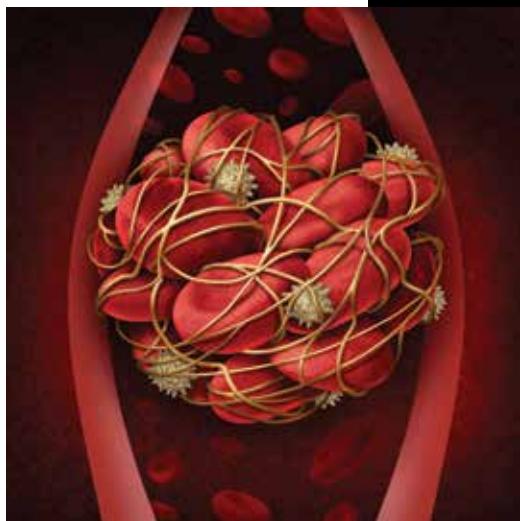


Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19



Adriana González-Villalva^{a,†}, Aurora de la Peña-Díaz^b, Marcela Rojas-Lemus^{a,‡}, Nelly López-Valdez^{a,§}, Martha Ustarroz-Cano^{a,¶}, Isabel García-Peláez^a, Patricia Bizarro-Nevares^{a,ℓ}, Teresa I. Fortoul^{a,ℓ,*}

Resumen

La pandemia de la enfermedad COVID-19, ocasionada por el virus Sars-CoV-2, ha preocupado al personal de salud, entre otras cosas, por la alta incidencia de coagulopatía asociada a aumento en la mortalidad que se presenta en los pacientes. La coagulopatía es principalmente trombótica, inicialmente en pulmón y posteriormente sistémica, macro y microvascular, asociada al daño endotelial, inflamación, trampas extracelulares de neutrófilos (NETs), activación de macrófagos y tormenta de citocinas que perpetúan el círculo vicioso de trombosis e inflamación. Se ha reportado el aumento de factores protrombóticos en los pacientes: aumento del factor

tisular, factor de Von Willebrand, fibrinógeno, factor VIII, entre otros y, además, la disminución de algunos anticoagulantes naturales como la proteína S y la antitrombina. Además, se menciona la insuficiencia de la fibrinólisis, asociada con el aumento del PAI-1 (inhibidor del activador tisular de plasminógeno). Durante la enfermedad, hay depósito de fibrina intraalveolar que también es degradada. Tanto la fibrinólisis del trombo, como la degradación de fibrina intraalveolar, hacen que aumenten los dímeros D y, por esta razón, este es uno de los mejores predictores de la severidad de la enfermedad COVID-19. En este artículo se revisa la fisiología de la hemostasia, la tromboinflamación secundaria a la infección por el virus Sars-CoV-2, la evidencia clínica y lo que se sabe de la fisiopatología de la coagulopatía en COVID-19, para tratar de entenderla desde la mirada de la ciencia básica.

Palabras clave: Hemostasia; coagulación; trombosis; coagulopatía; Sars-CoV-2; COVID-19.

Physiology of Hemostasis and its Alteration by Coagulopathy in COVID-19

Abstract

COVID-19 global pandemic caused by Sars-CoV-2 virus, has worried to health care providers due to the high mortality rate related to coagulopathy in many patients. COVID-19 coagulopathy is mainly thrombotic, first locally in lungs but later on it becomes micro and macrovascular systemic

^aDepartamento de Biología Celular. Facultad de Medicina UNAM. Ciudad de México, México.

^bDepartamento de Farmacología. Facultad de Medicina UNAM. Laboratorio de Trombosis y Fibrinolisis, Sede Periférica en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". Ciudad de México, México.

ORCID ID:

† <https://orcid.org/0000-0002-5693-107X>

‡ <https://orcid.org/0000-0002-5613-146X>

§ <https://orcid.org/0000-0002-0525-1074>

¶ <https://orcid.org/0000-0002-1213-487X>

ℓ <https://orcid.org/0000-0003-2005-9045>

◊ <https://orcid.org/0000-0002-3507-1365>

* Autor para correspondencia: Teresa I. Fortoul

Correo electrónico: fortoul@unam.mx

Recibido: 17-julio-2020. Aceptado: 07-agosto-2020.

coagulopathy. It has been associated to endothelial damage, inflammation, neutrophil-extracellular traps, monocyte and macrophage activation, cytokines storm that induce a vicious cycle of thrombosis and inflammation. The increased levels of prothrombotic factors as tissue factor, Von Willebrand factor, fibrinogen, VIII factor and the decreased levels of antithrombotic factors, such as: antithrombin and Protein S have been reported in COVID-19 patients. Insufficiency of fibrinolysis because of the increased levels of PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1) have been reported also. During this disease there are intraalveolar fibrin deposits that needs to be degraded. Fibrinolysis of thrombus and fibrin intraalveolar degradation are responsible for the high increase of D-dimers levels that are an important predictor of severity of the disease. In this report, the physiology of hemostasis, thromboinflammation secondary to Sars-CoV-2 infection are reviewed, as well as the clinical evidence and the physiopathology of COVID-19 coagulopathy from the basic sciences point of view.

Keywords: Hemostasis; coagulation; thrombosis; coagulopathy; Sars-CoV-2; COVID-19.

INTRODUCCIÓN: FISIOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

La hemostasia es el mecanismo que consiste en mantener la sangre fluida dentro de los vasos sanguíneos. Esto incluye tanto los mecanismos anticoagulantes, como los cambios que suceden al romperse un vaso sanguíneo, la coagulación y la disolución del coágulo. Para su estudio, se divide en: fase vascular, hemostasia primaria, hemostasia secundaria, regulación antitrombótica y fibrinólisis, pero hay que considerar que todas estas fases se realizan de manera prácticamente simultánea¹.

Fase vascular

El endotelio sano produce las principales moléculas antitrombóticas, sintetiza moléculas antiplaquetarias, anticoagulantes y antiinflamatorias. En el endotelio sano se producen óxido nítrico (NO) y prostaciclina (PGI₂) que son vasodilatadores e inhiben a las plaquetas y las mantienen en reposo. La primera respuesta que sucede después de la rotura del vaso sanguíneo es la *vasoconstricción* para evitar una mayor pérdida de sangre. El endotelio al romperse, libera al factor de von Willebrand (vWF

por sus siglas en inglés) contenido en los cuerpos de Weibel-Palade, que se requiere para que las plaquetas se activen y se adhieran a la colágena. También se libera factor tisular (TF, por sus siglas en inglés), que será importante para iniciar la coagulación².

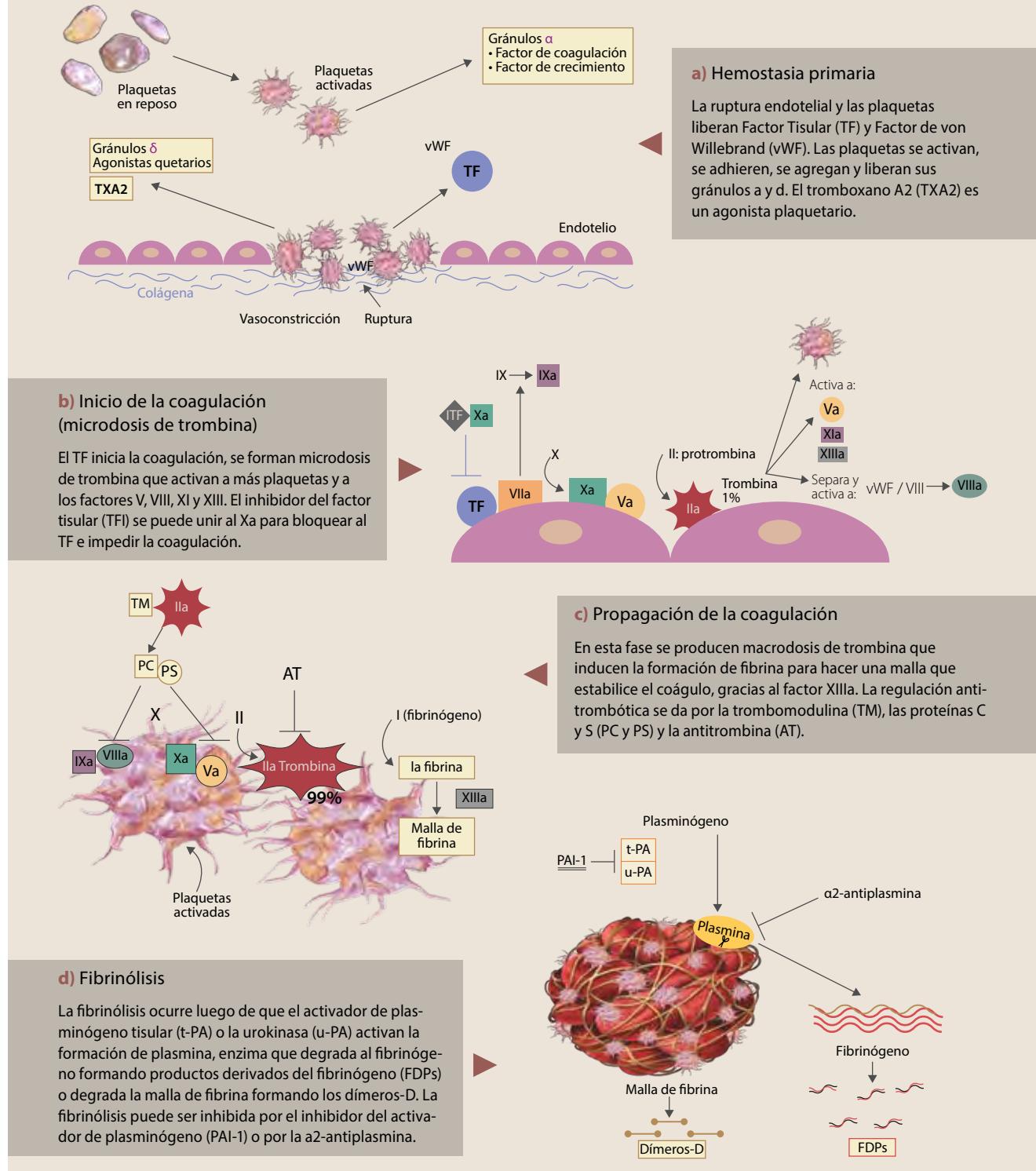
Hemostasia primaria

Las protagonistas de esta fase son las plaquetas. Estas son pequeñas células anucleadas, con forma de disco, las cuales contienen 3 tipos de gránulos: α , δ o densos y λ o lisosomas; su precursor es el megacariocito³. Normalmente no se adhieren al endotelio ni entre ellas, porque se repelen por su carga negativa. Cuando el endotelio se rompe, queda expuesta la colágena, las plaquetas se activan y se adhieren a ella, con ayuda del vWF, a través de la glucoproteína Ib/IX/V en su membrana. El vWF se encuentra en el endotelio y en los gránulos α plaquetarios. Al activarse, las plaquetas forman prolongaciones y sus glucoproteínas cambian su configuración, lo que les permite la adhesión y agregación. También se degranulan, liberando agonistas plaquetarios contenidos en sus gránulos δ , lo que activa a otras plaquetas. La P-selectina que estaba en la membrana de los gránulos α y δ , queda en la superficie plaquetaria y permite la unión con el endotelio y los leucocitos. Las plaquetas se agregan entre sí, a través de la unión de las glucoproteínas IIb/IIIa, con ayuda del fibrinógeno, formando así el coágulo primario^{4,5}. Las plaquetas sintetizan tromboxano A2 (TXA2), otro agonista plaquetario que participa en la agregación secundaria. En la **figura 1a** se ilustra la hemostasia primaria. Este primer coágulo es lábil, pero es importante porque las membranas plaquetarias sirven para que se recluten y activen ahí los factores de la coagulación y se inicie la fase de hemostasia secundaria⁵. Además, las plaquetas proporcionan a través de sus gránulos α los factores de la coagulación y los factores de crecimiento necesarios para que se inicien la coagulación, la cicatrización y la reparación del vaso dañado, además de que promueven la inflamación⁶.

Hemostasia secundaria

Consiste en la formación del coágulo secundario o definitivo, con la formación de una malla de fibrina

Figura 1. Fisiología de la hemostasia



La hemostasia es el mecanismo que consiste en mantener la sangre fluida dentro de los vasos sanguíneos. Esto incluye tanto los mecanismos anticoagulantes, como los cambios que suceden al romperse un vaso, la coagulación y la disolución del coágulo. Para su estudio, se divide en: fase vascular, hemostasia primaria, hemostasia secundaria, regulación antitrombótica y fibrinólisis, pero hay que considerar que todas estas fases se realizan de manera prácticamente simultánea.

para darle estabilidad. Los factores de la coagulación van en el plasma en forma de zimógenos y se activan mediante hidrólisis, que los convierte en proteasas de serina que van activando a otros factores¹. Sin embargo, en el modelo celular de la coagulación, ya no se considera que se activan en cascada, sino que se acepta que las reacciones se dan de forma simultánea y sobre membranas celulares; primero sobre la membrana endotelial y luego sobre la membrana plaquetaria, debido a que expresan fosfolípidos aniónicos. Cabe mencionar que algunos de los factores de coagulación, producidos por el hígado, requieren de la vitamina K para tener una estructura que les permita interactuar con los fosfolípidos aniónicos⁷.

El TF liberado por el endotelio es muy importante para iniciar la coagulación, mediante la antes llamada vía extrínseca. El TF también es producido por otras células como monocitos activados, macrófagos, pericitos, fibroblastos, células musculares lisas, miocardiocitos y plaquetas⁸. El TF activa al factor VII en presencia de fosfolípidos aniónicos y calcio. Luego, el TF y el factor VIIa activan a los factores IX y X. Un factor de coagulación activado se representa con una “a” después del número. El factor Xa unido al cofactor Va, generan cantidades pequeñas o microdosis de trombina (factor IIa). En la **figura 1b** se ilustra el proceso. La trombina es un potente agonista plaquetario, con ello habrá más plaquetas activadas y mayor superficie para

la activación de los factores de coagulación^{2,5,7}. La trombina inicial amplifica el proceso al activar a los factores V, XI y XIII de la coagulación y, además, activa al factor VIII al separarlo del vWF con el que viaja unido en plasma. El factor IXa junto con el cofactor VIIIa, activan al factor X, para que así, el Xa y su cofactor Va, generen ahora sí dosis mucho mayores o macrodosis de trombina. La trombina incide sobre el fibrinógeno que formará polímeros de fibrina, con lo que se forma inicialmente un coágulo frágil, que se estabiliza posteriormente a través de enlaces cruzados por acción del factor XIII⁵. En la **figura 1c** se ilustra el proceso de propagación de la coagulación.

La vía de activación de contacto o intrínseca, que inicia con el kininógeno (HK), kalikreína (KK) y factor XIIa, que activa al factor XI y posteriormente al X para la producción de trombina, no se ha demostrado que sea esencial, debido a que la inhibición de estos factores no ocasiona hemorragia, sin embargo, tiene importancia en algunas patologías⁹.

Regulación antitrombótica

El endotelio sano juega un papel fundamental en esta regulación. El inhibidor del factor tisular (TFI, por sus siglas en inglés) se une con el factor Xa (al cual neutraliza) y juntos inhiben al TF, con lo que pueden prevenir la formación inicial de trombina. Por otro lado, la trombina tiene también funciones de regulación antitrombótica, al unirse a la trombomodulina (TM), favorece la activación de la proteína C (PC), que junto con su cofactor, la proteína S (PS), hidrolizan a los factores de la coagulación V y VIII, con lo que se limita la formación del coágulo. Por otro lado, la antitrombina (AT) inhibe directamente a la trombina y su función se potencia si se une a un glucosaminoglucano (GAG), sobre todo al heparán sulfato o heparina. Las proteínas de regulación antitrombótica TFI, TM y AT son sintetizadas por el endotelio. La PC y la PS son sintetizadas en el hígado⁵ (**figuras 1b y 1c**).

Fibrinólisis

Es el proceso de disolución del coágulo. Los depósitos de fibrina se degradan por acción de la plasmina, una enzima que surge a partir del plasminógeno

por el activador tisular de plasminógeno (t-PA, por sus siglas en inglés). Otro activador de la plasmina es la urokinasa (u-PA, por sus siglas en inglés). La plasmina hidroliza tanto a los polímeros del fibrinógeno, dando lugar a los productos derivados de fibrinógeno (FDPs, por sus siglas en inglés), como a la fibrina estable, es decir, con enlaces cruzados del factor XIII, dando lugar a los dímeros-D¹. Los dímeros-D están presentes en la circulación plasmática de manera basal, sin que necesariamente reflejen la presencia de un trombo, cualquier circunstancia que curse con un incremento de la trombina puede formar pequeñas cantidades de fibrina y generar dímeros-D, como ocurre en el cáncer, el embarazo o incluso se observa un incremento con la edad. Cuando se incrementan por arriba del valor establecido por los laboratorios como normal (< 500 ng/mL), se consideran un reflejo del tamaño de un trombo recientemente formado¹⁰. Existen mecanismos antifibrinolíticos como el inhibidor del activador de plasmina 1 (PAI-1, por sus siglas en inglés) que bloquea al t-PA o u-PA y, por otro lado, la α_2 -antiplasmina que inhibe a la plasmina². (figura 1d).

INFECCIÓN POR SARS-COV-2 Y RESPUESTA INMUNOLÓGICA

Características del Sars-CoV-2

El coronavirus Sars-CoV-2 (coronavirus tipo 2 asociado al síndrome respiratorio agudo severo), también denominado 2019-nCoV, es un miembro de la familia *Coronaviridae* del género beta, descubierto en la ciudad de Wuhan, China, en diciembre de 2019¹¹. La información genética ha demostrado que este nuevo coronavirus tiene una relación filogenética cercana con otros virus, y se sugiere que pudo emerger de un coronavirus de murciélagos, que es su reservorio natural¹². El Sars-CoV-2, como otros coronavirus, es de forma esférica, de diámetro aproximado de 80 a 120 nm, encapsulado con una envoltura con aspecto de corona rodeada de glucoproteínas en forma de espinas o espículas¹¹. El genoma de este virus es de ARN de cadena sencilla que codifica las proteínas no estructurales para la replicación (replicasas), 4 proteínas estructurales (glucoproteína transmembranal S de espinas, pro-

teína E de envoltura, proteína M de membrana y la proteína N de nucleocápside) y algunas proteínas accesorias¹³.

Infección por el Sars-CoV-2

El Sars-CoV-2 se transmite a través de la vía inhalada y, como otros coronavirus, ingresa a las células gracias a sus espinas (S), que corresponden a glucoproteínas transmembranales¹⁴. Cada monómero S se conforma por 2 dominios: S1 (dominio superficial) y S2. La entrada del virus depende, en principio de la interacción de S1 con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2, por sus siglas en inglés) como receptor de entrada a las células^{12,15}. La ACE2 se localiza principalmente en los neumocitos, en el endotelio y en los macrófagos, aunque su expresión no está limitada al pulmón; se ha detectado también en otras células del sistema respiratorio, enterocitos, células musculares lisas, entre otras¹⁶.

Al interactuar S1 con la ACE2, se lleva a cabo el procesamiento de las proteínas S por medio de la serin proteasa transmembranal tipo 2 (TMPRSS2), favoreciendo la fusión de la envoltura viral con la membrana celular, por lo que se forman endosomas por los que ingresa el virus^{15,17}. Ya en el interior de las células, la actividad de otras proteasas como la catepsina L lisosomal favorecen la liberación del genoma viral al citoplasma¹⁵. Posteriormente, inicia la replicación viral y el daño celular inicial. Hasta el 80% de las personas con infección por Sars-CoV-2 son asintomáticas o presentan una enfermedad leve. La progresión hacia una neumonía viral ocurre aproximadamente en el 20% de los pacientes con síntomas respiratorios.

Respuesta inmunológica frente al Sars-CoV-2

Aunque aún hay mucho por estudiar con respecto a la inmunología, hasta el momento se ha descrito que algunas personas llevan a cabo una respuesta inmune “sana”, que inicia con la liberación local de citocinas por las células epiteliales del sistema respiratorio, que promueven una inflamación inicial que atrae y activa a linfocitos T CD4+ con una respuesta predominantemente TH1. Los linfocitos T CD8+ eliminan a las células infectadas y los macrófagos alveolares y de otros sitios del sistema respiratorio

A manera de definición, la trombosis es una respuesta hemostática exagerada, que lleva a la formación de trombos que obstruyen el flujo sanguíneo local, y una embolia ocurre cuando el trombo se desprende del sitio donde se originó, viaja por el torrente sanguíneo y obstruye un vaso sanguíneo en otro tejido u órgano. Aquí se presentan algunos de los estudios que evidencian este problema en pacientes con esta enfermedad.

eliminan a los virus neutralizados y a las células apoptóticas. También existe la producción de anticuerpos neutralizantes que bloquean a los virus. Se propone que existe reacción cruzada con otros coronavirus, que pudiera ser protectora^{18,19}.

Sin embargo, hay otro grupo de personas que experimentan una respuesta inmune desregulada y progresan a una enfermedad moderada o grave. En esta respuesta, se ha visto activación del complemento, infiltración masiva de macrófagos, con un subtipo de monocitos que tienen una baja expresión de CD14 y HLA-DR y que no son inmunocompetentes^{20,21}. También hay linfocitopenia con marcada disminución de los linfocitos T CD8+, no se sabe si por falta de estos o porque se encuentran en los sitios de infección¹⁸. Las células del sistema inmune innato generan una tormenta de citocinas: factor de necrosis tumoral o TNF, interleucinas IL-2, IL-6, IL-8, factor estimulante de colonias de granulocitos o G-CSF y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos o GM-CSF, entre otras²¹. Esta condición lleva a mayor daño celular, edema por aumento en la permeabilidad vascular y neumonía que lleva a un síndrome respiratorio agudo severo (SARS). Las citocinas afectan a otros órganos y sistemas, entre ellos al endotelio vascular sistémico, llevando a complicaciones como la coagulopatía. Este tipo de respuesta inmune desregulada se da con mayor frecuencia en personas mayores de 60 años y/o que tienen comorbilidades asociadas. Los niveles más elevados de citocinas se correlacionan con la gravedad del paciente^{19,22,23}.

Los neutrófilos juegan un papel importante ya que destruyen a los patógenos por fagocitosis, pero también hacen trampas extracelulares de neutrófilos (NETs, por sus siglas en inglés), que son redes extracelulares de cromatina, DNA, proteínas antimicrobianas, enzimas oxidantes expulsadas por los neutrófilos para contener las infecciones. Sin embargo, las NETs tienen el potencial de propagar la inflamación y la trombosis microvascular y se ha encontrado una relación entre el exceso de NETs y los casos severos de COVID-19^{24,25}. De hecho, los pacientes con enfermedad grave e intubados tienen valores en plasma significativamente más altos en los complejos mieloperoxidasa-DNA e histona 3 citrulinada, marcadores de NETs y en mediciones de calprotectina, marcador de activación de neutrófilos. Estas variables se asocian con un mayor riesgo de complicaciones respiratorias y trombóticas mortales²⁶. Una relación creciente de neutrófilos/linfocitos se asocia a mayor gravedad¹⁸. Además, las plaquetas que se activan como consecuencia del daño endotelial, contribuyen a la activación de neutrófilos en los alveolos, lo que perpetúa la trombosis e inflamación²⁷.

EVIDENCIA CLÍNICA DE COAGULOPATÍA EN COVID-19

Las alteraciones de la hemostasia que se observan en COVID-19 son principalmente trombóticas y pueden presentarse en todos los lechos vasculares (arterias, venas y microcirculación), incluso en pacientes en unidades de cuidados intensivos (UCI) con tratamiento anticoagulante. A manera de definición, la trombosis es una respuesta hemostática exagerada, que lleva a la formación de trombos que obstruyen el flujo sanguíneo local, y una embolia ocurre cuando el trombo se desprende del sitio donde se originó, viaja por el torrente sanguíneo y obstruye un vaso sanguíneo en otro tejido u órgano. Aquí se presentan algunos de los estudios que evidencian este problema en pacientes con esta enfermedad.

Trombosis y embolia pulmonar

Klok y colaboradores (2020) reportaron en un estudio de 184 pacientes con diagnóstico de COVID-19



en la UCI, una incidencia acumulada de trombosis de 49%, de los cuales la mayoría fue embolia pulmonar²⁸. Helms y colaboradores (2020), reportaron embolia pulmonar en el 16.7% de los pacientes, en un estudio que involucró a 150 pacientes²⁹. Fraissé y colaboradores (2020) encontraron en un estudio de 92 pacientes, que el 40% presentaron eventos trombóticos y el 20.6% presentaron embolia pulmonar³⁰. Llitjos y colaboradores (2020) en un estudio con 26 pacientes, reportaron el 23% de embolia pulmonar³¹. Por otro lado, en un estudio de autopsias de individuos que fallecieron por COVID-19 se reportó daño endotelial y endotelitis, trombosis generalizada, que incluye microtrombos en los capilares alveolares e incremento de la angiogénesis³². La alta prevalencia de trombosis pulmonar sin el antecedente de trombosis venosa profunda, aunado a la microtrombosis diseminada y el depósito difuso de fibrina, sugieren que en un inicio la desregulación de la hemostasia ocurre en el pulmón y de ahí se extiende al resto del organismo^{33,34}.

Trombosis en corazón

En una revisión de 26 estudios clínicos con un total de 11,685 pacientes, se menciona que la prevalencia de lesión aguda del miocardio es del 20% (en un

rango del 5 al 38% de acuerdo con los criterios que se utilicen), ya que la elevación en los biomarcadores de daño cardíaco, como la troponina de alta sensibilidad y creatina cinasa miocárdica, se observan en pacientes con COVID-19³⁵. Se propone que la lesión puede ser por miocarditis, hipoxemia por el daño pulmonar, trombosis coronaria microvascular, endotelitis, regulación negativa de ACE2, inflamación, estrés y ruptura de las coronarias³⁵.

Trombosis en cerebro

De acuerdo con la revisión realizada por Divani y colaboradores (2020), se ha observado que algunos pacientes tienen alteraciones neurológicas, entre ellas: isquemia aguda, evento vascular cerebral y trombosis del seno venoso cerebral³⁶. Especialmente la trombosis venosa cerebral fue reportada por Poillon y colaboradores (2020), quienes hacen énfasis en que no es una coincidencia, y que debe ser tomada en consideración³⁷. En un estudio de 214 pacientes, se encontró una incidencia de enfermedad vascular cerebral global de 2.8%, pero en los pacientes más graves, esta aumentó a 5.7%, la mayoría fueron infartos y reportaron una hemorragia cerebral³⁸. Algunos estudios sugieren que el virus puede ingresar al cerebro por transporte axonal a

Un estudio realizado en mujeres embarazadas con COVID-19 reportó un riesgo mayor de aborto espontáneo, preclampsia, parto prematuro y muerte fetal. Otro estudio histopatológico de la placenta de mujeres infectadas reportó datos de mala perfusión vascular como arteriopatía decidual y trombos intervellosos. Este patrón de lesión placentaria refleja anormalidades en la oxigenación dentro del espacio intervelloso, asociado al riesgo de morbimortalidad perinatal.

través de la lámina cribosa del etmoids (lo que se correlaciona con la anosmia) e infectar células cerebrales que tienen receptores ACE2, pero esto aún está en estudio. Otros autores consideran que los eventos cerebrovasculares son por el daño sistémico que, entre otras cosas, disminuye ACE2 y lleva al desequilibrio en la vasodilatación, la neuroinflamación, el estrés oxidante y la respuesta trombótica³⁶.

Trombosis venosa profunda

Wichmann y colaboradores (2020) reportaron en un estudio de autopsias de 12 pacientes fallecidos por COVID-19, que el 58% presentaron trombosis venosa profunda (TVP) y no se sospechaba tromboembolismo venoso antes de la muerte³⁹. Cui y colaboradores (2020) reportaron un 25% de pacientes con TVP en piernas en un estudio de 81 pacientes⁴⁰. En el estudio de Fraissé y colaboradores, se reportan 12 de 92 pacientes con TVP (13.04%), mientras que en el de Llitjos y colaboradores (2020) reportaron una incidencia acumulada de 69%, que es una de las más altas reportadas^{30,31}.

En un reporte publicado por Davoodi y colaboradores (2020) se alerta sobre un caso de presentación atípica: una mujer con COVID-19 sin los síntomas distintivos, presentó trombosis en las venas ilíaca externa e ilíaca izquierda hasta el nivel de la bifurcación de las venas ilíacas comunes, así como trombosis en venas safenas superficiales y pequeñas, y no presentó trombosis pulmonar⁴¹. Los autores sugieren que la TVP debe ser considerada como un signo clínico de COVID-19.

Trombosis arterial

En el estudio de Klok y colaboradores (2020), de 184 pacientes, 7 presentaron trombosis arterial²⁸. Y en el estudio de Fraissé y colaboradores (2020), de 92 pacientes, 8 la presentaron³⁰. Kashi y colaboradores (2020) reportan 7 pacientes con COVID-19 que presentaron eventos trombóticos arteriales severos que desarrollaron rápidamente isquemia progresiva de miembros inferiores o formación de trombos aórticos móviles⁴². Vulliamy y colaboradores (2020) describieron 2 casos de oclusión arterial mayor en pacientes con COVID-19, el primero se trató de un hombre de 60 años en el que los estudios de imagen mostraron la oclusión trombótica aguda de la aorta infrarrenal que se extendía hasta las arterias iliacas comunes; el segundo caso fue un hombre de 75 años sin comorbilidades, que presentó un trombo en la aorta torácica descendente con oclusión embólica de la arteria mesentérica superior y sin evidencia de ateroesclerosis. Con estos casos, los autores hacen énfasis en que, en individuos susceptibles, también pueden presentarse trombos en la circulación arterial⁴³. Los eventos trombóticos observados en COVID-19 son principalmente tromboembólicos venosos e infarto al miocardio. Sin embargo, la evidencia muestra el incremento de una complicación vascular en pacientes críticos que no había sido descrita: la trombosis arterial periférica aguda⁴⁴.

Trombosis en el embarazo

Otra condición en la que se han descrito cambios trombóticos es en el embarazo. Un estudio realizado en mujeres embarazadas con COVID-19 en Wuhan, China, reportó un riesgo mayor de aborto espontáneo, preclampsia, parto prematuro y muerte fetal⁴⁵. Un estudio histopatológico de la placenta de mujeres infectadas con Sars-CoV-2, ha reportado datos de mala perfusión vascular como arteriopatía decidual y trombos intervellosos. Este patrón de lesión placentaria refleja anormalidades en la oxigenación dentro del espacio intervelloso que está asociado con el riesgo de morbimortalidad perinatal⁴⁶. También se ha observado trombosis en los vasos placentarios de la circulación fetal, tanto en los vasos principales de la placa coriónica como los vasos de las vellosidades que conlleva una mala

perfusión vascular fetal⁴⁷. En un estudio de placas de pacientes con COVID-19, no se reportó activación del complemento en los vasos trombosados fetales ni evidencia del virus en la placenta, lo que lleva a los autores a concluir que la trombosis se debió a un efecto sistémico y no local; sin embargo, faltan estudios acerca de la posibilidad de infección y transmisión de la madre al feto⁴⁷.

La placenta en condiciones normales tiene sus propios mecanismos que la predisponen a la trombosis para evitar la hemorragia. Presenta altos niveles de TF en el trofoblasto y producción de PAI-2. El PAI-2 es un inhibidor del t-PA que es exclusivo del trofoblasto placentario y en menor medida de los macrófagos. La combinación de la predisposición a la trombosis en la placenta, el estado trombofílico inherente al embarazo y el efecto protrombótico por la patología de la infección por Sars-CoV-2 explicaría el por qué las placas de pacientes con COVID-19 pueden ser susceptibles a la formación de trombos⁴⁷.

FISIOPATOLOGÍA DE LA COAGULOPATÍA EN COVID-19

Los mecanismos fisiopatológicos involucrados en la coagulopatía en COVID-19 no se conocen completamente, sin embargo, existen evidencias que ayudan a explicarla y que exponemos a continuación.

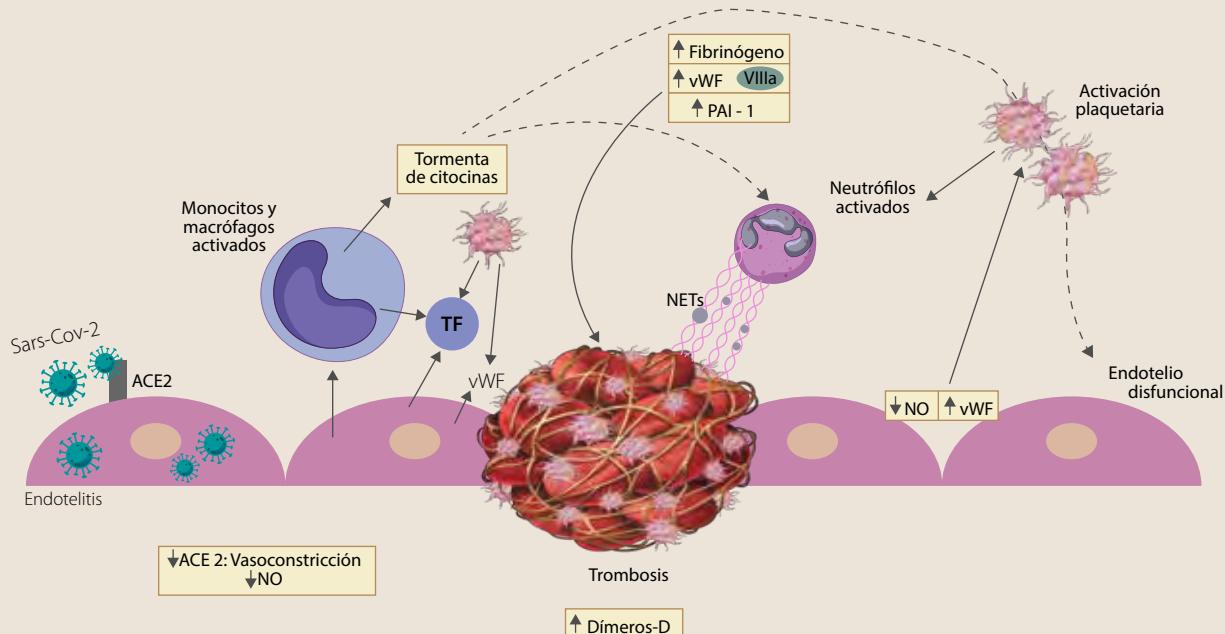
Como se mencionó anteriormente, esta enfermedad inicia cuando el virus Sars-CoV-2 se une a la ACE2 de neumocitos y células endoteliales, ocasionando un daño celular. La disminución de ACE2 es importante para explicar algunos efectos cardiovasculares de esta enfermedad, por lo que cabe mencionar que otra enzima de este sistema, la ACE, genera angiotensina II, que ocasiona vasoconstricción y puede promover inflamación; sin embargo, la ACE2 induce la formación de angiotensina-7 que ocasiona vasodilatación y liberación de factores anticoagulantes por el endotelio. En la infección por el virus Sars-CoV-2 disminuye la ACE2 y se pierde su efecto vasodilatador y anticoagulante con lo que participa aumentando el riesgo de trombosis^{48,49}.

Un punto fundamental en la fisiopatología es la endotelitis, caracterizada por disfunción, lisis y

muerte endotelial, que induce un estado protrombótico debido a: 1) la liberación de TF capaz de iniciar la coagulación; 2) la liberación de vWF y disminución de NO, que favorece la adhesión y activación plaquetaria; 3) la disminución de anticoagulantes como la AT y el receptor de PC; 4) la liberación del PAI-1 endotelial, que disminuye la fibrinólisis⁵⁰; y 5) la predisposición a la adhesión y diapédesis de neutrófilos y monocitos, así como la activación del complemento promoviendo la inflamación²². Se postula que los pacientes con comorbilidades como la diabetes y la hipertensión tienen un aumento del riesgo debido a que ya tienen previamente disfunción endotelial⁵¹.

Manne y colaboradores (2020) encontraron que las plaquetas de pacientes con COVID-19 expresan diferentes proteínas, tienen P-selectina incluso en reposo, se activan y agregan más que las de los pacientes control y forman más agregados leucocito-plaqueta⁵². Middleton y colaboradores (2020) encontraron estos mismos hallazgos plaquetarios y reportaron que las plaquetas activadas liberan PF-4 (factor plaquetario 4) que atrae y activa a los neutrófilos, que responden formando NETs, observados en muestras de pulmón procedentes de autopsias o en marcadores en plasma de pacientes²⁷. Las NETs proveen el andamio necesario para que se unan eritrocitos y plaquetas activadas, que favorecen la formación de trombos, con lo que se genera una microtrombosis local en pulmón⁵³. Los ácidos nucleicos e histonas de las NETs son capaces de activar la vía de contacto o intrínseca de la coagulación, lo que aumenta la formación de trombina y la trombosis⁵⁴. En un intento por detener la infección, la inflamación promueve el depósito de fibrina intraalveolar, pero esto hace más difícil el intercambio gaseoso y se correlaciona con la gravedad de la enfermedad⁵⁵. La hipoxia aumenta al HIF-1 y HIF-2, factores de transcripción inducidos por hipoxia, que aumentan los niveles de TF y PAI-1 y disminuyen la síntesis de PS y del IFT favoreciendo más trombosis⁵⁶. La isquemia subsecuente puede favorecer la angiogénesis, que agrava la situación porque favorece la llegada de más células inflamatorias; pero, por otro lado, podría ayudar a descongestionar las zonas más inflamadas⁵⁰.

Figura 2. Fisiopatología de la coagulopatía trombótica en COVID-19



La infección por el virus Sars-CoV-2 a través de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) ocasiona endotelitis, disfunción y muerte endotelial. La disminución de ACE2 produce vasoconstricción y disminuye la función anticoagulante del endotelio. Los monocitos y macrófagos se activan y producen una tormenta de citocinas que activan a las plaquetas, a los neutrófilos y llevan a mayor disfunción endotelial no solo local, sino sistémica. Se liberan grandes cantidades de Factor Tisular (TF) por el endotelio, macrófagos y plaquetas activadas con lo que se inicia la coagulación. El endotelio y las plaquetas liberan Factor de von Willebrand (vWF) que contribuyen a la trombosis. La inflamación induce el aumento de fibrinógeno, factor VIII y PAI-1 que favorecen aún más la trombosis. Las plaquetas activan a los neutrófilos y la formación de trampas extracelulares (NETs) que aumentan la formación de trombos. El aumento de dímeros-D es un marcador de la gravedad de la coagulopatía en COVID-19, porque refleja la formación reciente y el tamaño de los trombos en esta enfermedad.

Otro punto fundamental es la tormenta de citocinas, como consecuencia de la hiperactivación de los monocitos y macrófagos por el daño celular. Los niveles de las citocinas se correlacionan con la gravedad de la enfermedad^{21,49}, debido a que dañan al endotelio local y sistémico volviéndolo más sensible a los mecanismos procoagulantes, lo que hace que ocurra un círculo vicioso que favorece la inflamación y trombosis que puede llevar a daño renal, intestinal, eventos vasculares cerebrales, isquemia en extremidades, incluso a falla orgánica múltiple y, en niños, un síndrome parecido a la enfermedad de Kawasaki⁵⁰.

En los pacientes, además del aumento de citocinas, se reporta que el TF, factor VIII, vWF y el

fibrinógeno se elevan en el plasma, de manera que se perpetúa este ambiente procoagulante^{29,57}. Además, se informa el aumento del PAI-1, sintetizado por el endotelio, pero también por el epitelio pulmonar, que disminuye la fibrinólisis y aumenta el riesgo de trombosis⁵⁵.

Los hallazgos de laboratorio que indican una coagulopatía en los pacientes con COVID-19 en los diferentes reportes, coinciden en: el tiempo de protrombina (TP) que puede ser normal o prolongado en la enfermedad grave, la hiperfibrinogenemia y, el más importante, un aumento de dímeros-D en cifras extremadamente elevadas^{22,29,58}. El aumento de dímeros-D se da, a pesar de la insuficiencia en la fibrinólisis, debido a que no solo es resultado de la

degradación de la fibrina intravascular por plasmina, sino por la degradación de fibrina intraalveolar, donde intervienen otras proteasas. No hay que olvidar que los dímeros-D se consideran un factor pronóstico de mortalidad en pacientes con COVID-19, ya que se incrementan hasta cifras que no se observan en otras coagulopatías y se asocian sobre todo a la incapacidad que tiene el sistema fibrinolítico para retirar eficientemente la gran cantidad de fibrina intravascular y la que está dentro de los alveolos pulmonares^{29,59,60}. Cabe mencionar que en algunos estudios, reportan la incidencia de trombosis aún después del egreso del hospital, así que sugieren el seguimiento de los niveles de dímeros-D para decidir en qué momento dejar el tratamiento anticoagulante. En la **figura 2** se resumen los mecanismos fisiopatológicos que se han asociado a la trombosis en la enfermedad COVID-19.

Aunque algunos pacientes muy graves pueden evolucionar a una coagulación intravascular diseminada (CID), la coagulopatía en COVID-19 es diferente a esta. En la CID, por el consumo de factores de coagulación y plaquetas, predomina el alargamiento del TP y la disminución de la cuenta plaquetaria y el fibrinógeno. En COVID-19, el fibrinógeno está elevado y la cuenta plaquetaria en un inicio permanece normal y posteriormente tiende a los valores más bajos dentro del rango de normalidad. Solo en las presentaciones más severas disminuye ya a niveles fuera de rango, por debajo de $100 \times 10^9/L$ ($100,000/mm^3$), pero no se observa la trombocitopenia severa que se ve en una CID⁶¹. Relacionado con esto, se ha reportado la presencia de megacariocitos fuera de médula ósea, en corazón, hígado, riñón y grasa mesentérica^{54,62}.

Se están desarrollando una gran cantidad de estudios clínicos con fármacos que intentan limitar la infección por Sars-CoV-2, disminuir la inflamación y prevenir sus complicaciones. También se están realizando estudios con respecto a las dosis de anticoagulantes durante la hospitalización y al egreso de los pacientes. Aún faltan elementos para entender la fisiopatología y dirigir el tratamiento. Por lo pronto, la heparina, sobre todo la de bajo peso molecular, ha demostrado tener un efecto anticoagulante, antiinflamatorio, protector del endotelio y

posiblemente antiviral (en estudios *in vitro* bloquea la proteína S1 del Sars-CoV-2) y ha incrementado la sobrevida de los pacientes⁶³.

CONCLUSIONES

La fisiología de la hemostasia consiste en un equilibrio muy fino de diversos factores, como fue revisado en este artículo, y algunas condiciones, en este caso la respuesta inmunitaria frente al virus Sars-CoV-2 alteran este equilibrio y llevan hacia una coagulopatía. La coagulopatía en COVID-19 se caracteriza por el daño endotelial local y sistémico, lo cual predispone a activación plaquetaria, trombosis e insuficiencia de la fibrinolisis. El daño celular induce inflamación con formación de NETs por los neutrófilos, la hiperactivación de monocitos y macrófagos que generan una tormenta de citocinas, perpetúa el daño endotelial y promueve la coagulación, así se hace un círculo vicioso entre inflamación y trombosis. Aún se sigue investigando, desde la ciencia básica, acerca de su fisiopatología, ya que un mejor entendimiento de la misma, puede llevar a mejores opciones terapéuticas que, junto con los estudios clínicos, ayuden a mejorar la sobrevida y disminuir las complicaciones en estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a María Fernanda González González la primera elaboración de las figuras de esta revisión. ●

REFERENCIAS

1. De la Peña Díaz A, Flores García M, Garza Deschamps F, González Villalva A. Capítulo 13. Hemostasia. En: Fortoul van der Goes Teresa I. Guía de Biología celular e Histología médica. Editorial Intersistemas. Primera edición. México; 2011. p.176-87.
2. Zaidi A, Green L. Physiology of haemostasis. Anaesth Intensive Care Med. 2019;20(3):152-158.
3. González-Villalva A, Bizarro-Nevares P, Rojas-Lemus M, López-Valdés Nelly, Ustarroz-Cano M, Barbosa-Barrón F, García-Gil B, Albarán Alonso JC, Fortoul van der Goes T. El megacariocito: una célula muy original. Rev Fac Med (UNAM). 2019;62(1):6-18.
4. González Villalva Adriana. Capítulo 9. Sangre. En: Fortoul Teresa. Histología y Biología Celular. Tercera edición. México: Ed. McGraw-Hill Interamericana; 2017. p. 157-64.
5. Martínez-Murillo C. Mecanismos de activación de la coagulación. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2006;44(Supl 2):51-8.

6. Gremmel T, Frelinger III AL, Michelson AD. Platelet physiology. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42:191-204.
7. Prydzial E, Lee F, Lin B, Carter R, Tegegn T y Belletrutti. Blood coagulation dissected. *Transfus Apher Sci*. 2018;57:449-57.
8. Grover SP and Mackman N. Tissue Factor. An Essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis. *Arteri-oescler Thromb Vasc Biol*. 2018;38(4):709-25.
9. Maas C, Renne T. Coagulation factor XII in thrombosis and inflammation. *Blood*. 2018;131(17):1903-9.
10. Longstaff C. Measuring fibrinolysis: from research to routine diagnostic assays. *J Thromb Haemost*. 2018;16:652-62.
11. Zhu N, Zhang D, Wang W, Xingwang L, Yang B, Song J, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-33.
12. Zhou P, Yang X, Wang X, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579:270-3.
13. Chan J, Kok K, Zhu Z, Chu H, To KK, Yuan S, Yuen KY. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):221-36.
14. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell*. 2020;181(2):281-92.
15. Ou X, Liu Y, Lei X, Li P, Mi D, Ren L, Guo L, et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11:1620. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-15562-9>.
16. Bertram S, Heurich A, Lavender H, Gierer S, Danisch S, Perin P, et al. Influenza and SARS-CoV-Activating Proteases TMPRSS2 and HAT Are Expressed at Multiple Sites in Human Respiratory and Gastrointestinal Tracts. *PLOS ONE* 2012;7(4):e35876. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035876>.
17. Hoffmann M, Kleine H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020;181(2):271-280.
18. Altmann D, Boyton R. Sars-CoV2 T cell immunity: specificity, function, durability and role in protection. *Sci Immunol*. 2020;5(49):eabd6160. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd6160
19. Tay, MZ, Poh CM, Rénia L, MacAry P and Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 20;363-74.
20. Lombardi A, Trombetta E, Cattaneo A, Castelli V, Palomba E, Tirone M, et al. MedRxiv Preprint. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.05.01.20087080>
21. Merad M, Martin J. Pathological inflammation in patients with COVID-19: a key role for monocytes and macrophages. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:355-62.
22. Iba T, Levy JH, Connors JM, Warkentin T, Thachil J, Levi M. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy. *Crit Care*. 2020;24:360. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>
23. Yang Y, Chenguang S, Jinxiu L, Jing Y, Minghui Y, Fuxiang W, et al. Exuberant elevation of IP-10, MCP-3 and IL-1ra during SARS-CoV-2 infection is associated with disease severity and fatal outcome. *medRxiv*. 2020;20029975. Preprint doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.02.20029975>
24. Barnes BJ, Adrover JM, Baxter-Stoltzfus A, Borczuk A, Cools-Lartigue J, Crawford JM, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med*. 2020;217(6):e20200652. doi: 10.1084/jem.20200652.
25. Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. *Cells*. 2020;9(6):E1383. doi: 10.3390/cells9061383.
26. Zuo Y, Yalavarthi S, Shi H, Gockman K, Zuo M, Madison JA, et al. Neutrophil extracellular traps in COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(11):138999. doi: 10.1172/jci.insight.138999.
27. Middleton E, He XA, Denorme F, Campbell RA, David N, Salvatore SP, et al. Neutrophil Extracellular Traps (NETs) Contribute to Immunothrombosis in COVID-19 Acute Respiratory Distress Syndrome. *Blood*. 2020. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2020007008>
28. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gomers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
29. Helms J, Tacquard C, Severac , Leonard-Lorant I, Ohana M, Delabranche X, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. *Intensive Care Med*. 2020;46:1089-98.
30. Fraissé M, Logre E, Pajot O, Mentec H, Plantefève G, Contou D. Thrombotic and hemorrhagic events in critically ill COVID-19 patients: a French monocenter retrospective study. *Crit Care*. 2020;24(1):275. doi:10.1186/s13054-020-03025-y
31. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M and Merouani K. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1743-6.
32. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger E, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *Physiol Rev*. 2020;100(3):1065-75.
33. Marini JJ, Gattinoni L. Management of COVID-19 respiratory distress. *JAMA*. 2020;323(22):2329-30.
34. Pernazza A, Mancini M, Rullo E, Bassi M, De Giacomo T, Rocca CD, d'Amati G. Early histologic findings of pulmonary SARS-CoV-2 infection detected in a surgical specimen [citado 22 de mayo de 2020]. *Virchows Arch*. 2020.

35. Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, Abbott JD, Messerli FH, Bhatt DL. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: A review. *Prog Cardiovasc Dis.* 2020. doi:10.1016/j.pcad.2020.05.013
36. Divani, AA, Andalib S, Di Napoli M, Lattanzi S, Hussain M.S, Biller J, et al. Coronavirus disease 2019 and stroke: clinical manifestations and pathophysiological insights. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2020;104941. https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104941
37. Poillon G, Obadia M, Perrin M, Savatovsky J, Lecler A. Cerebral venous thrombosis associated with COVID-19 infection: Causality or coincidence? *J Neuroradiol.* 2020;S0150-9861(20)30167-X. doi:10.1016/j.neurad.2020.05.003
38. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, He Q. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020:e201127. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127.
39. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020;M20-2003. doi:10.7326/M20-2003
40. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1421-4.
41. Davoodi L, Jafarpour H, Taghavi M, Razavi A. COVID-19 Presented With Deep Vein Thrombosis: An Unusual Presenting. *J Investig Med High Impact Case Rep.* 2020;8: 2324709620931239. doi:10.1177/2324709620931239
42. Kashi M, Jacquin A, Dakhil B, et al. Severe arterial thrombosis associated with Covid-19 infection. *Thromb Res.* 2020;192:75-7.
43. Vulliamy P, Jacob S, Davenport RA. Acute aorto-iliac and mesenteric arterial thromboses as presenting features of COVID-19. *Br J Haematol.* 2020;189(6):1053-4.
44. Mestres G, Puigmacià R, Blanco C, Yugueros X, Esturrica M, Riambau V. Risk of peripheral arterial thrombosis in COVID-19. *J Vasc Surg.* 2020;S0741-5214(20)31074-0. doi:10.1016/j.jvs.2020.04.477 Epub May 7 2020.
45. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020;25:100107. https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2020.100107
46. Shanes ED, Mithal LB, Otero S, Azad HA, Miller ES, Goldstein JA. Placental Pathology in COVID-19. *Am J Clin Pathol.* 2020;8;154(1):23-32.
47. Mulvey JJ, Magro CM, Ma LX, Nuovo GJ, Baergen RN. Analysis of complement deposition and viral RNA in placentas of COVID-19 patients. *Ann Diagn Pathol.* 2020; 46:151530.
48. Chen L, Hao G. The role of angiotensin-converting enzyme 2 in coronaviruses/influenza viruses and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2020; 0, 1-5. doi:10.1093/cvr/cvaa093
49. Wang J, Saguner AM, An J, Ning Y, Yan Y, Li G. Dysfunctional coagulation in COVID-19: From Cell to bedside. *Adv Ther.* 2020;37:3033-9. https://doi.org/10.1007/s12325-020-01399-7
50. Teuwen L, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nature Reviews in Immunology.* 2020;448. https://doi.org/10.1038/s41577-020-0356-8
51. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Is COVID-19 an Endothelial Disease? Clinical and Basic Evidence. *Preprints* 2020, 2020040204. doi: 10.20944/preprints202004.0204.v1
52. Manne BK, Denorme F, Middleton EA, Portier I, Rowley JW, Stubben CJ, et al. Platelet Gene Expression and Function in COVID-19 Patients. *Blood* 2020 blood.2020007214. doi: https://doi.org/10.1182/blood.2020007214
53. Betsy J, Barnes, Jose M, Adrover, Amelia Baxter-Stoltzfus, et al. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps. *J Exp Med.* 2020 Jun 1;217(6):e20200652.
54. Becker R. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:54-67.
55. Whyte CS, Morrow GB, Mitchell J, Chowdary P and Mutch NJ. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1548-55.
56. Gupta N, You-Yang Z, Evans C. The stimulation of thrombosis by hypoxia. *Thromb Res.* 2019;181:77-83.
57. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1738-42.
58. Thachil J, Cushman M, Srivastava A. A proposal for staging COVID-19 coagulopathy. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4:731-6.
59. Hong-Long Ji, Runzhen Zhao, Sadis Matalon, Michael A. Matthay. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev.* 2020 Jul 1;100(3):1065-75.
60. Lippi G, Favoloro EJ. D-dimer is Associated with Severity of Coronavirus Disease 2019: A Pooled Analysis. *Thromb Haemost.* 2020;20(05):876-8.
61. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23): 2033-40.
62. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, VanderHeide RS. Pulmonary and cardiac pathology in Covid-19: the first autopsy series from New Orleans. *medRxiv.* Preprint. https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575
63. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 18:1020-2.