

Anticoagulation in COVID-19.

Veloz Ximena¹, Ayo Gustavo², Zambrano Dixon³.

¹ <https://orcid.org/0000-0003-1656-9798>,

² <https://orcid.org/0000-0002-2346-7282>,

³ <https://orcid.org/0000-0001-9935-7103>,

^{1,2,3} Residentes de Áreas Clínicas, Hospital General Docente de Calderón, Quito-Ecuador.

Article Info: Received 17 January 2020; Accepted 19 February 2021

DOI: <https://doi.org/10.32553/ijmbs.v5i2.1686>

Corresponding author: Ximena Veloz Ochoa

Conflict of interest: No conflict of interest.

Abstract

In 2020 declared the COVID-19 pandemic. A new SARS-Cov-2 betacoronavirus transmitted through respiratory secretions of infected people, causing lesions in the pulmonary microvasculature, endothelial activation, massive release of pro-inflammatory substances "cytokine storm", which lead to a pro coagulant state and on which it will depend the development of serious disease. The management of coagulopathy induced by COVID-19 entails stratifying the risk of thrombosis, for which heparins are the treatment of choice, especially in hospitalized patients. Low molecular weight heparin (LMWH) is the first option, since its administration implies longer times and less exposure of health personnel. Unfractionated heparin is another alternative but requires laboratory controls and is sometimes not available. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and bleeding are serious adverse events secondary to the use of heparin anticoagulation.

Keywords: SARS-CoV-2; COVID-19, thrombosis; anticoagulation.

1. INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, en la ciudad de Wuhan, China, se presentaron los primeros casos de enfermedad febril respiratoria ocasionada por un nuevo coronavirus el SARS-COV-2. El 11 de marzo de 2020, fue declarada la pandemia por COVID-19 por la Organización Mundial de la Salud (OMS).¹⁻²

SARS-CoV-2 es un betacoronavirus de ARN monocatenario, de gran tamaño, con una cubierta (núcleocápside), formada por proteínas M, E y S. Esta última se encuentra formando las espículas que le dan el aspecto característico de una corona y es la responsable de la unión a receptores de células humanas, como los de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) que es altamente expresado en células alveolares tipo 2, miocitos cardíacos, endotelio vascular, hígado, riñón, cerebro, entre otros.³⁻⁸

ACE2 también se expresa en células madre hematopoyéticas y células progenitoras, estimula la movilización de células progenitoras de la médula ósea, la migración a áreas de daño vascular y la revascularización de áreas isquémicas en condiciones patológicas como el ejercicio hipóxico.⁵⁻⁸

SARS-CoV-2 probablemente invade las células huésped a través de otro receptor el CD147, que ha sido descrito como un marcador de células madre embrionarias indiferenciadas y también se expresa en células madre mesenquimales.⁵⁻⁶ La serina proteasa celular TMPRSS2 se estudia también como una proteína de cebado para la proteína S de SARS-CoV-2.⁹⁻¹⁰

Se transmite principalmente por vía respiratoria, después del contacto con secreciones respiratorias de personas infectadas, aunque se investigan otras formas de transmisión como secreciones conjuntivales, gastrointestinales, entre otras.¹⁻¹¹

Los síntomas iniciales de COVID-19 se superponen con otros síndromes virales e incluyen fiebre, fatiga, dolor de cabeza, tos, dificultad para respirar, diarrea, mialgias.⁵

Al igual que SARS-COV-1 y MERS-COV, el SARS-COV-2 tiene el potencial para ocasionar síndromes respiratorios agudos severos (SDRA), síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, que pueden relacionarse con fallo multiorgánico y derivar en altas tasas de mortalidad.⁵⁻⁷

2. MATERIALES Y MÉTODOS.

2.1 Tipo de estudio:

Se realizó una revisión de la información médica disponible en la base de datos Pubmed.

2.2 Criterios de inclusión y exclusión:

Se incluyeron artículos que contengan información actualizada sobre anticoagulación en COVID-19, fisiopatología de coagulopatía ocasionada por SARS-CoV-2 y tratamiento en pacientes hospitalizados no críticos. Se excluyeron artículos sobre tratamiento de coagulopatía por COVID-19 en pacientes críticos, y embarazadas.

3. RESULTADOS.

Relación de SARS-COV-2, inflamación y coagulopatía:

El mecanismo exacto por el cual SARS-CoV-2 genera un estado protrombótico, aún es desconocido.⁵⁻⁶

SARS-CoV-2 ocasiona una activación de la cascada inflamatoria conocida como "tormenta de citoquinas", de manera similar a otros procesos inflamatorios o infecciosos y se cree que esta es la principal vía para desarrollar un estado protrombótico.^{5-12,17}

La coagulopatía ocasionada probablemente es multifactorial, se ha demostrado que este virus infecta los vasos sanguíneos e induce daño vascular in vitro e in vivo.¹⁵

Esta **lesión endotelial** ocasiona activación endotelial, con liberación de factores procoagulantes (factor tisular, factor de Von Willebrand), alteración de los mecanismos anticoagulantes naturales (fibrinólisis, trombomodulina, proteínas C y S, inhibidor del factor tisular, anexina 5), y activación plaquetaria.^{5-7, 9, 15, 18}

La **inflamación** ha sido aceptada como una vía común a través de la cual varios factores de riesgo desencadenan trombogénesis. La lesión inicial por COVID-19 es en el parénquima pulmonar, seguido de un aumento sistémico de citoquinas proinflamatorias, definido como "tormenta de citoquinas". Los primeros informes de China describieron niveles muy elevados de biomarcadores inflamatorios y citoquinas tales como IL-6, IL-1, proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, factor estimulante de colonias, ferritina, dímero D, los cuales se relacionaron con mayor riesgo de progresar a enfermedad grave.^{15, 17, 19}

En arterias coronarias, las citoquinas circulantes pueden estimular los macrófagos dentro de la placa para aumentar la producción local de citoquinas, las cuales estimulan la expresión de moléculas de adhesión y así ocasionar que las lesiones sean más trombogénicas.¹⁹

A nivel pulmonar, la interacción compleja entre la liberación de citoquinas proinflamatorias, aumento de la disfunción/daño endotelial y desarrollo potencial de coagulopatía, promueven la formación de **microtrombos pulmonares**, que han podido ser evidenciados en exámenes post mortem de pacientes con COVID-19.¹⁵⁻¹⁶

La **hipoxia** es otro eslabón importante de la cadena, derivada de la formación de microtrombos y que por sí sola facilita a su vez la perpetuación del estado protrombótico tanto en modelos animales y en humanos.¹² La inflamación pulmonar severa y el intercambio de gases deteriorado en COVID-19 pueden estimular trombosis a través de una vía de señalización dependiente del factor de transcripción inducible por hipoxia.⁵⁻¹⁹

"Hipoxemia silenciosa" ha sido descrita en muchos pacientes con COVID-19, por médicos chinos e italianos en primera línea en las primeras fases de la pandemia de COVID-19; pacientes hipoxémicos con saturación de oxígeno al ambiente menor a 80%, pero inicialmente sin disnea o taquipnea y un grupo que puede desarrollar SDRA.¹⁹

Se sabe que la hipoxia y el SDRA en particular, promueven vasoconstricción e hipertensión pulmonar, aumentan la

poscarga ventricular derecha y favorecen la viscosidad sanguínea.¹⁹

A esto se suma la menor producción de factores de la coagulación por **lesión hepática**.⁵⁻⁹

Los pacientes hospitalizados y aún más en unidades de cuidados intensivos, comparten otros factores de riesgo que favorecen el estado protrombótico, como inmovilización o catéteres venosos centrales.¹⁸

Obesidad e inflamación:

La obesidad ha sido reconocida como un factor de riesgo, asociado a enfermedades cardiovasculares y enfermedad grave por COVID-19. El tejido adiposo además de su papel en el almacenamiento de energía, es una fuente de hormonas, péptidos, pro coagulantes y citocinas, conocidas como adipocinas, y fue descrito recientemente como un importante reservorio de ACE2.²⁰

El tejido adiposo está involucrado en la regulación de la inflamación (TNF-alfa, IL-6, proteína de atracción de quimio macrófagos-proteína 1) y trombosis (inhibidor del activador del plasminógeno-1).²¹⁻²²

Anormalidades en pruebas de laboratorio causadas por COVID-19:

Las alteraciones más frecuentes en las pruebas de laboratorio de pacientes con COVID-19 son: linfopenia, trombocitopenia, elevación de reactantes inflamatorios de fase aguda tales como proteína C reactiva (PCR), lactato deshidrogenasa (LDH), dímero D, ferritina, interleucinas (IL-6, IL-1 α y β), prolongación del tiempo de protrombina (TP) y relación internacional normalizada (INR), aumento de productos de degradación de fibrina y tiempo de tromboplastina (TTP) reducido.⁵⁻⁷

Además se ha observado elevación de factor de necrosis tumoral (TNF- α), factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), interferón γ , proteína inducible (IP10), cuyos valores suelen ser muy altos en pacientes con COVID-19.⁹⁻¹⁶

Las troponinas también se pueden elevar, sin embargo debe evaluarse el contexto del paciente, ya que la alteración de estas pruebas son inespecíficas, no solo se asocian a lesiones isquémicas, también en falla renal, miocarditis, embolia pulmonar, entre otras.⁵

Se estudia la asociación entre isquemia, anticuerpos anti fosfolípidos (anticardiolipina, anti-beta-2-glicoproteína, anticoagulante lúpico) y coagulopatía por COVID-19, lo que incrementaría el riesgo de complicaciones graves.^{15, 17, 19}

Tratamiento anticoagulante en COVID-19:

Los pacientes hospitalizados tienen mayor riesgo de eventos trombóticos, se suma a esto factores de riesgo tales como edad, comorbilidades asociadas previas, uso de dispositivos e inmovilización.⁵ La prevención,

identificación y manejo oportuno son imprescindibles para evitar el deterioro de la condición clínica del paciente.²³

Heparinas:

La OMS recomienda dosis bajas de heparinas de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada subcutánea (UFH).⁵⁻⁶

La administración de heparina a dosis profilácticas, se asoció con una menor mortalidad en pacientes ingresados con COVID-19 graves, con altos puntajes para coagulopatía inducida por sepsis y dímero D.²⁴⁻²⁶

Adicionalmente a su efecto antitrombótico, la heparina puede tener efectos antiinflamatorio, anti-complemento, y efecto antiviral directo que pueden ser beneficiosos en COVID-19. La heparina inhibe la activación de neutrófilos, bloqueando la liberación de citoquinas y reduce la activación endotelial.¹⁵

31 modelos experimentales también han demostrado que la heparina se une directamente a la proteína de superficie, que actúa como el sitio de anclaje viral para la interacción SARS-CoV y ACE2, bloqueando su ingreso a las células.⁶⁻¹⁵

Heparina no fraccionada (HNF): tiene las ventajas de una vida media corta y se puede neutralizar con protamina.⁷

Las personas con disfunción grave de la coagulación pueden comenzar con una dosis baja [1 U / (kg · h)] y se debe utilizar indicadores de laboratorio para guiar la titulación como el tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT).⁵

Es importante señalar que los niveles de aPTT, en el contexto de COVID-19 pueden verse alterados por niveles elevados de factor VIII y fibrinógeno o presencia de anticoagulante lúpico, lo que hace necesaria la determinación de anti-factor Xa, para garantizar su efectividad.⁶

Sin embargo, el anti-Xa puede ser afectado por altos niveles de bilirrubina (6.6 mg / dL) o triglicéridos (> 360 mg / dL) y deben ser controlados también.¹⁵

En base a lo anteriormente expuesto, la determinación analítica supone una desventaja para este tipo de heparinas e incrementa el tiempo de exposición del personal de salud.⁶

Heparina de bajo peso molecular (HBPM): no es fácil de ajustar o monitorear debido a su larga vida media, por ello se recomienda su uso en todo paciente hospitalizado con disfunción de coagulación leve a moderada, en ausencia de contraindicaciones como hemorragia activa o recuento plaquetario < 25 x10⁹/l.⁵⁻¹⁸

Estudios derivados del SARS-COV-1 concluyen que el tratamiento inicial con HBPM reduce la mortalidad un 48% a los 7 días y un 37% a los 28 días.¹⁸ Se recomienda

administrar la dosis inicial de 1 mg / kg cada 12 h por vía intravenosa o subcutánea, y la dosis debe controlarse de acuerdo con la actividad anti-Xa con el rango objetivo de 0.6 ~ 1.0 UI / ml.⁵

La vía de metabolización de HBPM renal, hace necesario el estrecho monitoreo en pacientes con disfunción renal.⁵

El régimen de dosificación de HBPM puede ser ventajoso sobre HNF para reducir el uso de equipo de protección personal y exposición de trabajadores de la salud.⁵

Se debe considerar el uso de HBPM tras el alta hospitalaria, ya que en domicilio la inmovilización del paciente hasta la recuperación total, puede incrementar el riesgo de eventos tromboembólicos, por lo que se puede extender el tratamiento anticoagulante a dosis profilácticas durante 7-10 días.¹⁸

Eventos adversos asociados a heparinas:

• Trombocitopenia inducida por heparina (HIT):

La trombocitopenia inducida por heparina (HIT) es una enfermedad causada por anticuerpos activados por plaquetas durante el tratamiento con heparina. Se manifiesta principalmente como trombocitopenia, así como trombosis venosa y arterial e incluso la muerte; su incidencia aproximada es de 0.1% a 5.0%, es mayor con el uso de HNF que con el uso de HBPM.²⁷

La HIT es causada principalmente por el complejo de heparina del factor 4 de plaquetas (PF4), que estimula a las células inmunes a producir anticuerpos contra este complejo, lo que a su vez conduce a la activación persistente de plaquetas, activación de la vía de coagulación, trombosis de plaquetas y trombos de fibrina.⁷

Si un caso grave de COVID-19 conduce a una disminución en el recuento de plaquetas > 50% del valor basal y/o muestra signos de trombosis arteriovenosa después de una administración de heparina, la puntuación 4T o el anticuerpo HIT pueden usarse para el diagnóstico.^{7,27}

La puntuación de 4T es una herramienta de predicción clínica validada para HIT, una puntuación ≤ 3 se clasifica como baja probabilidad de HIT, 4-5 es moderado y 6-8 es altamente probable. El diagnóstico se puede confirmar esencialmente si el 4T 's es ≥ 4 y el anticuerpo específico HIT IgG es positivo.⁷

Los pacientes en terapia de sustitución renal, que usan anticoagulación con heparina tienen un descenso plaquetario más significativo que los pacientes sin terapia de sustitución renal que usan anticoagulación con heparina.⁷

Para los pacientes con una alta probabilidad o HIT confirmada, el uso de heparina debe suspenderse y deben cambiarse a anticoagulantes que no sean heparina, como argatroban o bivalirudina.⁷

En algunos casos puede ser necesaria la transfusión de plasma fresco congelado de 15 a 30 ml / kg, fibrinógeno crio precipitado (10 ml / kg) o fibrinógeno humano (30 - 50

mg / kg) o concentrados plaquetarios, de manera individualizada.⁷

• **Prevención de hemorragias por uso de heparina:**

Los pacientes graves con COVID-19 a menudo requieren inserción de catéteres venosos centrales (CVC) para el tratamiento, control hemodinámico, y para prolongar su utilidad, se recurre a lavados con heparina. En pacientes graves con COVID-19 con disfunción de la coagulación, se debe evitar este procedimiento, ya que puede incrementar los tiempos de coagulación, el riesgo de sangrado y afecta el monitoreo de la heparina.⁷

El incremento de volumen intravascular, agrava la disfunción de la coagulación debido al efecto de dilución isovolumétrica y disminución significativa en la agregación plaquetaria, lo cual debe ser considerado durante el manejo clínico del paciente, para evitar sangrados.⁷

Tratamiento antiagregante en COVID-19:

Los pacientes que reciben terapias anticoagulantes o antiplaquetarias para afecciones subyacentes deben continuar con estos medicamentos si reciben un diagnóstico de COVID-19 y su manejo es ambulatorio, considerando las posibles interacciones farmacológicas con otros fármacos concomitantes.²⁵

Los pacientes ambulatorios que reciben warfarina que no pueden realizarse pruebas de laboratorio (INR) durante el aislamiento, pueden ser candidatos para la terapia anticoagulante oral directa. Los pacientes con válvulas cardíacas mecánicas, dispositivos de asistencia ventricular, fibrilación auricular valvular o síndrome de anticuerpos anti fosfolípidos o pacientes en período de lactancia deben continuar el tratamiento con warfarina.^{25, 28-30}

En el caso de pacientes con COVID-19 que requieren hospitalización, si tenían tratamiento previo con antiagregantes plaquetarios o anticoagulantes orales, se deberá optar por el uso de HNF o HBPM durante el tiempo de hospitalización, y al alta, de manera individual se determinará la necesidad de continuar con este tratamiento.¹⁸

Profilaxis mecánica:

Si la profilaxis farmacológica está contraindicada, la profilaxis mecánica como la compresión neumática intermitente, debe considerarse en pacientes inmovilizados.⁵

Interacción entre tratamiento antitrombótico y fármacos en estudio para COVID-19:

Aún se desconoce el tratamiento específico para el COVID-19, la mayoría de fármacos investigados, se encuentran autorizados para su uso en el contexto de ensayos clínicos, dirigidos a pacientes con enfermedad grave, ya que su seguridad en pacientes con enfermedad moderada y leve no ha sido probada.

Algo importante es que muchas de estas drogas tienen interacciones clínicamente importantes con antiplaquetarios o agentes anticoagulantes. Algunos pueden incrementar el riesgo de eventos tromboticos o trombocitopenia. Por ejemplo, bevacizumab, un anticuerpo monoclonal que se une al factor de crecimiento endotelial vascular (en investigación para COVID-19), se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos cardiovasculares.⁵⁻⁶

Hidroxicloroquina puede ejercer propiedades potencialmente antitrombóticas, especialmente contra anticuerpos anti fosfolípidos.⁵

Lopinavir / ritonavir es un inhibidor de la proteasa e inhibe el metabolismo CYP3A4, lo que puede reducir la eficacia de clopidogrel. Por el contrario, la inhibición de CYP3A4 puede aumentar los efectos de ticagrelor.⁵⁻⁶

4. DISCUSIÓN.

Pacientes con COVID-19 tienen un alto riesgo de complicaciones tromboembólicas, el mecanismo exacto aún es desconocido. El proceso inflamatorio directo ocasionado por la infección, microtrombos pulmonares, hipoxia, puede predisponer a los pacientes a eventos tromboticos.

Al respecto se han realizado múltiples investigaciones sobre el manejo de coagulopatía asociada a COVID-19, lo que ha llevado a la conclusión de que se requiere dosis profilácticas de anticoagulantes, como heparina no fraccionada o de bajo peso molecular, sin embargo el momento de su inicio, la dosis óptima y su eficacia/seguridad, aún requieren mayor estudio.

Las comorbilidades concomitantes a COVID-19 pueden incrementar no solo el riesgo de trombosis sino también de sangrado, por ello es necesario que se realice un estudio de la coagulación completo al ingreso.

La determinación de pruebas de laboratorio específicas para valorar el estado de hipercoagulabilidad y respuesta a tratamiento anticoagulante pueden ser costosas, y no se disponen en todos los centros de atención, la toma de exámenes incrementa la exposición del personal de salud y uso de elementos de protección personal que al momento son limitados. Por ello es importante investigar opciones terapéuticas eficaces, seguras, que requieran intervalos de administración lo más prolongados posible.

Durante la pandemia el alto número de casos ha ocasionado una escasez de medicamentos incluidas las heparinas, su uso de manera generalizada no es el más adecuado, por ello es imprescindible la estratificación del riesgo de trombosis, mediante escalas disponibles como Padua, Wells, que pueden contribuir con la toma de decisiones.

5. CONCLUSIONES

El estado procoagulante ocasionado por SARS-Cov-2, es multifactorial, inicia con la lesión de la microvasculatura pulmonar, con daño/activación endotelial, a lo que se suma hipoxia y la consecutiva liberación desproporcionada de

factores procoagulantes, pro inflamatorios, a lo que se conoce como “tormenta de citoquinas”.

La estratificación del riesgo de trombosis debe realizarse al inicio de la evaluación de todo paciente con infección por COVID-19, considerando comorbilidades previas, edad, obesidad, uso de dispositivos, con el objeto de orientar el tratamiento.

El uso de heparinas es el pilar en la profilaxis y tratamiento del estado de hipercoagulabilidad ocasionado por SARS-Cov-2, en pacientes hospitalizados y luego del alta (7-10 días). La HBPM tiene ventajas sobre la HNF en relación al tiempo de administración más prolongado, con menor exposición del personal de salud, sin embargo no se dispone de un antídoto y su dosis debe ajustarse a la función renal.

La trombocitopenia inducida por heparina y hemorragia son dos efectos secundarios graves del uso de anticoagulación, debe realizarse una vigilancia estrecha a pacientes con falla renal en terapia de sustitución renal.

La infección por SARS-Cov-2 nos deja muchas incógnitas en su fisiopatología y tratamiento, se debe promover la investigación clínica que facilite su comprensión.

REFERENCIAS:

1. Wang L., Wang Y., Ye D., Liu Q. Review of the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) based on current. *Int J Antimicrob Agents*. 2019; 55(6): 105948:1-7. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948.
2. International Committee on Taxonomy of viruses, n.d. 2020. Disponible: <http://www.ictvonline.org/>.
3. Baig A., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7): 995–998. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00122.
4. Maroto M., Piédrola G. Los Coronavirus. *An R Acad Nac Med*, 2019;136 (03): 235-238. doi: 10.32440/ar.2019.136.03.rev01
5. Bikdeli Behnood, et al. COVID-19 and Thrombotic Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75 (2 3):2 9 5 0 – 7 3. doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.031.
6. Bikdeli Behnood et al. Pharmacological Agents Targeting Thromboinflammation in COVID-19: Review and Implications for Future Research. *Thromb Haemost*. 2020; 120 (07): 1004-1024. doi: 10.1055/s-0040-1713152.
7. Song J., Wang G., Zhang W., Zhang Y., Li W. Zhou Z. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res*. 2020;7(1):19.
8. Henry B.M., Vikse J., Benoit S., Favaloro E., Lippi G. Hyperinflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis. *Clin Chim Acta*. 2020; 507:167–173. doi: 10.1016/j.cca.2020.04.027.
9. Debuc B., Smadja D.M. Is COVID-19 a New Hematologic Disease?. *Stem Cell Rev Rep*. 2020; 1-7. <https://doi.org/10.1007/s12015-020-09987-4>.
10. Hess, D.C., Eldahshan, W. & Rutkowski, E. COVID-19-Related Stroke. *Transl. Stroke Res*. 2020; 11: 322–325. <https://doi.org/10.1007/s12975-020-00818-9>.
11. ACP. COVID-19: An ACP Physician's Guide+ Resources. *Transmission & Infection*. 2020. [https://assets.acponline.org/coronavirus/scormcontent/?_ga=2.40446250.900473625.1587600707-155226444.1587600707#lessons/9DUdoMrVRLGejB atEG2Iy5UeFpDi8w0d](https://assets.acponline.org/coronavirus/scormcontent/?_ga=2.40446250.900473625.1587600707-155226444.1587600707#/lessons/9DUdoMrVRLGejB atEG2Iy5UeFpDi8w0d)
12. Wichmann D. et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020; M20-2003. doi:10.7326/M20-2003.
13. Al-Samkari H., et al. COVID and Coagulation: Bleeding and Thrombotic Manifestations of SARS-CoV2 Infection. *Blood*. 2020; 136(4):489-500. doi:10.1182/blood.2020006520.
14. Thachil J., et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1023–1026. doi: 10.1111/jth.14810.
15. Mucha S., et al. Coagulopathy in COVID-19. *Cleve Clin J Med*. 2020. doi:10.3949/ccjm.87a.ccc024.
16. Thachil J, Agarwal S. Understanding the COVID-19 coagulopathy spectrum. *Anaesthesia*. 2020; 75(11): 1432-1436. doi:10.1111/anae.15141.
17. Sardu C, et al. Hypertension, Thrombosis, Kidney Failure, and Diabetes: Is COVID-19 an Endothelial Disease? A Comprehensive Evaluation of Clinical and Basic Evidence. *J Clin Med*. 2020; 9(5):1417. doi: 10.3390/jcm9051417.
18. Vivas D., et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Esp Cardiol*. 2020; 73 (9):749-757.
19. Marchandot B., et al. COVID-19 Related Coagulopathy: A Distinct Entity? *J Clin Med*. 2020; 9: 1651. doi:10.3390/jcm9061651.
20. Chen L., Li X., Chen M., Feng Y., Xiong C. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2. *Cardiovasc Res*. 2020;116:1097–1100. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa078>.
21. Badimon L., et al. Position Paper of the European Society of Cardiology working group of coronary pathophysiology and microcirculation: Obesity and heart disease. *Eur Heart J*. 2017;38(25):1951-1958. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx181>.
22. Caër C., et al. Immune cell-derived cytokines contribute to obesity related inflammation, fibrogenesis and metabolic deregulation in human

- adipose tissue. *Sci. Rep.* 2017; 7(1), 3000. doi:10.1038/s41598-017-02660-w.
23. Violi F., Pastori D., Cangemi R., Pignatelli P., Loffredo L. Hypercoagulation and Antithrombotic Treatment in Coronavirus 2019: A New Challenge. *Thromb Haemost.* 2020; 120:949–956. doi: 10.1055/s-0040-1710317.
24. Ayerbe L., Risco C., Ayis S. The association between treatment with heparin and survival. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis.* 2020; 50(2):298-301. <https://doi.org/10.1007/s11239-020-02162-z>.
25. Tang N, Bai H, Chen X, et al. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020; 18: 1094-9. doi: 10.1111/jth.14817
26. Simon M Stoneham, et al. Thrombotic risk in COVID-19: a case series and case-control study. *Clinical Medicine.* 2020; 20(4):e76-e81. doi:10.7861/clinmed.2020-0228.
27. TE., Warkentin. Clinical picture of heparin-induced thrombocytopenia (HIT) and its differentiation from non-HIT thrombocytopenia. *ThrombHaemost.* 2016; 116(5):813–22.
28. Panel, COVID-19 Treatment Guidelines. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Institutes of Health. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>.
29. Han H, Yang L, Liu R, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020; 58(7):1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.
30. Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients in severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med.* 2020; 46(6):1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.