

COVID-19 Y COAGULACIÓN: HEMORRAGIAS Y MANIFESTACIONES TROMBÓTICAS DE LA INFECCIÓN POR SARS-COV-2

ENSAYOS CLÍNICOS Y OBSERVACIONES

[Hanny Al-Samkari](#), [Rebecca S. Karp Leaf](#), [Walter H. Dzik](#), [Jonathan CT Carlson](#), [Annemarie E. Fogerty](#), [Anem Waheed](#), [Katayoon Goodarzi](#), [Pavan K. Bendapudi](#), [Larissa Bornikova](#), [Shruti Gupta](#), [David E. Leaf](#), [David J. Kuter](#), [Rachel P. Rosovsky](#)

1

Blood (2020) 136 (4): 489–500.
<https://doi.org/10.1182/blood.2020006520>

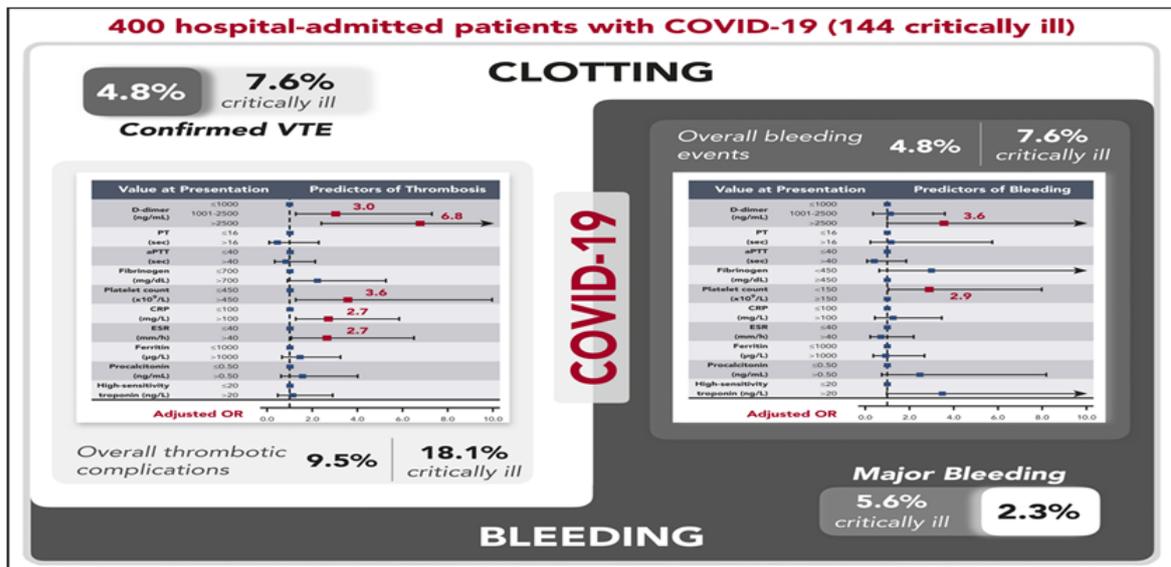
Este es un artículo relacionado con: coagulopatía, trombosis y hemorragia por COVID-19

Puntos clave

Además de las complicaciones trombóticas, el sangrado es una causa importante de morbilidad en pacientes con COVID-19. La elevación del dímero D al ingreso fue predictiva de hemorragia, trombosis, enfermedad crítica y muerte en pacientes con COVID-19.

Resumen visual

COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection



Hanny Al-Samkari, Rebecca S. Karp Leaf, Walter H. Dzik, Jonathan C. T. Carlson, Annemarie E. Fogerty, Anem Waheed, Katayoon Goodarzi, Pavan K. Bendapudi, Larissa Bornikova, Shruti Gupta, David E. Leaf, David J. Kuter, Rachel P. Rosovsky, COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection, Blood, 2020,

Asignaturas:

[Ensayos clínicos y observaciones](#), [artículos de investigación gratuitos](#), [trombosis y hemostasia](#)

Temas:

[covid-19](#), [hemorragia](#), [trombo](#), [enfermedad crítica](#), [coagulación sanguínea](#), [proceso de coagulación](#), [fragmento de fibrina d sustancia](#), [tromboembolismo venoso](#), [trombosis](#), [tasa de hemorragia](#)

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), identificada por primera vez en Wuhan, China en diciembre de 2019, se ha convertido en una pandemia mundial con enfermedades y mortalidad generalizadas y un profundo impacto en la sociedad, la cultura y la economía global. Aunque el compromiso respiratorio es la característica cardinal de la enfermedad, los primeros estudios han sugerido que los niveles elevados de dímero D circulante están asociados con la mortalidad, 1,2 lo que sugiere un trastorno de la coagulación distinto asociado con COVID-19. En apoyo de esta hipótesis se encuentran estudios recientes de autopsias de pacientes con COVID-19 que demuestran la presencia de trombos de fibrina dentro de vasos pequeños y capilares distendidos y un depósito extenso de fibrina extracelular. 3

Dada la pandemia mundial en curso, existe una necesidad urgente de comprender la tasa de hemorragias y manifestaciones trombóticas asociadas con la coagulopatía por COVID-19, así como la utilidad clínica de las pruebas de coagulación anormal para predecir el riesgo de hemorragia, trombosis y gravedad de la enfermedad. Además del dímero D, un tiempo de protrombina (TP) prolongado se ha asociado con una menor supervivencia y una mayor necesidad de cuidados intensivos. 4,5 Sobre la base de los hallazgos de laboratorio, se ha informado que se desarrolla coagulación intravascular diseminada (CID) en > 70% de los pacientes que sucumben a la infección. 5 Otros estudios retrospectivos han informado tasas trombóticas superiores al 20% al 30%, pero el uso de anticoagulación profiláctica no fue consistente entre los estudios. 6,7

Las altas tasas de tromboembolismo venoso (TEV) informadas en estos primeros estudios han llevado a algunos investigadores a recomendar un aumento empírico de las dosis de anticoagulación utilizadas para la profilaxis en pacientes con COVID-19. 7 Una declaración de orientación de opinión de expertos publicada recientemente no logró un consenso sobre si la dosis profiláctica estándar o la anticoagulación escalonada eran óptimas para prevenir eventos trombóticos. 8 A pesar de la falta de una imagen clara del riesgo trombótico o de cualquier estudio que describa las manifestaciones hemorrágicas, varias instituciones han publicado recientemente declaraciones de orientación, tanto internas como externas, 9 recomendar el uso de heparina de bajo peso molecular (HBPM) en dosis intermedias o terapéuticas o infusiones de heparina no fraccionada (HNF) en pacientes con COVID-19 con niveles elevados de dímero D pero sin complicaciones trombóticas conocidas. Otros comentarios se han opuesto al aumento empírico de la anticoagulación. 10

Por lo tanto, el objetivo principal de este estudio fue describir la tasa de hemorragias y complicaciones trombóticas en una gran cohorte multicéntrica de pacientes con COVID-19 en estado crítico y no crítico. Además, dadas las asociaciones previamente demostradas entre la coagulación y los parámetros inflamatorios y la mortalidad en pacientes con COVID-19, investigamos estos marcadores como predictores de trombosis y hemorragia y examinamos la relación entre la inflamación y las complicaciones coagulopáticas en COVID-19.

Métodos

Pacientes y recopilación de datos

Este estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional de Partners Healthcare (aprobación PHS / 2020P000994). Todos los pacientes de 18 años o más con COVID-19 confirmado (definido como una prueba de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa inversa de SARS-CoV-2 positiva mediante hisopado

nasofaríngeo / orofaríngeo o muestra de esputo) desde el 1 de marzo de 2020 hasta el 5 de abril de 2020 que tenían una D- La prueba de dímero realizada en la presentación inicial con COVID-19 se identificó utilizando el Registro de datos de pacientes de investigación en Partners Healthcare, un gran registro de datos de pacientes multiinstitucional. La prueba del dímero D se utilizó para identificar una población de interés para este estudio porque las instituciones participantes habían instituido pruebas de dímero D de rutina en la evaluación inicial en todos los pacientes ingresados con COVID-19 durante los primeros días de la pandemia.

Eventos trombóticos y hemorrágicos

Se evaluó la incidencia de hemorragias y eventos trombóticos en pacientes con COVID-19. Los episodios hemorrágicos se clasificaron de acuerdo con el sistema de clasificación modificado de la Organización Mundial de la Salud (OMS).^{11,12} Se confirmó radiográficamente la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP). La TVP y la EP diagnosticadas sincrónicamente en el mismo paciente se consideraron un evento de TEV. También se recopilaron casos de presunta TEV que no se pudieron confirmar radiográficamente (debido a la incapacidad para realizar la prueba necesaria secundaria a las limitaciones de diagnóstico impuestas por esta infección) pero para quienes se cumplieron todos los criterios siguientes: (1) evidencia clínica consistente con TEV sobre signos vitales, exploración física, monitorización hemodinámica o electrocardiograma; (2) una fuerte sospecha clínica por parte del médico tratante; y (3) la anticoagulación terapéutica se inició como resultado de una alta sospecha clínica. Los casos que cumplieron con estos criterios se sometieron a validación independiente por 2 revisores de expedientes (HA-S. Y RPR); a menos que se diga lo contrario, se incluyeron en los análisis de TEV. El infarto de miocardio se diagnosticó utilizando criterios clínicos más elevación de biomarcadores y cambios electrocardiográficos; La elevación de biomarcadores en ausencia de otros criterios clínicos no se consideró un evento miocárdico.

También se recogieron las complicaciones trombóticas no vasculares clínicamente significativas potencialmente representativas de un estado de hipercoagulabilidad sistémica. Estos incluyen ≥ 2 casos de coagulación del catéter venoso central intraluminal o de la línea arterial que requiere el reemplazo de la línea a un nuevo sitio o ≥ 2 casos de coagulación del circuito de hemofiltración venovenosa continua (CVVH) en un período de 24 horas en pacientes que requieren terapia de reemplazo renal que se consideró suficientemente problemático para iniciar la anticoagulación sistémica terapéutica.

Análisis de parámetros inflamatorios y de coagulación

Resultados de 6 parámetros de laboratorio basados en la coagulación extraídos de forma rutinaria (PT, índice internacional normalizado [INR], tiempo de tromboplastina parcial activada [PTT], dímero D, fibrinógeno y recuento de plaquetas), 4 medidas de laboratorio de inflamación (proteína C reactiva [CRP], velocidad de sedimentación globular [VSG], ferritina y procalcitonina) y troponina cardíaca de alta sensibilidad se evaluaron y compararon entre pacientes con complicaciones trombóticas (combinación de tromboembolismo venoso, tromboembolismo arterial y complicaciones trombóticas no vasculares clínicamente significativas), pacientes con complicaciones hemorrágicas y pacientes sin complicaciones hemorrágicas o trombóticas. La metodología de ensayo específica y la información del fabricante se enumeran en la Tabla complementaria 2, disponible en BloodSitio web. Se compararon los valores iniciales de presentación, los valores mínimos y los valores máximos para cada parámetro en pacientes con complicaciones trombóticas y pacientes sin complicaciones asociadas a la coagulación, así como en pacientes con complicaciones hemorrágicas y pacientes sin complicaciones asociadas a la coagulación, utilizando el método de Mann-Whitney. Prueba U Utilizando estos datos, se evaluaron las correlaciones entre los valores máximos del dímero D y los marcadores inflamatorios para cada paciente (independientemente del momento de la medición) con los coeficientes de correlación de Spearman.

Predictores de eventos hemorrágicos, eventos trombóticos, enfermedad crítica y muerte

Se utilizaron modelos de regresión logística univariable y multivariable para evaluar si la coagulación o los parámetros inflamatorios extraídos durante la evaluación clínica inicial eran predictivos de eventos

hemorrágicos o trombóticos diagnosticados durante la hospitalización. Estos análisis también se realizaron para evaluar si estos parámetros eran predictivos de enfermedad crítica o muerte. Los modelos de enfermedad trombótica, hemorrágica y crítica incluyeron a todos los pacientes, y los modelos de mortalidad incluyeron solo a los pacientes que completaron la hospitalización (alta o muerte). Cada parámetro se evaluó en un modelo univariable (no ajustado) y un modelo multivariable (ajustado) que controlaba la edad, el sexo, el índice de masa corporal (IMC), la intensidad de la anticoagulación basal (solo tromboprofilaxis mecánica / anticoagulación profiláctica estándar [Tabla complementaria 1], o anticoagulación de dosis intermedia / completa), y los factores de riesgo clínico previamente demostrados para impartir un alto riesgo de COVID-19 grave: enfermedad pulmonar crónica, enfermedad cardiovascular, inmunodepresión, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica que requiere diálisis, enfermedad hepática crónica y residencia en un centro de atención a largo plazo (consulte la Tabla complementaria 3 para obtener detalles adicionales sobre estos factores de riesgo). Los parámetros de laboratorio no se ajustaron entre sí. Los umbrales utilizados en los modelos para cada biomarcador se seleccionaron en función de una combinación de relevancia biológica, rangos de referencia de laboratorio y la distribución de los datos. enfermedad renal crónica que requiere diálisis, enfermedad hepática crónica y residencia en un centro de atención a largo plazo (consulte la Tabla complementaria 3 para obtener detalles adicionales sobre estos factores de riesgo). Los parámetros de laboratorio no se ajustaron entre sí. Los umbrales utilizados en los modelos para cada biomarcador se seleccionaron en función de una combinación de relevancia biológica, rangos de referencia de laboratorio y la distribución de los datos. enfermedad renal crónica que requiere diálisis, enfermedad hepática crónica y residencia en un centro de atención a largo plazo (consulte la Tabla complementaria 3 para obtener detalles adicionales sobre estos factores de riesgo). Los parámetros de laboratorio no se ajustaron entre sí. Los umbrales utilizados en los modelos para cada biomarcador se seleccionaron en función de una combinación de relevancia biológica, rangos de referencia de laboratorio y la distribución de los datos.

Después de estos análisis primarios, que incluyeron todas las complicaciones trombóticas o eventos hemorrágicos, cualquier parámetro inflamatorio o de coagulación significativamente predictivo de complicaciones trombóticas o hemorragia se evaluó más a fondo en análisis de sensibilidad. El análisis de sensibilidad a la trombosis incluyó sólo a pacientes con TVP, EP o trombosis arterial confirmada radiográficamente, así como con infarto de miocardio; el análisis de sensibilidad al sangrado incluyó sólo los episodios hemorrágicos mayores (grado 3 o 4 de la OMS).

La enfermedad crítica se definió a lo largo del estudio como un requisito de intubación endotraqueal y ventilación mecánica; esto incluyó a pacientes para quienes la intubación estaba clínicamente indicada pero que optaron por renunciar a ella (aquellos con un estado de "no intubar").

Software de análisis estadístico

Se realizó un análisis estadístico y se prepararon gráficos para las cifras, utilizando Stata versión 14.2 (StataCorp LLC, College Station, TX), GraphPad Prism 7 (GraphPad, Inc., San Diego, CA) y Microsoft Excel 360 (Microsoft Corp., Seattle, WA). Los datos faltantes no se imputaron. Cualquier resultado por encima del límite superior del ensayo se ingresó como 1 unidad más alto que el valor del límite superior del ensayo para todos los análisis que utilizan variables continuas. El umbral de significación estadística ($p < 0,05$) no se ajustó para comparaciones múltiples.

Resultados

Características del paciente

Entre 429 pacientes con una prueba positiva de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa de SARS-CoV-2 y una prueba de dímero D obtenida en la evaluación inicial, 400 fueron ingresados en el hospital e incluidos en el estudio (Figura 1 complementaria). La Tabla 1 enumera las características basales de los pacientes por grupo de gravedad (no críticamente enfermos y críticamente enfermos). El estudio incluyó un total de 3226 días-paciente (461 semanas-paciente) analizados, incluidos 1608 días-paciente (230

semanas-paciente) en pacientes no críticamente enfermos y 1618 días-paciente (231 semanas-paciente) en pacientes críticamente enfermos.

Tabla 1. Características basales de los pacientes incluidos en el estudio (N = 400)

Característica	Ingresado, no críticamente enfermo (n = 256)	En estado crítico (n = 144)
Edad, media (rango), años	60 (23-99)	65 (32-97)
Femenino,%	47,3	35,4
Carrera		
Blanco	148 (57,8)	95 (66,0)
Negro	43 (16,8)	17 (11,8)
Isleño asiático o del Pacífico	13 (5,1)	6 (4,2)
Otro	42 (16,4)	15 (10,4)
No especificado	10 (3,9)	11 (7,6)
Etnia, hispana o latina	74 (28,9)	42 (29,2)
Estado de hospitalización		
Descargado	205 (80,1)	18 (12,5)
Aún admitido al final del período de estudio	49 (19,1)	99 (68,75)
Fallecido	2 (0,8)	27 (18,75)
Duración de la estancia hospitalaria, media (rango), d		
Hospitalización completa	6 (1-24)	9 (2-23)
Hospitalización en curso	8 (2-18)	12 (3-33)
Anticoagulación basal		
Ninguno (solo trombo profilaxis mecánica)	9 (3,5)	2 (1,4)
Anticoagulación profiláctica estándar *	230 (89,8)	124 (86,1)
Anticoagulación de dosis completa o intermedia †	17 (6,6)	18 (12,5)
IMC, kg / m ²		
Peso insuficiente (<18,5)	3 (1,2)	0 (0,0)
Peso normal (18,5-24,9)	55 (21,5)	28 (19,5)
Sobrepeso (25,0-29,9)	95 (37,1)	54 (37,5)
Obesidad de clase I (30,0-34,9)	56 (21,9)	29 (20,1)
Obesidad de clase II (35,0-39,9)	29 (11,3)	20 (13,9)
Obesidad de clase III (≥40,0)	18 (7,0)	13 (9,0)
Factores de riesgo de COVID-19 grave		
Enfermedad cardiovascular	82 (32,0)	43 (29,9)
Enfermedad pulmonar crónica	53 (20,7)	25 (17,4)
Diabetes mellitus	65 (25,4)	58 (40,3)
Compromiso o supresión inmunológica	29 (11,3)	20 (13,9)
Enfermedad renal crónica en diálisis	4 (1,6)	6 (4,2)
Enfermedad crónica del hígado	13 (5,1)	6 (4,2)
Residir en un hogar de ancianos o en un centro de cuidados a largo plazo	21 (8,2)	7 (4,9)

A menos que se indique lo contrario, los datos son n (%).

Se Incluyen pacientes que continúan con anticoagulantes orales previamente recetados y pacientes con IMC <30 kg / m² que recibieron enoxaparina subcutánea en dosis superiores a las estándar (p. Ej., 40 mg, dos veces al día).

Eventos trombóticos y tasas de eventos

Tromboembolismo venoso

La tasa de TEV confirmada radiográficamente fue del 4,8% (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,9-7,3, incluidos 19 eventos en 19 pacientes), o 4,13 por 100 pacientes-semanas. Esto incluyó una tasa del 3,1% (IC del 95%, 1,4-6,1), o 3,49 por 100 pacientes-semana, en pacientes no críticamente enfermos y 7,6% (IC del 95%, 3,9-13,3), o 4,76 por 100 pacientes-semanas, en pacientes críticamente enfermos. La tasa global de TEV (incluidas las sospechas de TEV que no se pueden confirmar radiográficamente y que cumplen los criterios de inclusión detallados en "Métodos") fue del 6,0% (IC del 95%, 3,9-8,8; 24 eventos en 24 pacientes) o 5,22 por 100 pacientes-semanas. Esto incluyó una tasa del 3,5% (IC del 95%, 1,6-6,6), o 3,91 por 100 pacientes-semanas, en pacientes no críticamente enfermos y del 10,4% (IC del 95%, 5,9-16,6), o 6,49 por 100 pacientes-semanas, en pacientes críticamente enfermos.

7

Los eventos confirmados en las imágenes incluyeron 4 pacientes con TVP proximal de las extremidades inferiores, 2 con TVP yugular interna asociada a la línea, 2 con trombosis venosa superficial extensa, 1 con TVP extensa en las extremidades superiores, 6 con EP proximal (lobar o segmentaria), 1 con distal (subsegmental) PE, y 3 con TVP y PE. Los eventos sospechosos de TEV incluyeron 2 pacientes con sospecha de TVP y 3 pacientes con sospecha de EP. Todos menos uno de los pacientes estaban recibiendo anticoagulación con dosis profilácticas estándar (Tabla 1 suplementaria) de UFH o LMWH en el momento del evento; 1 paciente estaba recibiendo apixabán en dosis terapéutica en el momento del evento. Dos pacientes con TEV también presentaron episodios trombóticos arteriales. No hubo eventos fatales de TEV.

Trombosis arterial

La tasa de trombosis arterial fue del 2,8% (IC del 95%, 1,4-4,9; incluidos 11 eventos en 11 pacientes), o 2,39 por 100 pacientes-semanas. Esto incluyó una tasa del 1,2% (IC del 95%, 0,2-3,4), o 1,30 por 100 pacientes-semana, en pacientes no críticamente enfermos y 5,6% (IC del 95%, 2,4-10,7), o 3,46 por 100 pacientes-semanas, en pacientes críticamente enfermos. Los eventos incluyeron 9 pacientes con infarto de miocardio sin elevación del ST, 1 paciente con angina inestable y 1 paciente con trombosis de la arteria radial asociada a la línea bilateral. Todos los pacientes estaban recibiendo anticoagulación con dosis profilácticas de UFH o LMWH en el momento del evento. No hubo eventos trombóticos arteriales fatales.

Complicaciones trombóticas no vasculares clínicamente significativas

De 12 pacientes críticamente enfermos colocados en CVVH, 8 tuvieron coagulación recurrente del circuito de CVVH mientras recibían anticoagulación en dosis profiláctica, lo que resultó en un cambio a la infusión de heparina en dosis terapéuticas; 2 habían continuado la coagulación recurrente del circuito a pesar de la infusión de heparina en dosis terapéuticas. Es de destacar que 5 de estos 8 pacientes también presentaron episodios trombóticos arteriales o venosos. De los 4 pacientes que recibieron CVVH que no tuvieron coagulación recurrente del circuito CVVH, 3 estaban recibiendo una infusión de heparina en dosis terapéutica para otras indicaciones en el momento en que se inició la CVVH.

Otros dos pacientes críticamente enfermos tenían trombosis recurrente de catéteres venosos centrales y líneas arteriales que requerían el reemplazo repetido de las líneas para la atención continua. No hubo complicaciones fatales de la trombosis no vascular.

Tasa general de complicaciones trombóticas y manejo

La tasa global de complicaciones trombóticas fue del 9,5% (IC del 95%, 6,8-12,8; 45 eventos en 38 pacientes), o 9,78 por 100 pacientes-semanas. Esto incluyó una tasa del 4,7% (IC del 95%, 2,4-8,0), o 5,22 por 100

pacientes-semana, en pacientes no críticamente enfermos y una tasa del 18,1% (IC del 95%, 12,1-25,3), o 14,29 por 100 pacientes. -semanas, en pacientes críticos. Cuarenta y un pacientes (10%) pasaron de una dosis profiláctica a una dosis terapéutica de anticoagulación durante el ingreso para tratar las complicaciones tromboticas y / o la fibrilación auricular de nueva aparición. Cuatro pacientes con complicaciones tromboticas también desarrollaron complicaciones hemorrágicas.

Eventos de sangrado y tasas de eventos

Eventos de sangrado

La tasa global de hemorragia fue del 4,8% (IC del 95%, 2,9-7,3; 21 episodios hemorrágicos en 19 pacientes) o 4,57 por 100 pacientes-semana. Esto incluyó una tasa de 3,1% (IC del 95%, 1,4-6,1), o 3,49 por 100 pacientes-semanas, en pacientes no críticamente enfermos y 7,6% (IC del 95%, 3,9-13,3), o 5,63 por 100 pacientes-semanas, en pacientes críticamente enfermos. La tasa de hemorragia mayor (grado 3-4 de la OMS) fue del 2,3% (IC del 95%, 1,0-4,2) o 1,96 por 100 pacientes-semana. Todas las hemorragias graves menos una ocurrieron en pacientes críticamente enfermos, con una tasa del 5,6% (IC del 95%, 2,4-10,7), o 3,46 por 100 pacientes-semana. Un episodio de hemorragia intracraneal, fue fatal.

Tabla 2. Eventos de sangrado

Sexo del paciente	Edad, años	Críticamente enfermo	Tipo (s) de sangrado	Recuento de plaquetas en el sangrado (s), $\times 109 / L$	Anticoagulación en sangrado (s)	Grado (s) de la OMS	Comentarios
Masculino	67	si	soldado americano	47	Terapéutico (UFH)	2	Sobre anticoagulación para embolia pulmonar y coagulación del circuito CVVH en el momento de la hemorragia
Masculino	59	No	Hemoptisis	134	Ninguna	1	Recurrente
Masculino	62	si	soldado americano	242	Profiláctico (UFH)	3	
Masculino	37	No	Hemoptisis	426	Profiláctico (enoxaparina)	2	
Masculino	68	si	Sangrado de la mucosa oral	227	Profiláctico (enoxaparina)	2	Recurrente
Masculino	56	No	Epistaxis	208	Profiláctico (enoxaparina)	2	Recurrente
Masculino	49	si	Epistaxis; sangrado de múltiples sitios de canulación	115; 184	Profiláctico (enoxaparina) para ambos eventos	3; 1	Epistaxis recurrente y requirió consulta de otorrinolaringología y taponamiento prolongado; DIC

Sexo del paciente	Edad, años	Críticamente enfermo	Tipo (s) de sangrado	Recuento de plaquetas en el sangrado (s), $\times 10^9 / L$	Anticoagulación en sangrado (s)	Grado (s) de la OMS	Comentarios
Masculino	59	si	Sangrado de múltiples sitios de canulación; hemorragia intracraneal	155; 257	Terapéutico (UFH) para ambos eventos	1; 4	Hemorragia intracraneal mortal; DIC
Hembra	sesenta y cinco	si	Hemorragia interna	177	Profiláctico (UFH)	3	Recurrente; Fuerte sospecha clínica de hemorragia interna debido a una rápida disminución de la hemoglobina (gota > 2 g / dL cada vez que requiere transfusión) sin otra causa (incapacidad para escanear)
Masculino	69	si	Sangrado orofaríngeo por masa lingual	414	Profiláctico (UFH)	2	Recurrente; Requiere consulta de otorrinolaringología y taponamiento oral prolongado. La masa en la lengua era un cáncer sospechoso, pero no conocido.
Masculino	34	No	Hemoptisis	142	Terapéutico (UFH)	1	
Hembra	44	si	Hemorragia pulmonar	47	Terapéutico (UFH)	3	Anticoagulado con impella en su lugar; DIC
Masculino	79	si	soldado americano	297	Terapéutico (UFH)	3	
Masculino	67	No	Hematoma espontáneo del riñón derecho	157	Profiláctico (enoxaparina)	2	
Masculino	59	si	soldado americano	1	Ninguna	3	Desarrolló trombocitopenia inmune asociada a COVID-19 - 3 días antes de la hemorragia

Sexo del paciente	Edad, años	Críticamente enfermo	Tipo (s) de sangrado	Recuento de plaquetas en el sangrado (s), $\times 10^9 / L$	Anticoagulación en sangrado (s)	Grado (s) de la OMS	Comentarios
Masculino	83	No	soldado americano	46	Warfarina	2	INR: 6,5 en el momento del sangrado
Masculino	84	No	soldado americano	66	Warfarina	2	INR: 1,5 en el momento del sangrado
Masculino	70	No	soldado americano	262	Clopidogrel	3	
Masculino	sesenta y cinco	si	soldado americano	59	Profiláctico (enoxaparina)	3	

Marcador	Sin complicaciones tromboticas o hemorrágicas (n = 347) *	Complicación trombotica (n = 38) †	P (sin complicación vs complicación trombotica) ‡	Complicación hemorrágica (n = 19) §	P (sin complicaciones frente a complicaciones hemorrágicas) ¶
Dímero D, ng / ml					
Inicial	891 (568-1503)	1538 (953-3288)	.0002	1189 (788-2577)	.083
Mínimo	760 (494-1189)	1336 (833-1681)	.0006	928 (605-1620)	.17
Pico	1377 (818-3052)	4001 (2896-8821)	<.0001	3625 (2135-4783)	.0004
PT, s ¶¶					
Inicial	13,9 (13,1-14,8)	13,8 (13,2-14,6)	.99	14,0 (13,3-14,8)	.44
Mínimo	13,6 (12,9-14,3)	13,5 (12,9-14,3)	.80	13,9 (13,0-14,3)	.51
Pico	14,4 (13,5-15,8)	16,0 (14,7-16,8)	.0001	16,3 (14,6-17,4)	.011
INR					
Inicial	1,1 (1,0-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	.94	1,1 (1,0-1,2)	.58
Mínimo	1,1 (1,0-1,1)	1,1 (1,0-1,1)	.68	1,1 (1,0-1,2)	.43
Pico	1,1 (1,1-1,3)	1,3 (1,2-1,4)	.0002	1,3 (1,2-1,4)	.017
PTT, s					
Inicial	34,3 (30,8-39,1)	34,3 (31,5-38,5)	.88	36,5 (30,4-38,4)	.72
Mínimo	32,8 (29,6-36,3)	30,6 (29,1-38,7)	.61	31,6 (28,3-37,3)	.80
Pico	37,0 (32,5-43,5)	38,1 (34,0-47,8)	.56	47,5 (39,1-60,8)	.059
Fibrinógeno, mg / dL					
Inicial	579 (481-696)	696 (535-849)	.0045	682 (405-838)	.50
Mínimo	549 (463-663)	669 (528-753)	.0028	486 (312-712)	.61
Pico	662 (504-760)	828 (666-976)	.0001	703 (497-1081)	.19
Recuento de plaquetas, × 10 ⁹ / L					
Inicial	188 (153-233)	206 (161-274)	.083	157 (132-220)	.072
Mínimo	163 (130-210)	179 (149-238)	.091	124 (95-154)	.0005
Pico	270 (197-366)	283 (243-385)	.12	267 (153-353)	.23
PCR, mg / L					
Inicial	63,3 (25,6-139,3)	124,7 (55,5-163,1)	.0011	46,6 (15,5-219,1)	.91
Mínimo	35,4 (12,7-73,7)	94,2 (46,2-134,7)	<.0001	21,4 (4,9-120,3)	.64
Pico	130,3 (54,2-216,0)	277,7 (150,3-338,4)	<.0001	148,4 (88,6-301,0)	.18
ESR, mm / h					
Inicial	38 (23-58)	47 (38-63)	.020	21 (14-52)	.22
Mínimo	36 (21-56)	43 (34-59)	.079	21 (10-44)	.068
Pico	56 (35-97)	91 (54-124)	.0077	65 (21-115)	.87
Ferritina, µg / L					
Inicial	504 (253-1007)	825 (594-1249)	.015	739 (289-1305)	.32
Mínimo	453 (235-834)	750 (554-1128)	.0056	696 (289-901)	.49
Pico	707 (348-1358)	1182 (697-2081)	.0020	1075 (533-1722)	.13

Procalcitonina, ng / mL					
Inicial	0,13 (0,08-0,26)	0,23 (0,13-0,43)	.0040	0,20 (0,17-0,58)	.0046
Mínimo	0,13 (0,07-0,22)	0,22 (0,12-0,43)	.0033	0,20 (0,17-0,58)	.0031
Pico	0,15 (0,08-0,37)	0,55 (0,16-2,72)	<.0001	0,58 (0,19-3,48)	.0002
Troponina cardíaca de alta sensibilidad, ng / L					
Inicial	10 (0-23)	16 (8-29)	.051	14 (11-41)	.022
Mínimo	9 (0-19)	16 (8-24)	.021	13 (8-39)	.033
Pico	6 (13-32)	54 (18-118)	<.0001	35 (16-77)	.0003

GI, gastrointestinal.

Coagulación intravascular diseminada

Tres pacientes fueron diagnosticados con CID sobre la base de la evidencia clínica y de laboratorio de CID 13 ; todos tuvieron episodios hemorrágicos de grado 3 o 4 (tabla 2). Siete pacientes (1,8%) presentaron fibrinógeno <200 mg / dl en algún momento de su hospitalización; de estos, 5 tenían un nadir de fibrinógeno entre 100 y 150 mg / dL, y 2 tenían un nadir <100 mg / dL. Uno de los pacientes con un nadir de fibrinógeno <100 mg / dl tenía cirrosis hepática conocida, no CID, y no estaba críticamente enfermo.

Trombocitopenia

Cuarenta y un pacientes (10,3%) y 10 pacientes (2,5%) tuvieron un recuento de plaquetas <100 × 10⁹ / L y <50 × 10⁹ / L durante su curso hospitalario, respectivamente. Cuatro con un recuento de plaquetas <50 × 10⁹ / L presentaron episodios hemorrágicos de grado ≥2

Análisis de parámetros inflamatorios y de coagulación

En la tabla 3 se enumeran los valores iniciales, máximos y mínimos de los 11 marcadores evaluados en pacientes con complicaciones trombóticas, hemorrágicas o ningún tipo de complicación. En comparación con los pacientes sin hemorragia o complicaciones trombóticas, el grupo de complicaciones trombóticas tuvo un dímero D, fibrinógeno, PCR, ferritina y procalcitonina más altos, mientras que el grupo de complicaciones hemorrágicas tuvo mayor procalcitonina y dímero D pico y recuentos de plaquetas más bajos.

Marcadores de coagulación, marcadores inflamatorios y troponina cardíaca de alta sensibilidad por grupo de pacientes. - Los valores de P en negrita representan significación estadística.

Todos los datos son medianas (rango intercuartílico). Cuatro pacientes tuvieron hemorragias y complicaciones trombóticas y fueron incluidos en cada grupo. Para obtener detalles adicionales sobre los análisis y los rangos de referencia.

De 347 pacientes, los datos iniciales estaban disponibles para el dímero D en todos los pacientes; los datos del recuento de plaquetas estaban disponibles para todos los pacientes; Los datos de PCR estaban disponibles para 343 pacientes, los datos de troponina cardíaca de alta sensibilidad estaban disponibles para 342 pacientes, los datos de ferritina estaban disponibles para 320 pacientes, los datos de procalcitonina estaban disponibles para 314 pacientes, los datos de VSG estaban disponibles para 262 pacientes, los datos de TP estaban disponibles para 260 pacientes, los datos de INR estaban disponibles para 260 pacientes, los datos de PTT estaban disponibles para 173 pacientes y los datos de fibrinógeno estaban disponibles para 151 pacientes. Los valores máximos y mínimos se incluyen solo para pacientes con valores iniciales para garantizar que la misma población de pacientes contribuya a cada medida. Veintitrés pacientes fueron

excluidos de los análisis de TP e INR debido al uso de warfarina o anticoagulantes orales directos durante todas las mediciones.

De 38 pacientes, los datos iniciales del dímero D estaban disponibles para todos los pacientes, los datos del recuento de plaquetas estaban disponibles para todos los pacientes, los datos de PCR estaban disponibles para 35 pacientes, los datos de troponina cardíaca de alta sensibilidad estaban disponibles para 35 pacientes, los datos de ferritina estaban disponibles para 35 pacientes, los datos de procalcitonina estaban disponibles para 34 pacientes, los datos de TP estaban disponibles para 34 pacientes, los datos de INR estaban disponibles para 34 pacientes, los datos de PTT estaban disponibles para 32 pacientes, los datos de fibrinógeno estaban disponibles para 29 pacientes y los datos de ESR estaban disponibles para 27 pacientes . Los valores máximos y mínimos se incluyen solo para pacientes con valores iniciales para garantizar que la misma población de pacientes contribuya a cada medida. Dos pacientes fueron excluidos de los análisis de PT, INR y PTT debido al uso de apixaban durante todas las mediciones.

13

Prueba de Mann-Whitney.

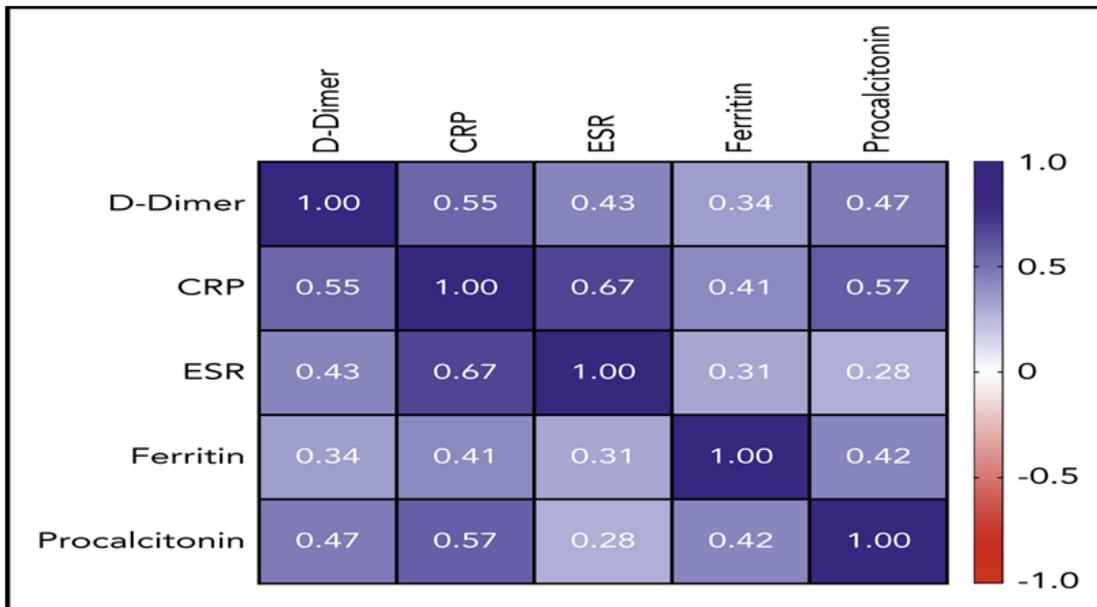
De 19 pacientes, los datos iniciales estaban disponibles para el dímero D, el recuento de plaquetas, la PCR, la ferritina y la troponina cardíaca de alta sensibilidad en todos los pacientes; los datos de procalcitonina estaban disponibles para 17 pacientes; Los datos de TP estaban disponibles para 18 pacientes; Los datos INR estaban disponibles para 18 pacientes; los datos de fibrinógeno estaban disponibles para 16 pacientes; Los datos de PTT estaban disponibles para 15 pacientes; y los datos de ESR estaban disponibles para 15 pacientes. Los valores máximos y mínimos se incluyen solo para pacientes con valores iniciales para garantizar que la misma población de pacientes contribuya a cada medida.

Las mediciones individuales tomadas mientras recibían warfarina o anticoagulantes orales directos se excluyeron del análisis. Se excluyeron del análisis las mediciones individuales tomadas mientras recibían infusión de heparina o anticoagulantes orales directos.

El pico de dímero D se correlacionó de manera moderada y positiva con el pico de PCR ($r = +0,55$; IC del 95%, 0,47-0,62; $P < 0,0001$), VSG pico ($r = +0,43$; IC del 95%, 0,33-0,52; $P < .0001$) y pico de procalcitonina ($r = +0,47$; IC del 95%, 0,38-0,55; $P < 0,0001$) y débilmente positivo con el pico de ferritina ($r = +0,34$; IC del 95%, 0,25-0,43; $P < 0,0001$) . En la Figura 1 se ilustra una matriz de correlación completa para estos parámetros .

Figura 1.

COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection



Hanny Al-Samkari, Rebecca S. Karp Leaf, Walter H. Dzik, Jonathan C. T. Carlson, Annemarie E. Fogerty, Anem Waheed, Katayoon Goodarzi, Pavan K. Bendapudi, Larissa Bornikova, Shruti Gupta, David E. Leaf, David J. Kuter, Rachel P. Rosovsky, COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection, Blood, 2020, Figure 1.

Matriz de correlación que muestra la fuerza de correlación entre los valores máximos del dímero D y los parámetros inflamatorios evaluados. Los valores de las celdas son coeficientes de correlación de Spearman. Todas las correlaciones fueron estadísticamente significativas ($p < 0,0001$). Los IC del 95% para cada coeficiente de correlación se pueden encontrar en la Tabla complementaria 6.

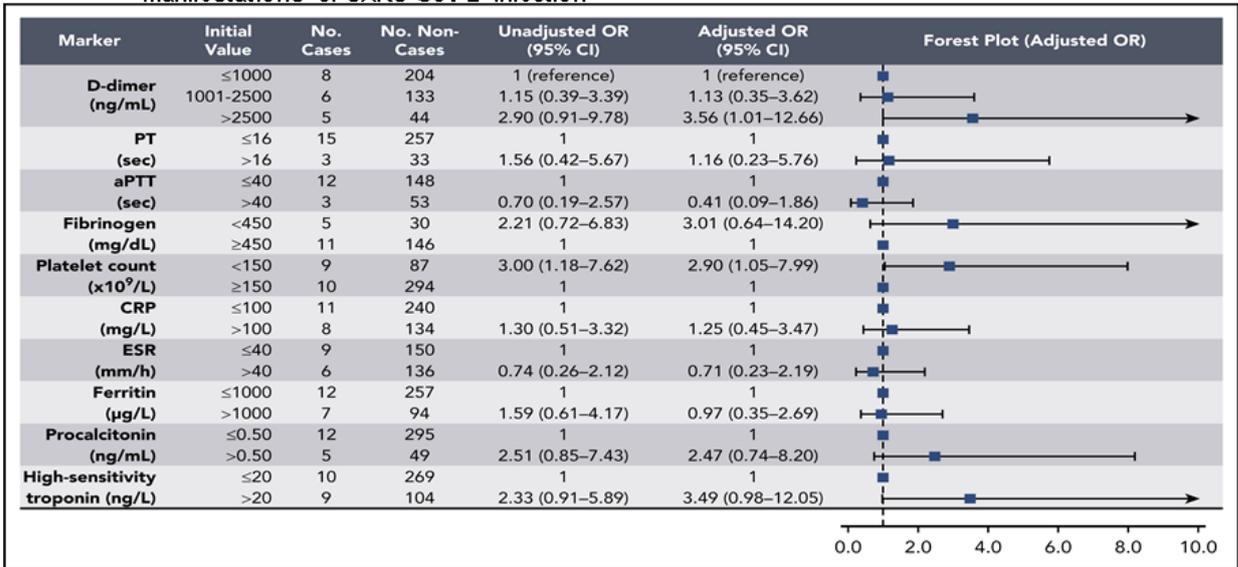
Predictores de eventos hemorrágicos, eventos trombóticos, enfermedad crítica y muerte.

Las elevaciones del dímero D, el recuento de plaquetas, la PCR y la VSG en la presentación inicial fueron predictivas de complicaciones trombóticas durante la hospitalización (Figura 2); En el análisis multivariable, el dímero D de 1001 a 2500 ng / ml tuvo un odds ratio (OR) para las complicaciones trombóticas de 3,04 (IC del 95%, 1,26-7,31), y un dímero D > 2500 ng / ml tuvo un OR de 6,79 (IC del 95%, 2,39-19,30; $p < 0,001$). La trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 150 \times 10^9 / L$) y **las elevaciones del dímero D > 2500 ng / ml en la presentación inicial también fueron predictivas de complicaciones hemorrágicas durante la hospitalización (Figura 3) (en análisis multivariable, para recuento de plaquetas $< 150 \times 10^9 / L$: OR, 2,90; IC del 95%, 1,05-7,99; y para dímero D > 2500 ng / ml: OR, 3,56; IC del 95%, 1,01-12,66). Las elevaciones del dímero D, PCR, VSG, ferritina, procalcitonina y troponina cardíaca de alta sensibilidad en la presentación inicial fueron predictivas de enfermedad crítica durante la hospitalización en el análisis multivariable (Figura 4). Las elevaciones del dímero D, PT, PTT activado, fibrinógeno, PCR, ESR (SEDIMENTACION Gr) y procalcitonina en**

la presentación inicial fueron predictivas de muerte durante la hospitalización en el análisis multivariable (Figura 5).

Figura 2.

COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection



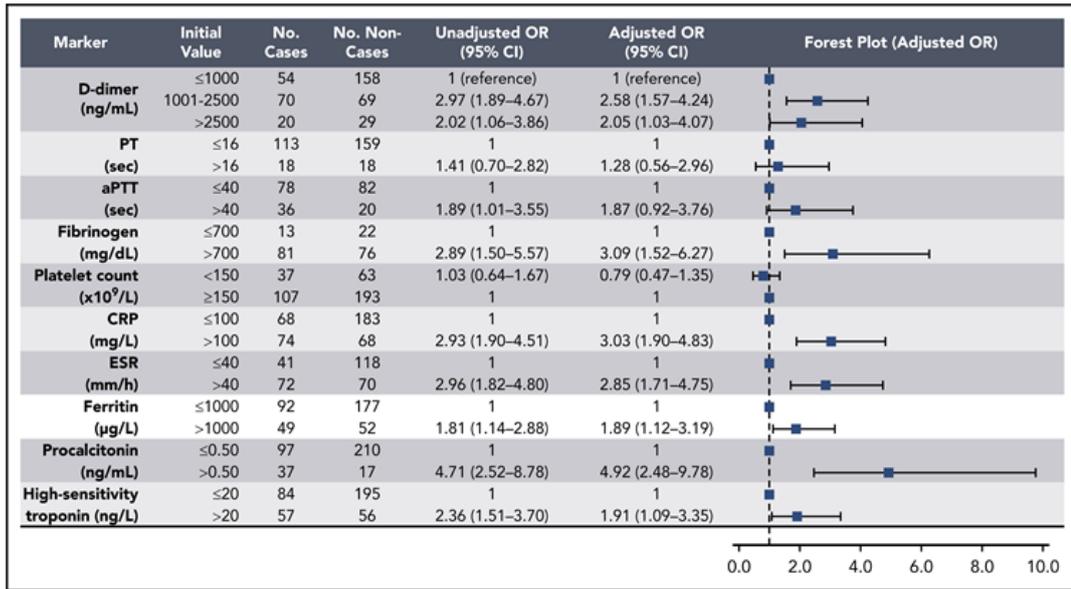
Hanny Al-Samkari, Rebecca S. Karp Leaf, Walter H. Dzik, Jonathan C. T. Carlson, Annemarie E. Fogerty, Anem Waheed, Katayoon Goodarzi, Pavan K. Bendapudi, Larissa Bornikova, Shruti Gupta, David E. Leaf, David J. Kuter, Rachel P. Rosovsky, COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection, Blood, 2020, Figure 3.



Asociación de parámetros de coagulación e inflamación en la presentación inicial con complicaciones trombóticas durante la hospitalización en análisis univariados y multivariados. aPTT, PTT activado.

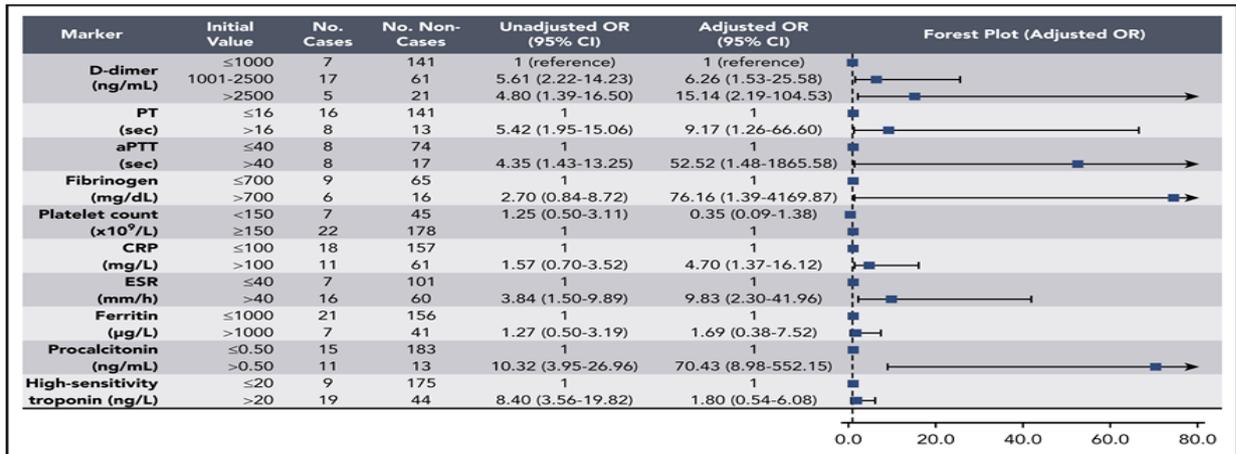
Figura 4.

COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection



Hanny Al-Samkari, Rebecca S. Karp Leaf, Walter H. Dzik, Jonathan C. T. Carlson, Annemarie E. Fogerty, Anem Waheed, Katayoon Goodarzi, Pavan K. Bendapudi, Larissa Bornikova, Shruti Gupta, David E. Leaf, David J. Kuter, Rachel P. Rosovsky, COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection, Blood, 2020, Figure 4.

COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection



Hanny Al-Samkari, Rebecca S. Karp Leaf, Walter H. Dzik, Jonathan C. T. Carlson, Annemarie E. Fogerty, Anem Waheed, Katayoon Goodarzi, Pavan K. Bendapudi, Larissa Bornikova, Shruti Gupta, David E. Leaf, David J. Kuter, Rachel P. Rosovsky, COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection, Blood, 2020, Figure 5.



Asociación de parámetros de coagulación e inflamatorios en la presentación inicial con la mortalidad durante la hospitalización en análisis univariados y multivariados. El análisis se limitó a aquellos pacientes que alcanzaban un punto final terminal (alta hospitalaria o muerte) al final del periodo de estudio (n = 252). aPTT, PTT activado.

En el análisis de sensibilidad a la trombosis, las elevaciones del dímero D, el recuento de plaquetas y la PCR en la presentación fueron igualmente predictivas de las complicaciones trombóticas en el análisis multivariable (tabla complementaria 4). En el análisis de sensibilidad a la hemorragia, al limitar los casos a hemorragias mayores únicamente, la trombocitopenia en el momento de la presentación seguía siendo predictiva de hemorragia en el análisis multivariable, pero el dímero D > 2500 ng / ml ya no era un predictor estadísticamente significativo (OR, 4,73; IC del 95%, 0,85-26,21; P = .076) (Tabla complementaria 5).

Discusión

En este estudio multicéntrico, reportamos las manifestaciones hemostáticas y las complicaciones hemorrágicas y trombóticas de 400 pacientes con COVID-19. En una población tratada con dosis estándar de anticoagulación profiláctica, encontramos una tasa tromboembólica venosa confirmada radiográficamente del 4,8% (7,6% en pacientes críticos), muy inferior a otros estudios publicados en China 6 o Europa 7 y más coherente con otro estudio de los Estados Unidos. 14 Incluyendo los eventos no confirmados en las imágenes pero con hallazgos clínicos objetivos que se trataron como TEV, eventos trombóticos arteriales y complicaciones trombóticas no vasculares clínicamente significativas, como la trombosis del circuito CVVH, encontramos una tasa de complicaciones trombóticas general del 9,5%. Por el contrario, la tasa de hemorragia general observada fue del 4,8% (7,6% en los enfermos críticos), con una tasa de hemorragias graves del 2,3% (5,6% en los enfermos críticos, incluida una hemorragia mortal). Aunque los eventos tromboembólicos ocultos pueden ser posibles o incluso probables en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos que no pueden someterse a diagnóstico por imágenes, dadas las tasas de hemorragia observadas, nuestros datos sugieren que la intensificación empírica de la anticoagulación incluso en pacientes con COVID-19 críticamente enfermos, más allá de eso del estándar general de cuidado, debe realizarse con precaución. Nuestros hallazgos sugieren que cualquier beneficio potencial de las dosis de anticoagulación más allá del estándar general de atención en pacientes con COVID-19 se evalúa mejor en un estudio aleatorizado. La única excepción actual sugerida por nuestros hallazgos son aquellos pacientes que reciben terapia de reemplazo renal con CVVH que experimentan múltiples episodios de falla del circuito debido a la

coagulación. Varios estudios aleatorizados que comparan la intensidad de la anticoagulación profiláctica en pacientes con COVID-19 se han incluido en clinicaltrials.gov, y varios (NCT04359277, NCT04362085, NCT04345848, NCT04366960) han comenzado la inscripción. Además de la prevención de la trombosis, los resultados que se evalúan incluyen la mortalidad por todas las causas y la incidencia de otras complicaciones, como insuficiencia respiratoria, shock y lesión renal.

Contrariamente a los hallazgos de al menos otro estudio publicado de pacientes con COVID-19, 5 encontramos una tasa muy baja de CID (2% de pacientes críticamente enfermos) usando una combinación de evaluación clínica y parámetros de laboratorio, según lo definido por la Sociedad Internacional para trombosis y hemostasia. 13 Los niveles de dímero D aumentaron de manera desproporcionada con respecto a cualquier anomalía en el PT / INR, PTT activado, nivel de fibrinógeno o recuento de plaquetas (Tabla 3); estos hallazgos no son característicos de la CID como se entiende actualmente. 13,15 Vale la pena señalar que los niveles elevados de dímero D son comunes en pacientes hospitalizados y en estado crítico en general 16-18. y no se miden y examinan de forma rutinaria a diario en otros pacientes como se hace actualmente en pacientes con COVID-19. Observamos que la trombocitopenia clínicamente relevante era rara y las reducciones de fibrinógeno por debajo del rango de referencia del ensayo eran extremadamente raras. Sin embargo, cuando ocurrieron estos defectos hemostáticos, la hemorragia mayor fue común.

Además, encontramos que las elevaciones del dímero D al ingreso predijeron enfermedad crítica y muerte, así como hemorragias y complicaciones trombóticas. Los marcadores inflamatorios, incluyendo PCR y VSG, también se asociaron con trombosis, y elevaciones de varios marcadores de la coagulación e inflamatorias se asociaron con enfermedad crítica y la mortalidad, aunque con un alto grado de incertidumbre en la mortalidad modelos, como se manifiesta en intervalos de confianza muy amplios. **La inflamación aguda, medida por las elevaciones de estos marcadores, se ha asociado previamente con un mayor riesgo trombótico y hemorrágico en pacientes sin COVID-19 19,20 ; de hecho, encontramos correlaciones significativas entre los niveles de dímero D y cada marcador inflamatorio medido.-.**

Dadas las tasas acumuladas de TEV durante 14 días informadas anteriormente de 7% a 8% en pacientes críticamente enfermos sin COVID-19 que reciben tromboprolifaxis estándar con heparina, 21 nuestra tasa observada de 7.6% en pacientes críticamente enfermos que reciben tratamiento profiláctico similar durante una mediana de seguimiento hasta 10 días fue comparable. Asimismo, para contextualizar nuestra tasa de hemorragia mayor del 5,6% en los enfermos críticos, un gran estudio prospectivo de eventos hemorrágicos en 3746 pacientes críticamente enfermos sin COVID-19 identificó hemorragia mayor (definida de manera similar a la de nuestro estudio) en 208 pacientes (5,6%) . **Dados estos hallazgos, surge la pregunta de si la causa subyacente de los niveles elevados de dímero D y las manifestaciones hemorrágicas y trombóticas se deben a una coagulopatía viral fisiopatológicamente distinta o simplemente se relacionan con la activación del sistema de coagulación en el contexto de una inflamación grave.**

Las limitaciones de este estudio observacional retrospectivo son evidentes. Sin un protocolo uniforme para obtener imágenes de todos los pacientes con sospecha de TEV, es posible que se hayan pasado por alto los eventos trombóticos. Por el contrario, a pesar de los criterios de inclusión relativamente estrictos, los eventos sospechosos de TEV incluidos que no se confirmaron radiológicamente pueden no haber sido eventos de TEV verdaderos. **Es posible que las hemorragias de bajo grado consideradas relativamente triviales no se hayan documentado en el registro médico. En ausencia de una broncoscopia de rutina, la hemorragia pulmonar, incluida la hemorragia alveolar focal o difusa, podría haberse pasado por alto y malinterpretarse como un empeoramiento de la infección o inflamación pulmonar. Aunque el estudio incluyó a 400 pacientes con COVID-19 confirmado, se produjeron hemorragias y episodios trombóticos en un pequeño número de pacientes, resultando en intervalos de confianza más amplios para los OR que describen asociaciones con estos resultados.** Los datos de laboratorio no estaban disponibles de manera uniforme para todos los parámetros de laboratorio evaluados y no se recopilaban en cada paciente de acuerdo con un tiempo o protocolo estandarizado.

En conclusión, observamos que COVID-19 se asoció con tasas similares de trombosis y hemorragia a las observadas en pacientes hospitalizados con grados similares de enfermedad crítica. **Los niveles elevados de dímero D** en la presentación inicial predijeron complicaciones hemorrágicas, complicaciones trombóticas, enfermedad crítica y muerte. **Más allá del dímero D, la trombosis se asoció principalmente con marcadores inflamatorios más que con parámetros de coagulación.** Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados para determinar la dosis óptima y el curso de la trombotoprofilaxis en pacientes con COVID-19.

Los costos de publicación de este artículo fueron sufragados en parte por el pago del cargo por página. Por lo tanto, y únicamente para indicar este hecho, este artículo se marca como "publicidad" de acuerdo con la sección 1734 de 18 USC.

Expresiones de gratitud

Los autores agradecen a Elizabeth Van Cott por proporcionar la información de pruebas de laboratorio que se encuentra en la Tabla complementaria 2.

TIENE. ha recibido el premio de beca clínica Shire de la Fundación Nacional de Hemofilia, el premio de formación para investigadores de investigación médica Harvard Catalyst y el premio académico de la Sociedad Estadounidense de Hematología.

Paternidad literaria

Contribución: HA-S. concibió y diseñó el estudio, recopiló y analizó datos, creó las tablas y figuras y redactó el primer borrador del manuscrito; WHD y DJK concibieron y diseñaron el estudio; JCTC diseñó el resumen visual; RPR concibió y diseñó el estudio y recopiló y analizó los datos; y todos los autores revisaron críticamente el manuscrito y aprobaron la versión final.

Divulgación de conflictos de intereses: HA-S. ha actuado como consultor para Agios, Dova y Moderna y ha recibido financiación para investigación de Agios, Dova y Amgen. DJK ha recibido financiación para investigación de Protalex, Bristol-Myers Squibb, Rigel, Bioverativ, Agios, Syntimmune, Principia y Alnylam y ha actuado como consultor para ONO, Pfizer, 3SBios, Eisai, GlaxoSmithKline, Genzyme, Shire, Amgen, Shionogi, Rigel, Syntimmune, MedImmune, Novartis, Alexion, Bioverativ, Argenx, Zafgen, Fujifilm, Principia, Kyowa Kirin, Takeda y la Asociación de apoyo a los trastornos plaquetarios. RPR ha actuado como consultor para Bristol-Myers Squibb, Dova, Janssen y Portola y ha recibido financiación para investigación de Bristol-Myers Squibb y Janssen. Los autores restantes declaran no tener intereses económicos en competencia.

Correspondencia: Hanny Al-Samkari, División de Oncología Hematológica, Hospital General de Massachusetts, Zero Emerson Pl, Suite 118 Oficina 112, Boston, MA 02114; correo electrónico: hal-samkari@mgh.harvard.edu .

Dímero D en adultos con enfermedades médicas agudas y trombotoprofilaxis actual: un estudio observacional multicéntrico que evalúa la prevalencia de dímero D elevado en adultos hospitalizados con enfermedades médicas agudas y las tendencias actuales de trombotoprofilaxis; el estudio DAMIACT, análisis inicial de datos.-