C cada 24 horas (TFG <30 mL/min)
Enoxaparina 40 mg S.C cada 12 horas (IMC >40)	Enoxaparina 60 mg S.C cada 12 horas ((TFG >30 mL/min e IMC >40)	Fondaparinux 5 mg S. C cada 24 horas (<50 kg y TFG >50 mL/min)
Heparina no fraccionada 5000 UI S.C cada 12 horas	Heparina no fraccionada 7500 UI S.C cada 8 horas	Fondaparinux 7.5 mg S. C cada 24 horas (50-100 kg y TFG >50 mL/min)
Rivaroxaban 10 mg cada 24 horas		Rivaroxaban 15 mg cada 12 horas

Como variables dependientes se analizarán enfermedad tromboembólica venosa diagnosticada clínicamente aunque no se confirmara clínicamente por limitaciones técnicas o inestabilidad del paciente pero que cumplieran con los siguientes requisitos: 1) Evidencia clínica consistente con enfermedad tromboembólica venosa en los signos clínicos, exploración física, monitoreo hemodinámico o electrocardiograma 2) Sospecha clínica de médico tratante 3) Anticoagulación terapéutica que haya sido iniciada por sospecha clínica de enfermedad tromboembólica venosa.

#### 9.4 Diagrama de flujo

El estudio se realizará de marzo de 2020 a marzo de 2021



#### 9.5 Validación de datos

Para la estadística descriptiva se empleará medidas de tendencia central, las variables categóricas se expresarán con porcentajes y frecuencias, mientras que las continuas tendrán media y desviación estándar.

Para determinar la comparación de variables, se aplicarán las pruebas t de Student o U de Mann Whitney según corresponda y  $\chi^2$  de Pearson en el caso de las categóricas. Todas

las variables con asociación significativa se exploraron en un modelo de regresión para evaluar su papel como potenciales predictores. Se definirá como estadísticamente significativo a valor de  $p= 0.05$  o menor, a dos colas.

#### 9.6 Presentación de resultados

Se usarán tablas o gráficas (barras, histogramas, líneas, puntos), según convenga.

#### X. Consideraciones éticas

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud."

- Investigación sin riesgo. Son de investigación documental retrospectivos y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran; cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes.
- Consentimiento informado. No se requiere consentimiento informado por ser estudio retrospectivo, se tomarán datos demográficos, factores de riesgo, intervenciones terapéuticas por medio del expediente electrónico.
- Se recolectarán estos datos en una base electrónica donde se registró al paciente por número de historia, no se utilizarán nombres. Esta base de datos solo están disponible para el investigador responsable y principal.

#### XI. Calendario.

- a) Revisión bibliográfica indique el tiempo que invertirá: primera quincena de agosto 2020

- b) Elaboración del protocolo: agosto 2020
- c) Obtención de la información: septiembre a febrero 2021
- d) Procesamiento y análisis de los datos: primera quincena febrero 2021
- e) Elaboración del informe técnico final. Marzo 2021
- f) Divulgación de los resultados: abril 2021

Fecha de inicio: agosto 2020

Fecha de terminación: marzo 2021

## XII. Recursos.

### 12.1 Recursos Humanos.

Investigador: Ana Fernanda Ramos Menchelli

Actividad: Coordinación

Número de horas por semana: 20 h

Actividad: Recolección, análisis e interpretación de resultados

Número de horas por semana: 20 h

### 12.2 Recursos materiales.

-Instalaciones de la TCI del Hospital Médica Sur. Dado que todos los recursos materiales empleados para el estudio (Estudios de laboratorio y ultrasonido) están incluidos en el costo total de la atención diaria del paciente, no se agregará ningún costo extra a la atención del paciente.

-Equipo de cómputo, software (excel, SPSS)

### 12.3 Recursos financieros: sin financiamiento

-Los recursos se obtendrán de: la atención diaria de los pacientes

### XIII. Resultados

Se recolectó la información de marzo de 2020 a marzo de 2021. En total 166 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. Se excluyeron 5 pacientes que no recibieron anticoagulación por contraindicaciones médicas y un paciente se excluyó del análisis por haber presentado trombocitopenia inducida por heparina.

Las características de la población se muestra en la **Tabla 1**. El 72.7% de los pacientes fueron hombres. La media de edad fue de  $57.84 \pm 13.2$  años. Las mayores comorbilidades en la población fue diabetes (30.7%), hipertensión (34.2%) y enfermedad renal crónica (18.6%). La media de índice de masa corporal fue de  $30.03 \pm 5.64$ . El 8% de los pacientes presentaron cáncer activo; el principal tipo de cáncer fue pulmonar (2.4%). De los pacientes con neoplasia hematológica el 1.2% tenía antecedente de Linfoma B y 0.6% de mieloma múltiple.

**Tabla 1.** Características de la población

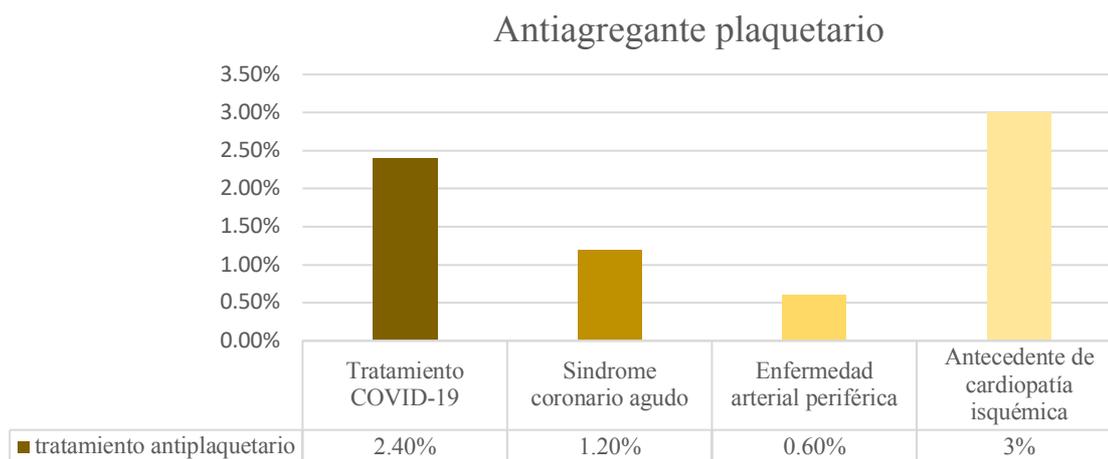
Características de la población		N (%) / M ( $\pm$ SD)
<b>Género</b>	Masculino	117 (72.7)
<b>Edad (años)</b>		57.84 $\pm$ 13.21
<b>Inicio de síntomas (días)</b>		9.28 $\pm$ 7.26
<b>Comorbilidades N (%)</b>	Diabetes	51 (30.7)
	Hipertensión	55 (34.2)
	EPOC	2 (1.2)
	Enfermedad arterial periférica	2 (1.2)
	Cardiopatía isquémica	6 (3.7)
	Fibrilación auricular	5 (3.1)
	Enfermedad renal crónica	30 (18.6)

<b>Cáncer activo</b>	Lesión renal aguda durante estancia	64 (38.6)
	AKIN 1	27 (16.8)
	AKIN 2	13 (8.1)
	AKIN 3	19 (11.8)
	ETV previa	0 (0)
	Total	8 (4.8)
<b>Tumor sólido</b>	Pulmonar	4 (2.4)
	Renal	1 (0.6)
	Gástrico	1 (0.6)
	Ovario	1 (0.6)
	Próstata	1 (0.6)
<b>Neoplasia hematológica</b>	Mieloma múltiple	1 (0.6)
	Linfoma B	2 (1.2)
	Total	3 (1.9)
<b>Uso de anticoagulante al ingreso</b>	Antagonista de vitamina K	0
	ACO	2 (1.2)
<b>Uso de aspirina al ingreso</b>	Total	7 (4.3)
<b>TFG al ingreso</b>		76.33 ±29.96
	Total	64 (38.6)
<b>Lesión renal durante estancia</b>	AKIN I	26 (25.7)
	AKIN II	14 (8.4)
	AKIN III	19 (11,4)
<b>APACHE II</b>		13.81 ±5.16
<b>Dias de estancia en hospitalización</b>		8.26± 9.04
<b>Dias de estancia en UTI</b>		16.46±13.26
<b>Dias totales</b>		23.71± 14.91

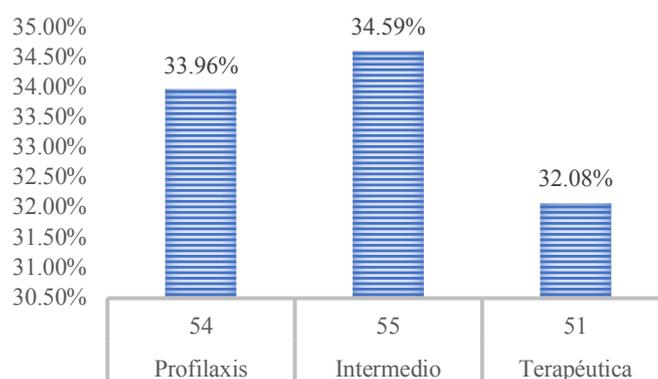
<b>SOFA</b>	6.46 ±2.23
<b>Peso</b>	85.54± 16.18
<b>Talla</b>	1.68 ±.07
<b>IMC</b>	30.03 ± 5.64
<b>IMPROVEDD thrombosis score</b>	4.48 ± 0.87
<b>IMPROVE bleeding score</b>	7.83 ±2.05

El 1.2% de la población tomaba anticoagulante oral directo y el 4.3% usaba aspirina como tratamiento anti plaquetario. La media del score APACHE II a su ingreso fue de 13.81 ±5.16 y SOFA de 6.46 ±2.23. La mayoría de los pacientes tenía un alto riesgo de sangrado según IMPROVE bleeding score con 7.83 ± 2.05 y un riesgo de trombosis según el score de IMPROVE-DD de 4.48 ± 0.87 con un riesgo de ETV a 42 días de 1.6%

De la población, 19 personas (11.4%) usaron aspirina y anticoagulación durante su estancia hospitalaria. El 3% fue por antecedente de cardiopatía isquémica y el 2.4% lo usó como manejo de COVID-19. **(Gráfica 1)** Todos los pacientes recibieron algún tipo de anticoagulación; la mayoría recibió heparina de bajo peso molecular (94.5%). La dosis de anticoagulación fue similar entre los grupos, con dosis profiláctica, intermedia y terapéutica en el 33.96, 34.59 y 32.08% respectivamente. **(Gráfica 2.)** El 32% de los pacientes tuvo algún cambio en el manejo anticoagulante durante su estancia.



**Grafica 1.** Tratamiento antiagregante



**Gráfica 2:** Tipo y dosis de anticoagulación.

Dentro de las complicaciones de trombosis venosa, se presentaron en 5 pacientes (3.1%); 3 presentaron tromboembolia pulmonar (1.8%) y un paciente (0.6%) trombosis venosa profunda. Un paciente tuvo trombosis seno venoso y 2 pacientes tromboflebitis yugular. Como complicaciones vasculares arteriales; un paciente presentó trombosis arterial, un paciente evento cerebral vascular, y 2 pacientes síndrome coronario agudo sin elevación del ST. **(Tabla 2)**

**Tabla 2.** Desenlaces clínicos

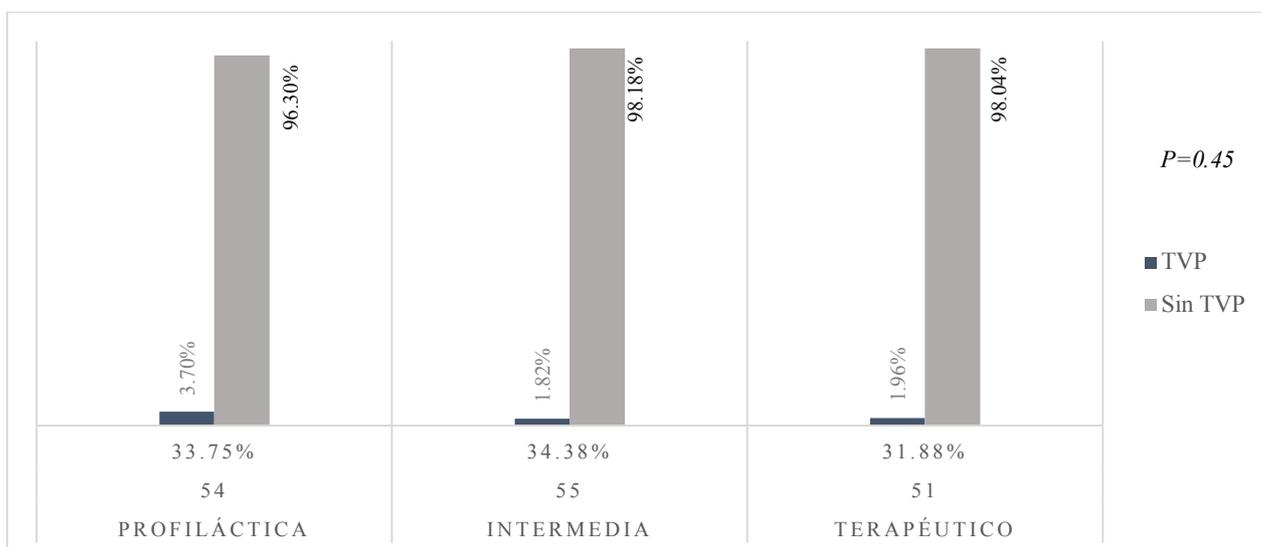
Desenlaces clínicos

		N (%)
<b>TEP/TVP</b>	Tromboembolia pulmonar	3 (1.8)
	Segmentaria	2 (1.2)
	Subsegmentaria	1 (0.6)
	Trombosis venosa profunda	1 (0.6)
	Distal	1 (0.6)
	Proximal	0
	Seno venoso cerebral	1 (0.6)
<b>Trombosis en otro sitio</b>	Yugular	2 (1.2)
	Trombosis arterial	1 (0.6)
<b>Otras complicaciones</b>	EVC	1 (0.6)
	Síndrome coronario agudo	2 (1.2)
	SICASEST	2 (1.2)
	SICACEST	0
	Angina inestable	0
	Total	1 (0.6)
<b>Sangrado mayor</b>	Hematoma retroperitoneal	1 (0.6)
	Total	21 (12.7)
<b>Sangrado menor</b>	Hematuria	5 (3)
	Sangrado de tubo digestivo	13 (7.2)
	Sangrado en vía aérea	2 (1.2)
	Epistaxis	1 (0.6)

Un paciente (0.6%) tuvo un hematoma retroperitoneal considerado como sangrado mayor. Veintiún pacientes (12.7%) presentaron sangrado menor que ameritó suspensión

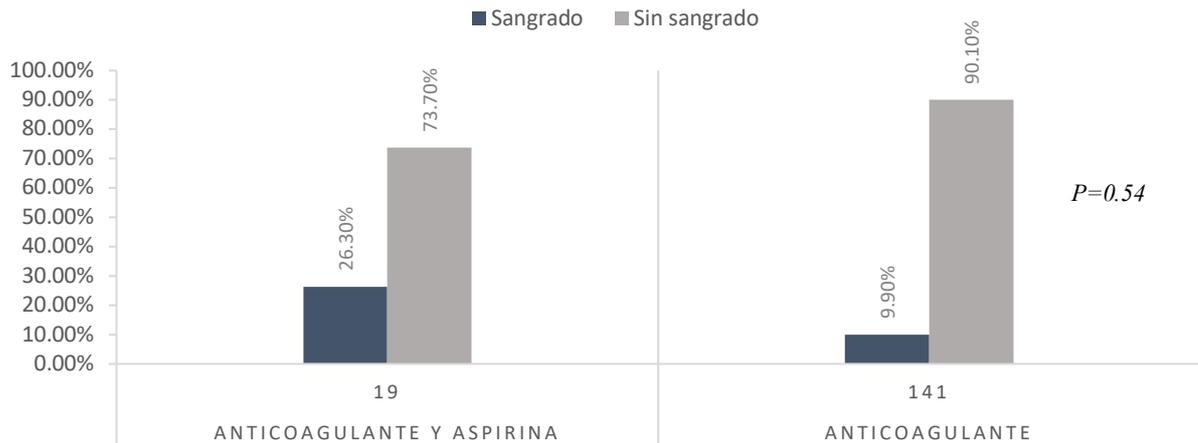
temporal o definitiva de manejo anticoagulante: De estos, el más común fue sangrado de tubo digestivo (7.2%) y hematuria (3%). **(Tabla 2)**

Se realizó la prueba de normalidad Kolmogorov Smirnov para confirmar la normalidad de los datos. Se corroboró dicho supuesto por lo que se usaron pruebas paramétricas para el análisis de datos. Se usó el test de  $X^2$  para el objetivo de determinar si existen diferencia en el desenlace de trombosis dependiendo del grado de anticoagulación. **(Gráfico 3)** Se obtuvo un resultado de 0.45 por lo que se concluye que no existe una diferencia estadísticamente significativa.



**Gráfico 3.** Desenlace de trombosis venosa profunda agrupado por dosis de anticoagulante

Con respecto al sangrado se realizó una prueba de  $X^2$  con el objetivo de determinar si existe diferencia en la incidencia de sangrado dependiente de la combinación de anticoagulante y aspirina o el uso únicamente de anticoagulante. El 9.9% de los pacientes que uso anticoagulante presentó sangrado vs. el 26.3% de los pacientes que uso anticoagulante y aspirina con una  $p:0.54$ . **(Gráfico 4)**



**Gráfico 4.** Desenlace de sangrado agrupado por anticoagulante vs anticoagulante y aspirina.

A continuación, se realizó un modelo de regresión bivariado para determinar que factores explican mejor el desenlace de trombosis y sangrado en dichos pacientes. Las variables en el modelo de regresión bivariado para trombosis fueron: edad, días de estancia en UTI, dosis anticoagulante, escala de trombosis IMPROVE-DD, IMC, cáncer activo y score de APACHE II al ingreso a UTI. Ninguna de las variables en el modelo explicó el desenlace de trombosis con significancia estadística.

Para el desenlace de sangrado las variables que se analizaron fueron: antecedente de enfermedad renal crónica, dosis de anticoagulante, lesión renal durante estancia hospitalaria, score APACHE II, edad, score de IMPROVE para sangrado y uso concomitante de aspirina. Las variables que mostraron significancia estadística fueron el antecedente de cáncer activo, edad y el score de IMPROVE con una significancia estadística de .021, 0.024 y <0.001 respectivamente.

La mortalidad dentro de este estudio fue del 20% (32 pacientes). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos que recibieron sólo

anticoagulación vs. la combinación de anticoagulante y anti agregante plaquetario (p: 0.36). Tampoco se encontraron diferencias en el desenlace de mortalidad entre las distintas dosis de anticoagulación: profiláctica, intermedia, terapéutica. (p=0.07) (**Tabla 3.**)

**Tabla 3.** Desenlace de mortalidad

	<b>Mortalidad en la UTI N (%)</b>	<b>Prueba estadística <i>p</i></b>
<b>Anticoagulación (n=141)</b>	30 (21.3)	0.36
<b>Anticoagulación + aspirina (n=19)</b>	2 (10.5)	
<b>Anticoagulación profiláctica (n=54)</b>	16 (29.6)	0.07
<b>Anticoagulación intermedia (n=55)</b>	7 (12.7)	
<b>Anticoagulación terapéutica (n=51)</b>	9 (17.6)	

#### XIV. Discusión

El objetivo primario del estudio fue determinar el porcentaje de complicaciones trombóticas y sangrado en pacientes con COVID-19 grave. En esta cohorte de pacientes, el 3.1% tuvo alguna complicación trombótica. Este resultado es menor que el reportado en la literatura mundial. Existen algunas hipótesis al respecto. La principal hipótesis es que el número de casos de enfermedad tromboembólica venosa fue reportado con menor frecuencia de la esperada. Esto se pudo deber a que los casos de enfermedad tromboembólica venosa que se tomaron en cuenta fueron aquellos en los que existió una sospecha clínica con base en la exploración física, signos clínicos o monitoreo hemodinámico/electrocardiograma sin necesariamente corroborarse por algún método de imagen.

Lo anterior pudo deberse al contexto clínico del paciente en el que, debido a la gravedad, no se realizó algún estudio confirmatorio y se hizo un cambio en el manejo terapéutico del paciente conforme a la gravedad de la trombosis pulmonar.

Otra hipótesis del bajo número de reportes de enfermedad tromboembólica venosa es debido a el bajo número de casos reportado en el expediente clínico. Esto debido a que no necesariamente el médico de guardia en la Unidad de Terapia Intensiva realizó las notas y concilió en el expediente los desenlaces. Por lo tanto, pudo haber casos de enfermedad tromboembólica venosa que no se reportaran en el expediente.

El 11.4% de los pacientes usó algún tipo de antiagregante plaquetario durante su estancia hospitalaria. Aunque existen algunos estudios multicéntricos que muestran que el uso de la aspirina este asociado con una disminución en el riesgo de ventilación mecánica HR 0.56 (IC 0.37-0.85 95%), admisión a UTI HR 0.57 (0.38-0.85 p: 0.005) y mortalidad intrahospitalaria HR 0.53 (0.31-0.90 p: 0.002)<sup>(28)</sup>, en el ensayo clínico RECOVERY de 7351 pacientes, se concluyó que no hay diferencia en el desenlace de mortalidad. Por lo tanto, no existe suficiente evidencia para recomendar el uso de aspirina de manera rutinaria en el hospital.<sup>(49)</sup>

La mayoría de los pacientes recibió heparina de bajo peso molecular (94.5%). La dosis de anticoagulante a dosis profilácticas fue de 33.96%, intermedio 34.59% y terapéutico 32.08%. El 11.8% de los pacientes recibió anticoagulante y antiagregante plaquetario.

Existe controversia respecto a la dosis de anticoagulación en pacientes críticos con COVID-19. Sin embargo, según los estudios recientes publicados en el estudio multicéntrico de REMAP-CAP, ACTIV-4 a y ATACC en donde se asignaron 2219 pacientes con infección por COVID-19 moderado y 1098 con infección grave se concluyó que la terapia anticoagulante en pacientes con infección grave es inferior a la dosis de

anticoagulante profiláctico en los desenlaces de días libres de soporte orgánico y muerte.<sup>(50)</sup>

Se reportó un porcentaje de sangrado de 11.8%; 11.2% de sangrado menor, con un porcentaje ligeramente mayor al reportado en la literatura de 7.6% con tasa de sangrado mayor de 0.6%% probablemente debido a que un porcentaje considerable recibió anticoagulante a dosis terapéuticas y/o antiagregante antiplaquetario.

En cuanto al riesgo de sangrado, se determinó que el antecedente de cáncer activo, el score de IMPROVE y la edad son variables predictoras de sangrado con una prueba estadísticamente significativa. En otro estudio publicado por Demelo- Rodriguez y colaboradores<sup>(51)</sup>, se estudiaron variables predictoras de sangrado. Se concluyó que la dosis de anticoagulación plena, pacientes estado crítico, niveles elevados de Dímero D y ferritina al ingreso fueron variables predictoras de sangrado.<sup>(50,52)</sup>

Existen varias limitantes en este estudio. Al ser un estudio retrospectivo, existen sesgos en este estudio. Uno de ellos es el sesgo de confusión porque existen otras variables que no se estudiaron por limitaciones metodológicas que pueden explicar el desenlace de trombosis, como variables de laboratorio (Dímero D, ferritina)

El otro sesgo existente es el de información ya que es posible que el reporte de casos de enfermedad tromboembólica venosa haya sido menor al esperado debido a errores en la captura de datos.

Este estudio contribuye al conocimiento epidemiológico del comportamiento de esta enfermedad en nuestro país y aporta evidencia para la realización de nuevos estudios prospectivos con la finalidad de mejorar la atención médica en pacientes con infección grave por COVID-19.

## XV. Conclusión

Existe un riesgo elevado de eventos tromboembólicos en pacientes con enfermedad grave por COVID-19. Este estudio es consistente con la literatura en que la intensidad de la anticoagulación no tiene impacto en el desenlace de mortalidad y puede aumentar el riesgo de desenlaces adversos como sangrado, en especial aquellos en los que se combina con tratamiento antiagregante.

Hacen falta estudios prospectivos para validar modelos y escalas pronósticas en pacientes críticos con COVID-19 para determinar el riesgo/beneficio de recibir anticoagulación, así como el tiempo de extensión de anticoagulación en estos pacientes a fin de evitar complicaciones micro y macrovasculares.

## XVI. Referencias bibliográficas

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265–9.
2. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2020 Mar 28 [cited 2021 Oct 14];395(10229):1054–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32171076>
3. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated With Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients With Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med* [Internet]. 2020 Jul 1;180(7):934–43. Available from: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>

4. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* [Internet]. 2020 May 26;323(20):2052–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>
5. Ñamendys-Silva SA. Case fatality ratio of COVID-19 patients requiring invasive mechanical ventilation in Mexico: an analysis of nationwide data. *Crit Care* [Internet]. 2021;25(1):68. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03485-w>
6. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus–Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* [Internet]. 2020 Mar 17;323(11):1061–9. Available from: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
7. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.05.039>
8. Tachil J, Agarwal S. Understanding the COVID-19 coagulopathy spectrum [Internet]. Association of Anesthesiologists. 2020 [cited 2020 Jul 8]. Available from: <https://smnyct.org/biblioteca/understanding-the-covid-19-coagulopathy-spectrum>
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* [Internet]. 2020 Jul 23 [cited 2020 Jun 27];95(7):834–47. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ajh.25829>
10. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and

- anticoagulation. *Blood* [Internet]. 2020 Apr 27 [cited 2020 May 26]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32339221>
11. Abou-ismail MY, Diamond A, Kapoor S. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology and management. *Thromb Res* [Internet]. 2020; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>
  12. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review. Vol. 75, *Journal of the American College of Cardiology*. Elsevier USA; 2020. p. 2950–73.
  13. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Jan 24;395.
  14. 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 Jun 1;127:104362.
  15. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages [Internet]. *Nature Reviews Immunology*. [cited 2020 Jul 8]. Available from: [www.nature.com/nri](http://www.nature.com/nri)
  16. Merad M, Martin JC. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2020;20(6):355–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41577-020-0331-4>
  17. Yildizhan E, Kaynar L. Cytokine release syndrome. *J Oncol Sci*. 2018;4(3):134–41.
  18. Lerkvaleekul B, Vilaiyuk S. Macrophage activation syndrome: Early diagnosis is

- key. *Open Access Rheumatol Res Rev*. 2018;10:117–28.
19. 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* [Internet]. 2020 Apr 1;18(4):844–7. Available from: <https://doi.org/10.1111/jth.14768>
  20. Gómez-Mesa JE, Galindo-Coral S, Montes MC, Muñoz Martin AJ. Thrombosis and Coagulopathy in COVID-19. *Curr Probl Cardiol* [Internet]. 2020/11/02. 2021 Mar;46(3):100742. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33243440>
  21. Mucha SR, Dugar S, McCrae K, Joseph DE, Bartholomew J, Sacha G, et al. Coagulopathy in COVID-19. *Cleve Clin J Med* [Internet]. 2020 May 14 [cited 2020 May 26]; Available from: <https://www.ccjm.org//lookup/doi/10.3949/ccjm.87a.ccc024>
  22. Yazan Abou-Ismael M, Diamond A, Kapoor S, Arafah Y, Nayak L. The hypercoagulable state in COVID-19: Incidence, pathophysiology, and management. *Thromb Res* [Internet]. 2020;194:101–15. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.06.029>
  23. Iba T, Levy JH. Diagnosis and management of Sepsis- Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation. *International Society on Thrombosis and Haemostasis*; 2019.
  24. Xiong T-Y, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J* [Internet]. 2020 May 14;41(19):1798–800. Available from: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa231>
  25. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU

- patients with COVID-19. *Thromb Res* [Internet]. 2020;191:145–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0049384820301201>
26. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;1.
  27. Leentjens J, van Haaps TF, Wessels PF, Schutgens REG, Middeldorp S. COVID-19-associated coagulopathy and antithrombotic agents; lessons after 1 year. *Lancet Haematol* [Internet]. 2021 Jul 1;8(7):e524–33. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(21\)00105-8](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(21)00105-8)
  28. Ahmed SAS. Rationales and uncertainties for aspirin use in COVID-19: a narrative review. *Fam Med Com Heal* [Internet]. 2021 [cited 2021 Aug 28];9:741. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/fmch-2020-000741>
  29. Iba T, Nisio M Di, Levy JH, Kitamura N, Thachil J. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey. *BMJ Open* [Internet]. 2017 Sep 1;7(9):e017046. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/content/7/9/e017046.abstract>
  30. 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* [Internet]. 2020 Apr 27;18(5):1094–9. Available from: [https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/32220112/full\\_citation](https://www.unboundmedicine.com/medline/citation/32220112/full_citation)
  31. Young E. The anti-inflammatory effects of heparin and related compounds. *Thromb Res* [Internet]. 2008 Jan 1;122(6):743–52. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.10.026>
  32. Poterucha T, Libby P, Goldhaber S. More than an anticoagulant: Do heparins

- have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost.* 2015 Dec 15;117.
33. Kahn S, Lim W, Dunn A, Cushman M, Dentali F, Akl E, et al. Prevention of VTE in Nonsurgical Patients Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012 Feb 1;141:e195S-226S.
  34. Nutescu E, Spinler S, Wittkowsky A, Dager W. Low-Molecular-Weight Heparins in Renal Impairment and Obesity: Available Evidence and Clinical Practice Recommendations Across Medical and Surgical Settings. *Ann Pharmacother.* 2009 Jun 1;43:1064–83.
  35. Hermans C, Lambert C. Impact of the COVID-19 pandemic on therapeutic choices in Thrombosis-Hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020 Apr 15;
  36. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet alpha-granules: Basic biology and clinical correlates. *Blood Rev.* 2009 Jun 1;23:177–89.
  37. Grommes J, Alard J-E, Drechsler M, Wantha S, Mörgelin M, Kuebler W, et al. Disruption of Platelet-derived Chemokine Heteromers Prevents Neutrophil Extravasation in Acute Lung Injury. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012 Jan 12;185:628–36.
  38. Sreeramkumar V, Adrover J, Ballesteros I, Cuartero M, Rossaint J, Bilbao I, et al. Neutrophils scan for activated platelets to initiate inflammation. *Science.* 2014 Dec 5;346:1234–8.
  39. Zarbock A, Singbartl K, Ley K. Complete reversal of acid-induced acute lung injury by blocking of platelet-neutrophil aggregation. *J Clin Invest.* 2007 Jan 1;116:3211–9.
  40. Arazi H, Badimón J. Anti-Inflammatory Effects of Anti-Platelet Treatment in Atherosclerosis. *Curr Pharm Des.* 2012 Jan 6;18:4311–25.

41. Morris T, Stables M, Hobbs A, de Souza P, Colville-Nash P, Warner T, et al. Effects of Low-Dose Aspirin on Acute Inflammatory Responses in Humans. *J Immunol* [Internet]. 2009 Aug 1;183(3):2089 LP – 2096. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/183/3/2089.abstract>
42. Hamid U, Krasnodembskaya A, Fitzgerald M, Shyamsundar M, Kissenpfennig A, Scott C, et al. Aspirin reduces lipopolysaccharide-induced pulmonary inflammation in human models of ARDS. *Thorax* [Internet]. 2017 Nov 1;72(11):971 LP – 980. Available from: <http://thorax.bmj.com/content/72/11/971.abstract>
43. Panka B, Grooth H-J, Man A, Looney M, Tuinman P. Prevention or Treatment of ARDS with Aspirin: A Review of Preclinical Models and Meta-Analysis of Clinical Studies. *SHOCK*. 2016 Sep 1;47:1.
44. Health Commission & National Administration of Traditional Chinese Medicine on March 3 2020). Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (Trial Version 7). *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2020;133(9). Available from: [https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/05050/Diagnosis\\_and\\_Treatment\\_Protocol\\_for\\_Novel.13.aspx](https://journals.lww.com/cmj/Fulltext/2020/05050/Diagnosis_and_Treatment_Protocol_for_Novel.13.aspx)
45. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Prophylaxis for hospitalized and nonhospitalized medical patients. Vol. 2, *Blood Advances*. American Society of Hematology; 2018. p. 3198–225.
46. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee Communication: Clinical Guidance on

- the Diagnosis, Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism in Hospitalized Patients with COVID-19. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2020 May 27 [cited 2020 Jun 22]; Available from: <http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32459046/>
47. Spyropoulos AC, Cohen SL, Gianos E, Kohn N, Giannis D, Chatterjee S, et al. Validation of the IMPROVE-DD risk assessment model for venous thromboembolism among hospitalized patients with COVID-19. *Res Pract Thromb Haemost* [Internet]. 2021 Feb 1;5(2):296–300. Available from: <https://doi.org/10.1002/rth2.12486>
48. Xu J, Wang L, Zhao L, Li F, Liu J, Zhang L, et al. Risk assessment of venous thromboembolism and bleeding in COVID-19 patients. 2020.
49. Group RC, Horby PW, Pessoa-Amorim G, Staplin N, Emberson JR, Campbell M, et al. Aspirin in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv* [Internet]. 2021 Jan 1;2021.06.08.21258132. Available from: <http://medrxiv.org/content/early/2021/06/08/2021.06.08.21258132.abstract>
50. The REMAP-CAP A-4a, and AI. Therapeutic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients with Covid-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103417> [Internet]. 2021 Aug 4 [cited 2021 Aug 28];385(9):777–89. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2103417>
51. Demelo-Rodriguez P, Farfán-Sedano AI, Pedrajas JM, Llamas P, Sigüenza P, Jaras MJ, et al. Bleeding risk in hospitalized patients with COVID-19 receiving intermediate- or therapeutic doses of thromboprophylaxis. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2021 Aug 1 [cited 2021 Aug 28];19(8):1981–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.15400>

52. Rosenberg D, Press A, Fishbein J, Lesser M, Mccullagh L, Mcginn T, et al. External validation of the IMPROVE Bleeding Risk Assessment Model in medical patients. *Thromb Haemost.* 2016 Jun 16;116.