



Características hematológicas y factores de riesgo en la clasificación y evaluación del pronóstico de COVID-19: un estudio de cohorte retrospectivo

Danying Liao *, Fen Zhou *, Lili Luo, Min Xu, Hongbo Wang, Jiahong Xia, Yong Gao, Liqiong Cai, Zhihui Wang, Ping Yin, Yadan Wang, Lu Tang, Jun Deng, Heng Mei †, Yu Hu †

Resumen

Antecedentes COVID-19 es una pandemia mundial en curso. Los cambios en las características hematológicas en pacientes con COVID-19 están emergiendo como características importantes de la enfermedad. Nuestro objetivo fue explorar las características hematológicas y los factores de riesgo relacionados en pacientes con COVID-19.

Métodos Este estudio de cohorte retrospectivo incluyó pacientes con COVID-19 ingresados en tres sitios designados del Hospital Wuhan Union (Wuhan, China). Los datos demográficos, clínicos, de laboratorio, de tratamiento y de resultados se extrajeron de los registros médicos electrónicos y se compararon entre pacientes con enfermedad moderada, grave y crítica (definida de acuerdo con el diagnóstico y el protocolo de tratamiento para la nueva neumonía por coronavirus, versión de prueba 7, publicada por el Comisión Nacional de Salud de China). Evaluamos los factores de riesgo asociados con enfermedades críticas y mal pronóstico. Se investigaron los parámetros dinámicos hematológicos y de coagulación con un modelo lineal mixto, y se aplicó la detección de coagulopatía con coagulopatía inducida por sepsis y se aplicaron sistemas de puntuación de coagulación intravascular diseminada abiertamente por la International Society of Thrombosis and Hemostasis.

Recomendaciones De 466 pacientes ingresados en el hospital del 23 de enero al 23 de febrero de 2020, 380 pacientes con COVID-19 fueron incluidos en nuestro estudio. La incidencia de trombocitopenia (recuento de plaquetas $<100 \times 10^9$ células por L) en pacientes con enfermedad crítica (42 [49%] de 86) fue significativamente mayor que en aquellos con enfermedad grave (20 [14%] de 145) o moderada (nueve [6%] de 149) enfermedad ($p < 0.0001$). El número de linfocitos y eosinófilos fue significativamente menor en pacientes con enfermedad crítica que en aquellos con enfermedad grave o moderada ($p < 0.0001$), y el tiempo de protrombina, el dímero D y los productos de degradación de fibrina aumentaron significativamente al aumentar la gravedad de la enfermedad ($p < 0.0001$). En los análisis multivariados, la muerte se asoció con un aumento de la relación de neutrófilos a linfocitos ($\geq 9 \cdot 13$; odds ratio [OR] $5 \cdot 39$ [IC 95% $1 \cdot 70-17 \cdot 13$], $p = 0.0042$), trombocitopenia (plaquetas contar $< 100 \times 10^9$ por L; OR $8 \cdot 33$ [2 · 56–27 · 15], $p = 0.00045$), tiempo de protrombina prolongado (> 16 s; OR $4 \cdot 94$ [1 · 50–16 · 25], $p = 0.0094$), y aumento de dímero D (> 2 mg / L; OR $4 \cdot 41$ [1 · 06–18 · 30], $p = 0.041$). Los eventos trombóticos y hemorrágicos fueron complicaciones comunes en los pacientes fallecidos (19 [35%] de 55). La coagulopatía inducida por sepsis y la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia difundieron abiertamente los puntajes de coagulación intravascular diseminados (evaluados en 12 pacientes que sobrevivieron y ocho pacientes que murieron) aumentaron con el tiempo en los pacientes que murieron. El inicio de la coagulopatía inducida por sepsis fue típicamente antes de la coagulación intravascular diseminada abierta. Los eventos trombóticos y hemorrágicos fueron complicaciones comunes en los pacientes fallecidos (19 [35%] de 55). La coagulopatía inducida por sepsis y la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia difundieron abiertamente los puntajes de coagulación intravascular diseminados (evaluados en 12 pacientes que sobrevivieron y ocho pacientes que murieron) aumentaron con el tiempo en los pacientes que murieron. El inicio de la coagulopatía inducida por sepsis fue típicamente antes de la coagulación intravascular diseminada abierta.

Interpretación Los análisis de sangre rápidos, incluidos el recuento de plaquetas, el tiempo de protrombina, el dímero D y la relación de neutrófilos a linfocitos pueden ayudar a los médicos a evaluar la gravedad y el pronóstico de los pacientes con COVID-19. El sistema de puntuación de coagulopatía inducida por sepsis se puede utilizar para la evaluación y el tratamiento temprano de pacientes con enfermedad crítica.

Fondos Programa nacional clave de investigación y desarrollo de China.

Derechos de autor © 2020 Elsevier Ltd. Todos los derechos reservados.

Introducción

En diciembre de 2019, se produjo un brote de COVID-19 causado por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) en Wuhan, China, y ha infectado al rap a personas de todo el mundo. COVID-19 se presenta como manifestaciones clínicas complicadas, desde síntomas similares a la gripe hasta insuficiencia orgánica múltiple y muerte. Casi el 20% de los pacientes con COVID-19 se enferman gravemente, con una alta mortalidad que oscila entre el 8,1% y el 33%.¹⁻³ De acuerdo con el protocolo de diagnóstico y tratamiento para la nueva neumonía por coronavirus (versión de prueba 7),⁴ publicado por la Comisión Nacional de Salud de China, hay cuatro severidad

niveles de COVID-19 según las manifestaciones clínicas: enfermedad leve, moderada, grave y crítica. Hasta cierto punto, diferenciar a los pacientes graves de los pacientes no graves es útil y puede mejorar la tasa de curación de COVID-19. Sin embargo, los criterios utilizados para la clasificación son factores respiratorios como la frecuencia respiratoria, la saturación de oxígeno y la progresión de la lesión en la imagen pulmonar.

Los casos graves, especialmente críticos, generalmente se complican por otras disfunciones orgánicas, incluido el shock séptico, la insuficiencia cardíaca y la coagulopatía intravascular diseminada (CID).^{5,6}

En la práctica clínica, algunos

Lancet Haematol 2020

Publicado En línea

10 de julio de 2020

<https://doi.org/10.1016/S2352-3026>

(20) 30217-9 Ver En línea /

Comentario

<https://doi.org/10.1016/S2352-3026> (20) 30218-0

* Primeros autores conjuntos †
Autores principales conjuntos

Instituto de hematología

(D Liao MD, Prof F Zhou MD, L Luo

MS, M Xu BS, Prof Y Wang MD, L

Tang BS, J Deng MD, Prof H Mei MD,

Prof Y Hu MD), Departamento de

Pediatría (Prof F Zhou),

Departamento de Obstetricia y

Ginecología (Prof H Wang MD, Prof L Cai

MD), Departamento de Cirugía

Cardiovascular

(Prof. J Xia MD), Departamento de

Ortopedia (Prof Y Gao MD),

y la Institución de Ensayos Clínicos de

Drogas (Z Wang BS), Hospital de la Unión,

Facultad de Medicina de Tongji,

Universidad de Ciencia y Tecnología de

Huazhong, Wuhan, China; Centro Clínico y

de Investigación de Trombosis y

Hemostasia de Hubei, Wuhan, China (D

Liao, F Zhou, M Xu, Prof F Wang, C Tang,

Deng, Prof H Mei, Prof Y Hu);

y Departamento de Epidemiología y

Bioestadística, Escuela de Salud Pública,

Tongji Medical College, Universidad de

Ciencia y Tecnología de Huazhong,

Wuhan, China.

(Prof. P Yin PhD) Correspondencia a: Prof.

Yu Hu, Instituto de Hematología, Hospital

de la Unión, Tongji Medical College,

Universidad de Ciencia y Tecnología de

Huazhong, Wuhan 430022, China

dr_huyu@126.com

Investigación en contexto

Evidencia antes de este estudio

Se realizaron búsquedas en PubMed el 20 de marzo y el 22 de mayo de 2020 para encontrar artículos que documentaran factores hematológicos y resultados fatales de pacientes con COVID-19, como resultado de la infección por el coronavirus 2 del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2), utilizando los términos de búsqueda ("Nuevo coronavirus 2019" O "SARS-CoV-2" O "COVID-19") Y ("muerte" O "mortalidad" O "características de hematología") sin restricciones de idioma o tiempo. La mayoría de los estudios se centraron en neumología, gastroenterología y neurología en pacientes con COVID-19. Varios grupos encontraron que el aumento del dímero D y los productos de degradación de la fibrina, así como las concentraciones de plaquetas y los cambios basales, se asociaron con un mal pronóstico. Dos estudios de Italia encontraron que los pacientes con COVID-19 tenían hipercoagulabilidad severa en lugar de hipocoagulabilidad (es decir, coagulopatía por consumo). Un estudio mostró que la terapia anticoagulante podría mejorar el pronóstico de los pacientes con COVID-19 grave. Varios equipos informaron que la incidencia de complicaciones tromboembólicas en pacientes con enfermedad grave y aquellos que murieron (25–85%) fue mucho mayor que en aquellos con enfermedad no grave y aquellos que sobrevivieron (8–15%). Además, las autopsias mostraron trombosis venosa profunda en siete (58%) de 12 pacientes en los que no se sospechaba tromboembolismo venoso antes de la muerte, lo que sugiere que el riesgo de trombosis se subestimó en COVID-19. Un estudio mostró que la tromboprofilaxis redujo a la mitad la incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19 con un puntaje de predicción de Padua de 4 o más. Un pequeño estudio prospectivo observacional mostró que la terapia de anticoagulación preventiva podría inhibir

trombosis al revertir el perfil de hipercoagulabilidad. Sin embargo, pocos estudios publicados han evaluado sistemáticamente las características hematológicas en términos de gravedad y mortalidad de la enfermedad en pacientes con COVID-19.

Valor agregado de este estudio

Este estudio de cohorte retrospectivo se enfoca en parámetros hematológicos y de coagulación en pacientes con COVID-19 moderado, severo y crítico, junto con análisis específicos de coagulopatía en no sobrevivientes. Encontramos que algunos indicadores hematológicos variaban con la gravedad de la enfermedad. Y la incidencia de coagulopatía en los no sobrevivientes fue alta, con anomalías en las pruebas de coagulación o signos típicos, incluidas complicaciones trombóticas, sangrado e insuficiencia orgánica inexplicada. Además, la combinación de la relación de neutrófilos a linfocitos, el recuento de plaquetas, el dímero D y el tiempo de protrombina pueden proporcionar pistas para reconocer un pronóstico desfavorable.

Implicaciones de toda la evidencia disponible.

El monitoreo dinámico de los parámetros hematológicos y de coagulación, como la relación de neutrófilos a linfocitos, el recuento de plaquetas, el dímero D y el tiempo de protrombina, podría proporcionar un método confiable y conveniente para clasificar y predecir la gravedad y los resultados de los pacientes con COVID-19. Es necesario evaluar y evaluar regularmente las condiciones de trombosis y coagulación intravascular diseminada temprana entre pacientes con enfermedad grave o crítica. Las estrategias profilácticas, incluida la terapia anticoagulante, podrían prevenir el deterioro del paciente y mejorar la supervivencia.

Se han informado complicaciones trombóticas, que incluyen extremidades isquémicas, accidentes cerebrovasculares y tromboembolismo venoso. El **tromboembolismo venoso es común en pacientes con enfermedad grave.**^{7,12} Aunque varios estudios informaron que la disminución del recuento de plaquetas y el aumento del dímero D se asociaron con COVID-19 grave y alta mortalidad,^{8,13,14}

Pocos estudios han evaluado sistemáticamente los parámetros hematológicos y de coagulación entre pacientes con COVID-19 moderado, severo y crítico. La coagulopatía también es común en pacientes con **enfermedad crítica y mortal.**^{6,14} Por lo tanto, encontrar parámetros eficaces de hematología y coagulación para las clasificaciones de riesgo y para predecir el pronóstico es una prioridad.

Aquí, presentamos un análisis retrospectivo multicéntrico para descubrir el papel del sistema hematológico en COVID-19 y explorar los parámetros de hematología y coagulación para la estratificación y el pronóstico de los casos críticos de COVID-19.

Métodos

Diseño del estudio y participantes.

Este estudio de cohorte retrospectivo incluyó pacientes hospitalizados de tres sitios designados (el Campus Principal, el Campus Oeste y el Centro de Cáncer) en el Hospital de la Unión de Wuhan (Wuhan, China).

Los pacientes diagnosticados con COVID-19 de acuerdo con la guía provisional de la OMS con detección positiva de ARN de SARS-CoV-2 en muestras de hisopos de garganta y enfermedad moderada o peor fueron elegibles. En los criterios de exclusión faltaban datos de hematología y coagulación, transferencia a otros centros médicos con resultados desconocidos y edad menor de 18 años.

El estudio fue aprobado (número 20 200 080) por la comisión de ética de investigación del Hospital Wuhan Union, Tongji Medical College, la Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong, y la comisión de ética renunció al requisito de consentimiento informado.

Definiciones

De acuerdo con el protocolo de diagnóstico y tratamiento para la nueva **neumonía por coronavirus (versión de prueba 7)**¹⁴ publicado por la Comisión Nacional de Salud, los pacientes que cumplían cualquiera de los siguientes criterios fueron clasificados como enfermos críticos: insuficiencia respiratoria que requería ventilación mecánica; conmoción; u otra falla orgánica que requiere monitoreo y tratamiento en una unidad de cuidados intensivos. Los casos graves se definieron como dificultad respiratoria (≥ 30 respiraciones por minuto), saturación de oxígeno del 93% o menos en reposo, relación de presión parcial de oxígeno arterial a concentración fraccional de oxígeno en el aire inspirado de

	Total (n = 380)	Enfermedad moderada (n = 149)	Enfermedad severa (n = 145)	Enfermedad crítica (n = 86)	valor p			
					En general	Moderar vs grave	Moderar vs crítico	Grave vs crítico
Años de edad	64 · 0 (53 · 0–73 · 0)	56 · 0 (41 · 5–67 · 5)	67 · 0 (58 · 0–76 · 0)	68 · 0 (61 · 0–78 · 0)	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001	1 · 0
Sexo								
Hembra	174 (46%)	80 (54%)	69 (48%)	25 (29%)	0 · 0011 *	0 · 89	<0 · 0001	0 · 017
Masculino	206 (54%)	69 (46%)	76 (52%)	61 (71%)
Comorbilidad								
Cualquiera	182 (48%)	60 (40%)	74 (51%)	48 (56%)	0 · 045 *	0 · 19	0 · 064	1 · 0
Diabetes	61 (16%)	14 (9%)	30 (21%)	17 (20%)	0 · 017 *	0 · 020	0 · 071	1 · 0
Hipertensión	114 (30%)	37 (25%)	49 (34%)	28 (33%)	0 · 21 *
Enfermedad coronaria	22 (6%)	11 (7%)	3 (2%)	8 (9%)	0 · 030 †	0 · 097	1 · 0	0 · 064
Carcinoma	20 (5%)	4 (3%)	8 (6%)	8 (9%)	0 · 085 †
Otro	77 (20%)	21 (14%)	24 (17%)	32 (37%)	<0 · 0001 *	1 · 0	0 · 00013	0 · 0012
Muerte	55 (14%)	0 · 0	2 (1%)	53 (62%)	<0 · 0001 †	0 · 73	<0 · 0001	<0 · 0001

Los datos son mediana (IQR) o n (%). Para las variables con valores p generales mayores de 0 · 05, no realizamos comparaciones grupales. Las variables categóricas se analizaron utilizando la prueba * χ^2 o la prueba exacta de Fisher †.

Tabla 1: Características demográficas de la cohorte.

40 kPa o menos, o más del 50% de progresión de la lesión durante 24–48 h en imágenes pulmonares. La enfermedad moderada se definió como fiebre y síntomas respiratorios con hallazgos radiológicos de neumonía pero sin las características graves o críticas. Los pacientes con enfermedad leve, definida como síntomas clínicos leves y sin signos de neumonía en las imágenes, no requirieron ingreso hospitalario, por lo que no se incluyeron en este estudio.

Procedimientos

Los datos demográficos, clínicos, de laboratorio, de tratamiento y de resultados se extrajeron de los registros médicos electrónicos. Las pruebas de laboratorio se realizaron al ingreso y luego con cierta regularidad según la condición de los pacientes durante su estadía en el hospital. Para pacientes con signos vitales generalmente estables, se tomaron muestras de sangre cada semana; para pacientes severos o que empeoran, se tomaron cada 3 días o con mayor frecuencia. Los exámenes de sangre incluyeron la medición del conteo sanguíneo completo, el perfil de coagulación, las pruebas bioquímicas en suero, las citocinas y la ferritina en suero. En particular, se detectaron pruebas de coagulación que incluyen el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), la actividad antitrombina III, el fibrinógeno, los productos de degradación de fibrina y el dímero D utilizando un analizador de coagulación de evolución STA-R y reactivos originales (Diagnostica Stago, Saint-Denis Francia). Todas las pruebas de laboratorio se realizaron en el laboratorio central del Hospital Wuhan Union con procedimientos estándar.

El síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) se definió de acuerdo con la definición de Berlín.¹⁸ El choque séptico se definió de acuerdo con la tercera definición de consenso internacional de 2016 para el choque séptico.^{19,20,21} La coagulopatía se conoce comúnmente como hemorragia o desorden de coagulación.¹⁷ Los pacientes fueron evaluados por dos sistemas de puntuación: inducida por sepsis

coagulopatía (SIC); y Sociedad Internacional de Trombosis y hemostasia (ISTH) DIC abierta.^{18,22} El Comité Científico y de Normalización sobre DIC propuso el sistema SIC para identificar una fase anterior de DIC y facilitar el reconocimiento temprano y el tratamiento anticoagulante en la práctica clínica.¹⁸ Los pacientes críticos fueron evaluados para SIC (≥ 4 puntos) y ISTH DIC abierta (≥ 5 puntos) retrospectivamente. Se registró el tratamiento de pacientes con heparina de bajo peso molecular (HBPM). El tratamiento profiláctico anticoagulante no se administró rutinariamente a pacientes con peor enfermedad. Si los médicos trataban el momento de implementar el tratamiento y cuándo lo hicieron. Todos los datos se verificaron electrónicamente y la clasificación de gravedad de COVID-19 se tomó como la peor clasificación durante la estadía en el hospital del paciente. Estas evaluaciones fueron realizadas retrospectivamente por dos médicos (FZ y DL), y un tercer investigador (HM) adjudicó cualquier diferencia en la interpretación entre los dos revisores principales. Los métodos para la confirmación de laboratorio de la infección por SARS-CoV-2 se han descrito en otra parte.¹ Brevemente, se obtuvieron muestras de torunda para la detección de SARS-CoV-2 mediante secuenciación de próxima generación o métodos de PCR en tiempo real. Los pacientes dados de alta fueron seguidos por teléfono y citas una vez cada 2 semanas.

análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media y DE o mediana e IQR. Para los datos con distribución no normal, se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis. El grupo independiente La prueba se utilizó para analizar variables continuas distribuidas normalmente, y la prueba de Mann-Whitney U La prueba se utilizó para analizar variables continuas no distribuidas normalmente. Las variables categóricas se presentaron como tasas de frecuencia y porcentajes y se analizaron mediante la prueba de χ^2 o la prueba de Fisher

prueba exacta según corresponda. Hicimos múltiples comparaciones entre grupos usando el método de ajuste Bonferroni. Para obtener un modelo más preciso, incluimos variables significativas con un área bajo la curva mayor que 0.6 en el modelo de regresión logística multivariante utilizando un procedimiento de selección por pasos. Se ajustó un modelo de regresión logística multivariante para estimar el efecto de los indicadores sobre la mortalidad hospitalaria en pacientes graves y críticos. Comparamos datos de **medidas repetidas utilizando el modelo mixto lineal. Grupos (sobreviviente vs no sobreviviente)** y los puntos temporales fueron efectos fijos, y los individuos fueron efectos aleatorios. Se consideró estadísticamente significativo un valor p de dos lados de 0.05 o menos. Hicimos análisis estadísticos utilizando el software SPSS (versión 23.0) a menos que se indique lo contrario.

Papel de la fuente de financiación.

El financiador del estudio no tuvo ningún papel en el diseño del estudio, la recopilación de datos, el análisis de datos, la interpretación de datos o la redacción del informe. YH y HM tenían acceso completo a todos los datos del estudio y tenían la responsabilidad final de la decisión de enviar para su publicación.

Resultados

Entre el 23 de enero y el 23 de febrero de 2020, 466 pacientes fueron ingresados en el Hospital Wuhan Union. 86 pacientes fueron excluidos del estudio porque no tenían datos de hematología y coagulación (28 pacientes), fueron transferidos a otras instalaciones médicas con resultados desconocidos (55 pacientes) o eran menores de 18 años (tres pacientes). Los datos de 380 pacientes ingresados en el hospital con COVID-19 confirmado se analizaron en nuestro estudio (tabla 1). Los pacientes con enfermedad grave y crítica eran mayores que aquellos con enfermedad moderada. Los hombres tenían una enfermedad más grave que las mujeres. 182 (48%) de 380 pacientes tenían comorbilidades, siendo la hipertensión la más común, seguida de diabetes, enfermedad coronaria y carcinoma. De los 86 pacientes con enfermedad crítica, 19 (22%) pacientes recibieron oxigenoterapia de cánula nasal de alto flujo, 31 (36%) recibieron ventilación mecánica no invasiva y 47 (55%) recibieron ventilación mecánica invasiva. 32 (37%) pacientes recibieron vasopresores y cinco (6%) pacientes recibieron terapia de reemplazo renal. Los resultados clínicos fueron monitoreados hasta el 20 de marzo de 2020.

De los parámetros hematológicos y de coagulación (tabla 2), recuento de neutrófilos, recuento de linfocitos, relación neutrófilos a linfocitos, tiempo de protrombina, dímero D, productos de degradación de fibrina, proteína C reactiva y lactato deshidrogenasa (todos $p < 0.0001$), y el recuento de glóbulos blancos, IL-10 y ferritina sérica ($p < 0.05$), fueron significativamente diferentes en todas las comparaciones. Los recuentos de eosinófilos y plaquetas fueron significativamente menores en pacientes con enfermedad crítica que en aquellos con enfermedad grave ($p < 0.0001$). La trombocitopenia (recuento de plaquetas $< 100 \times 10^9$ células por L) se registró en 42 (49%) de 86 pacientes con enfermedad crítica, que es una frecuencia significativamente mayor que en

pacientes con enfermedad grave (20 [14%] de 145) y moderada (nueve [6%] de 149) (ambas $p < 0.0001$). Con respecto a los parámetros de coagulación (tabla 2), la APTT, el tiempo de protrombina, el fibrinógeno, el dímero D, los productos de degradación de fibrina y la actividad de antitrombina III fueron significativamente diferentes entre los niveles de gravedad ($p < 0.05$ en general). El tiempo de protrombina ($p < 0.0001$), el dímero D ($p < 0.0001$) y los productos de degradación de la fibrina ($p < 0.0001$) fueron significativamente mayores en pacientes con enfermedades críticas que en aquellos con enfermedad moderada y grave. La proporción de pacientes con APTT prolongado (es decir, > 43.5 s) fue 14 (11%) de 130 pacientes con enfermedad moderada en comparación con 32 (38%) de 84 con enfermedad crítica ($p < 0.0001$). La concentración de fibrinógeno fue significativamente menor en pacientes con enfermedad crítica que en aquellos con enfermedad grave ($p = 0.0014$). 17 (20%) de 84 pacientes con enfermedad crítica tenían fibrinógeno bajo (< 2 g / L); sin embargo, solo uno (1%) de 135 pacientes con enfermedad moderada y ninguno de los 86 con enfermedad grave tenían fibrinógeno bajo. La incidencia de baja actividad de antitrombina III ($< 80\%$) fue mayor en pacientes con severos (33 [35%] de 95, $p = 0.0052$) y críticos (16 [36%] de 45, $p = 0.020$) enfermedad que en aquellos con enfermedad moderada (17 [16%] de

108), pero similar entre pacientes con enfermedad grave y crítica ($p = 1.0$).

Se produjeron 55 muertes en el hospital, la mayoría de las cuales (53 pacientes [96%]) fueron en pacientes con enfermedad crítica, y dos (4%) en pacientes con enfermedad grave. El SDRA (38 [69%] de 55) y el shock séptico (11 [20%]) fueron complicaciones comunes en los no sobrevivientes, con eventos tromboticos y hemorrágicos (19 [35%],

incluyendo DIC (ocho [15%]), venoso tromboembolismo (tres [5%]), sangrado gastrointestinal (tres [5%]), infarto agudo de miocardio (dos [4%]), hematurias (dos [4%]) e infarto cerebral agudo (uno [2%]). También visto. Debido a que todas las muertes fueron en pacientes con enfermedad grave o crítica, comparamos las variables entre los sobrevivientes (176 pacientes) y los no sobrevivientes (55 pacientes) que tenían enfermedad grave o crítica, con el objetivo de identificar los factores de riesgo de muertes en el hospital (apéndice pp 1–4). De los 55 pacientes que murieron, 40 (73%) eran hombres y 15 (27%) eran mujeres. Las concentraciones de proteína C reactiva, IL-6, IL-10, ferritina sérica y lactato deshidrogenasa fueron diferentes entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes, de manera similar a los informes anteriores. **Aunque los no sobrevivientes tuvieron una mediana mayor de IL-6** (61.53 pg / ml [RIC 16.45–122.08]) que los sobrevivientes (24.91 pg / ml [11.02–54.36], $p = 0.026$), la incidencia de aumento de IL-6 (> 10 pg / ml) no **difirió entre los dos grupos (101 [78%] de 129 sobrevivientes vs**

29 [88%] de 33 no sobrevivientes, $p = 0.22$). La proporción de pacientes con leucocitosis, linfopenia trombo la citopenia y la anemia, y los valores de la relación de neutrófilos a linfocitos, APTT, tiempo de protrombina, fibrinógeno y dímero D, fueron significativamente diferentes entre los sobrevivientes y los no sobrevivientes (apéndice pp 1–4). Teniendo en cuenta la sensibilidad y la especificidad, elegimos las variables con más de 0.6 área bajo la curva característica operativa del receptor en el modelo de regresión logística multivariante. Aumento de neutrófilos

Ver En línea para el apéndice

Datos perdidos	Total (n = 380)	Enfermedad moderada (n = 149)	Enfermedad severa (n = 145)	Enfermedad crítica (n = 86)	valor p				
					En general	Moderar vs Grave moderado	Grave vs Crítico	Grave vs Crítico	
Recuento de glóbulos blancos, 10 ⁹ células por L	0 0	5 · 89 (4 · 40-8 · 27)	5 · 05 (3 · 98-6 · 26)	5 · 89 (4 · 36-8 · 28)	9 · 33 (6 · 65-13 · 40)	<0 · 0001	0 · 00053	<0 · 0001	<0 · 0001
Recuento de neutrófilos, 10 ⁹ células por L	0 0	4 · 19 (2 · 71-6 · 37)	3 · 22 (2 · 37-4 · 39)	4 · 19 (2 · 97-6 · 33)	8 · 08 (5 · 30-12 · 12)	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001
Recuento de linfocitos, 10 ⁹ células por L	0 0	0 · 95 (0 · 59-1 · 47)	1 · 2 (0 · 90-1 · 59)	0 · 89 (0 · 59-1 · 36)	0 · 54 (0 · 30-0 · 91)	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001
Relación de neutrófilos a linfocitos	0 0	4 · 14 (2 · 25-9 · 08)	2 · 67 (1 · 69-4 · 08)	4 · 71 (2 · 62-7 · 78)	16 · 02 (6 · 49-24 · 79)	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001
Recuento de monocitos, 10 ⁹ células por L	44	0 · 47 (0 · 30-0 · 62)	0 · 46 (0 · 35-0 · 61)	0 · 52 (0 · 32-0 · 64)	0 · 38 (0 · 20-0 · 54)	0 · 0020	1 · 0	0 · 014	0 · 0020
Recuento de eosinófilos, 10 ⁹ células por L	0 0	0 · 03 (0 · 01-0 · 09)	0 · 04 (0 · 01-0 · 10)	0 · 05 (0 · 01-0 · 11)	0 · 01 (0 · 0-0 · 03)	<0 · 0001	1 · 0	<0 · 0001	<0 · 0001
Recuento de basófilos, 10 ⁹ células por L	44	0 · 01 (0 · 01-0 · 03)	0 · 01 (0 · 01-0 · 03)	0 · 01 (0 · 01-0 · 03)	0 · 03 (0 · 01-0 · 03)	0 · 39
Hemoglobina, g / dL	0 0	119 · 00 (107 · 25-131 · 00)	122 · 00 (111 · 00-133 · 00)	118 · 00 (108 · 50-129 · 50)	115 · 00 (92 · 75-127 · 25)	0 · 0012	0 · 11	0 · 0014	0 · 22
Recuento de plaquetas, 10 ⁹ células por L	0 0	189 · 50 (121 · 50-271 · 00)	198 · 00 (145 · 50-249 · 50)	227 · 00 (142 · 50-328 · 00)	105 · 00 (55 · 75-200 · 75)	<0 · 0001	0 · 23	<0 · 0001	<0 · 0001
<100	..	71/380 (19%)	9/149 (6%)	20/145 (14%)	42/86 (49%)	<0 · 0001 *	0 · 077	<0 · 0001	<0 · 0001
≥100	..	309/380 (81%)	140/149 (94%)	125/145 (86%)	44/86 (51%)
Tiempo de tromboplastina parcial activada, s	30	37 · 40 (34 · 30-42 · 33)	36 · 20 (33 · 38-39 · 70)	37 · 60 (35 · 13-42 · 48)	38 · 80 (34 · 23-48 · 15)	0 · 0018	0 · 028	0 · 0021	0 · 85
≤43 · 5	..	274/350 (78%)	116/130 (89%)	106/136 (78%)	52/84 (62%)	<0 · 0001 *	0 · 040	<0 · 0001	0 · 031
>43 · 5	..	76/350 (22%)	14/130 (11%)	30/136 (22%)	32/84 (38%)
Tiempo de protrombina, s	31	13 · 60 (12 · 80-14 · 80)	13 · 00 (12 · 50-13 · 70)	13 · 70 (12 · 90-14 · 55)	16 · 60 (14 · 00-21 · 98)	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001
Fibrinógeno, g / L	75	4 · 37 (3 · 39-5 · 46)	4 · 29 (3 · 42-5 · 23)	4 · 80 (3 · 62-5 · 96)	3 · 96 (2 · 60-5 · 14)	0 · 00064	0 · 044	0 · 34	0 · 0014
<2	..	18/305 (6%)	1/135 (1%)	0/86	17/84 (20%)	<0 · 0001 †	1 · 0	<0 · 0001	<0 · 0001
≥2	..	287/305 (94%)	134/135 (99%)	86/86 (100%)	67/84 (80%)
Dímero D, mg / L	47	1 · 24 (0 · 47-4 · 58)	0 · 42 (0 · 22-0 · 91)	1 · 36 (0 · 65-3 · 06)	7 · 24 (3 · 39-8 · 00)	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001
Productos de degradación de fibrina, µg / mL	132	3 · 20 (1 · 70-10 · 98)	1 · 90 (1 · 23-3 · 18)	4 · 20 (2 · 10-11 · 60)	28 · 20 (6 · 00-113 · 15)	<0 · 0001 *	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001
Actividad de antitrombina III, %	132	90 · 00 (79 · 00-97 · 00)	92 · 00 (84 · 00-98 · 75)	88 · 00 (78 · 00-95 · 00)	85 · 00 (70 · 25-97 · 50)	0 · 014	0 · 028	0 · 086	1 · 0
<80	..	66/248 (27%)	17/108 (16%)	33/95 (35%)	16/45 (36%)	0 · 0030 *	0 · 0052	0 · 020	1 · 0
≥80	..	182/248 (73%)	91/108 (84%)	62/95 (65%)	29/45 (64%)
Proteína C reactiva, mg / L	sesenta y cinco	35 · 54 (7 · 41-84 · 43)	10 · 15 (2 · 15-30 · 84)	40 · 6 (10 · 49-83 · 20)	92 · 79 (55 · 73-124 · 36)	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001
IL-6, pg / ml	95	17 · 85 (5 · 26-46 · 73)	14 · 13 (4 · 97-44 · 56)	23 · 77 (10 · 10-49 · 03)	37 · 4 (15 · 30-95 · 33)	<0 · 0001	0 · 053	<0 · 0001	0 · 083
TNFα, ng / L	128	2 · 45 (1 · 97-3 · 61)	2 · 57 (2 · 00-3 · 93)	2 · 45 (1 · 98-3 · 92)	2 · 22 (1 · 92-2 · 90)	0 · 082
IL-4, ng / L	128	2 · 10 (1 · 62-2 · 48)	2 · 10 (1 · 58-2 · 42)	2 · 10 (1 · 64-2 · 82)	2 · 16 (1 · 66-2 · 62)	0 · 42
IL-2, ng / L	128	2 · 56 (2 · 34-2 · 88)	2 · 53 (2 · 34-2 · 79)	2 · 56 (2 · 39-2 · 93)	2 · 67 (2 · 34-2 · 95)	0 · 14
IL-10, ng / L	121	4 · 04 (3 · 04-5 · 53)	3 · 44 (2 · 67-4 · 49)	4 · 43 (3 · 29-5 · 94)	5 · 14 (4 · 15-8 · 50)	<0 · 0001	0 · 00031	<0 · 0001	0 · 018
IFNγ, ng / L	128	2 · 11 (1 · 70-2 · 62)	2 · 09 (1 · 72-2 · 53)	2 · 13 (1 · 67-2 · 83)	2 · 11 (1 · 68-2 · 68)	0 · 77
Ferritina sérica, µg / L	302	530 · 45 (265 · 25-924 · 05)	108 · 20 (57 · 55-310 · 20)	539 · 19 (356 · 88-843 · 65)	1146 · 20 (733 · 80-1749 · 10)	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001	0 · 040
Lactato deshidrogenasa, unidades por L	102	283 · 00 (184 · 00-441 · 75)	184 · 00 (166 · 00-234 · 00)	302 · 00 (209 · 00-432 · 50)	472 · 00 (353 · 00-610 · 00)	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001	<0 · 0001

Los datos son mediana (IQR) o n / N (%) a menos que se indique lo contrario. Para las variables con valores p generales mayores que 0 · 05, no realizamos comparaciones grupales. Las variables categóricas se analizaron utilizando la prueba χ^2 o la prueba exacta de Fisher †.

Tabla 2: Hallazgos de laboratorio de los pacientes al ingreso

relación de linfocitos a linfocitos ($\geq 9 \cdot 13$; odds ratio [OR] $5 \cdot 39$ [IC 95% $1 \cdot 70-17 \cdot 13$], $p = 0 \cdot 0042$), aumento del dímero D (> 2 mg / L; OR $4 \cdot 41$ [$1 \cdot 06-18 \cdot 30$], $p = 0 \cdot 041$), **trombo citopenia** (recuento de plaquetas $<100 \times 10^9$ células por L; OR $8 \cdot 33$ [$2 \cdot 56-27 \cdot 15$], $p = 0 \cdot 00045$) y protrombina prolongada

el tiempo (> 16 s; OR $4 \cdot 94$ [$1 \cdot 50-16 \cdot 25$], $p = 0 \cdot 0094$) se asociaron con un mayor riesgo de muerte (apéndice pp 1-3). Ocho no sobrevivientes y 12 sobrevivientes tuvieron los resultados clínicos y de laboratorio monitoreados dinámicamente necesarios para evaluar SIC y DIC abierta durante el período de tiempo de

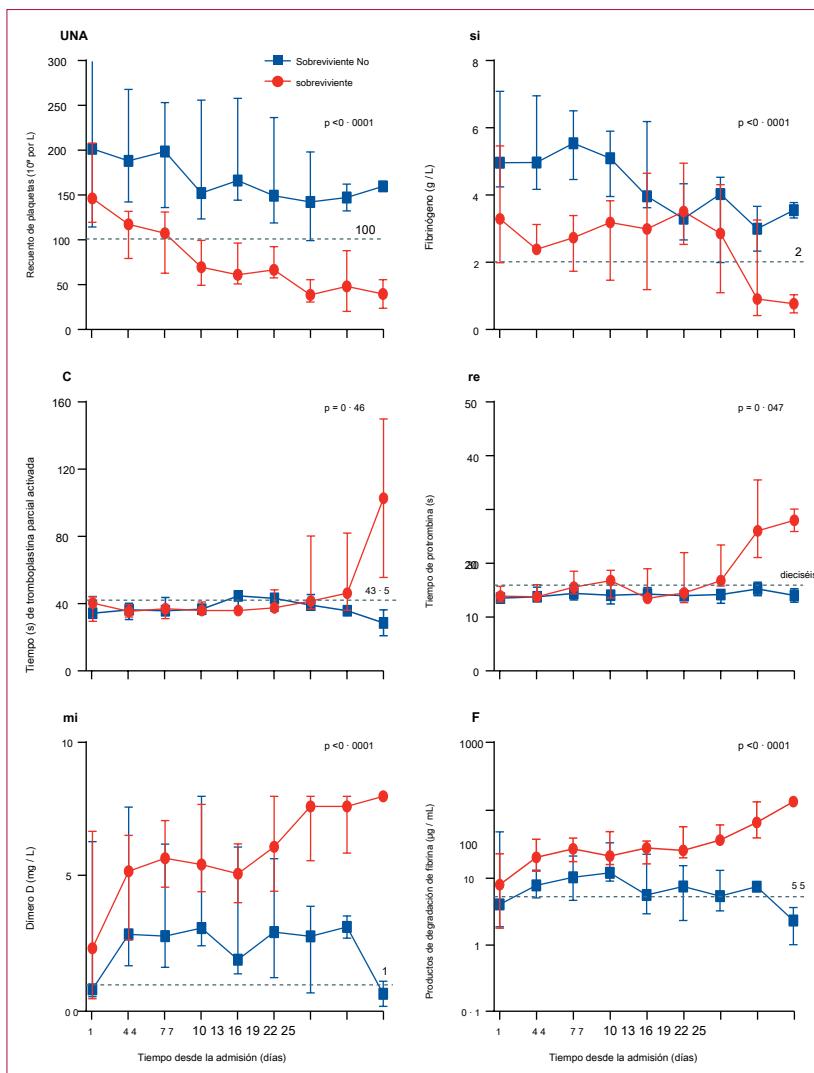


Figura: Cambios temporales de marcadores de laboratorio de coagulación en pacientes críticos con COVID-19
 Recuento de plaquetas (A), fibrinógeno (B), tiempo de tromboplastina parcial activada (C), tiempo de protrombina (D), dímero D (E) y productos de degradación de fibrina (F) después del ingreso de pacientes con COVID-19 que sobrevivieron (n = 12) y aquellos que no lo hicieron (n = 8), a quienes se midieron estos marcadores durante su estadía en el hospital. Los puntos de datos son medianas y las barras de error son IQR. Las líneas discontinuas horizontales muestran los límites normales inferiores en A y B y los límites normales superiores en C – F.

su estadía en el hospital, por lo que los marcadores de laboratorio de coagulación se compararon entre los dos grupos. El recuento de plaquetas disminuyó claramente en los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes a lo largo del curso clínico (figura). El tiempo de protrombina, el dímero D y los productos de degradación de fibrina aumentaron para los no sobrevivientes en comparación con los sobrevivientes hacia el final del período de estudio. El fibrinógeno disminuyó tanto para los no sobrevivientes como para los sobrevivientes. Utilizamos el diagnóstico de DIC en dos pasos para la DIC asociada a sepsis recomendada por ISTH; se registraron retrospectivamente puntuaciones de SIC e ISTH DIC abierta. SIC y ISTH DIC abierta aumentaron con el tiempo en los no sobrevivientes (apéndice p 5). La mediana de la puntuación SIC alcanzó los criterios de diagnóstico (cuatro puntos) en el día 10, mientras que la mediana de las puntuaciones DIC abiertas de ISTH alcanzaron cinco después del día 19. Investigamos el tratamiento anticoagulante, 4000 UI

de HBPM una vez al día fue el más utilizado. A pesar del curso variado de la enfermedad, la aparición de SIC generalmente precedió a la de DIC abierta (apéndice p 5).

Discusión

Los resultados de este estudio de cohorte proporcionan varias ideas importantes. Los eventos trombóticos y hemorrágicos fueron complicaciones comunes en los no sobrevivientes. Un resultado de muerte se asoció con trombocitopenia, aumento de la proporción de neutrófilos a linfocitos, tiempo de protrombina prolongado y aumento de dímero-D. Los puntajes SIC y DIC abiertos también aumentaron con el tiempo en los no sobrevivientes. La incidencia de trombocitopenia al ingreso fue menor en pacientes con COVID-19 que en el síndrome respiratorio agudo severo (SARS; 40-45%) y el **síndrome respiratorio de Medio Oriente (MERS, 36%), pero aumentó con la gravedad de la enfermedad.** Además, el recuento de plaquetas disminuyó en pacientes con enfermedad progresivamente grave. La disminución del recuento de plaquetas, que refleja su consumo y la generación de trombina, es útil para reconocer la presencia y la gravedad de la coagulopatía. La trombo citopenia es común en las infecciones virales, lo que podría explicarse por la destrucción inmunológica de las plaquetas, la activación y el consumo inapropiados de plaquetas y la megacariopoyesis deteriorada.²¹

Sin embargo, aún se desconoce si los mecanismos de trombo citopenia difieren entre el SARS-CoV-2 y otros coronavirus. Una posible razón podría ser los diferentes tipos y concentraciones de citocinas que resultan en diferentes grados de trastornos de la coagulación. Aunque se informó que los pacientes infectados con MERS-CoV tenían un **aumento de IFN γ ,²² TNF α , IL-15 e IL-17, los pacientes con COVID-19 grave habían aumentado IL-1 β , IL-6, IL-2, IL-2R, IL-7, IL-10 y TNF α .**²³

A medida que se expande el conocimiento de COVID-19, se han sugerido factores inflamatorios y pruebas de función linfocitaria para evaluar la gravedad de **la enfermedad.**²⁴ Sin embargo, no se puede acceder fácilmente a todas las pruebas.

Nuestros resultados mostraron que la alta relación de neutrófilos a linfocitos, que podría ser el resultado de una inflamación excesiva y supresión inmune en la sepsis desencadenada por la infección por SARS-CoV-2, puede ser útil para predecir la gravedad y la mortalidad. Los análisis de sangre de rutina están fácilmente disponibles y la relación de neutrófilos a linfocitos se puede calcular fácilmente. En la sepsis, los neutrófilos se hiperactivan con el trastorno de apoptosis tardía, junto con el agotamiento y el agotamiento de las células T CD4 y **CD8 como resultado de la apoptosis,²⁵ que son eventos comunes en COVID-19 grave.** En parte debido a la apoptosis de células T, la linfocitopenia también es común en la infección por SARS-CoV y MERS-CoV.²⁶ En comparación con las pruebas menos accesibles, la relación de neutrófilos a linfocitos parece ser un indicador eficiente y práctico del riesgo de mortalidad por COVID-19. Un gran estudio epidemiológico informó que aproximadamente el 50% de los pacientes con COVID-19 han aumentado el dímero D durante la progresión de la enfermedad,²⁷ y esta proporción fue tan alta como casi el 100% en pacientes que murieron,²⁸ lo cual es consistente con nuestros hallazgos. Además, observamos que los no sobrevivientes tenían un aumento progresivo del dímero D y la fibrina.

productos de degradación, que reflejan la disolución de trombos, de acuerdo con estudios previos.¹⁴ **La observación de que el fibrinógeno disminuyó gradualmente con el tiempo en los no sobrevivientes pero aumentó sustancialmente durante las primeras etapas de la enfermedad de COVID-19 podría explicarse por ser una proteína reactiva aguda que se consume continuamente durante la progresión de la enfermedad. También encontramos que el tiempo de protrombina y APTT estaban dentro del rango normal en la mayoría de los pacientes al ingreso, quizás porque la hipercoagulabilidad ocurre en las primeras etapas de COVID-19.¹⁵ Pero el consumo prolongado de factores de coagulación podría ser la razón por la cual el tiempo de protrombina aumentó progresivamente en los no sobrevivientes en la etapa tardía de la enfermedad. Aunque la combinación de trombocitopenia, aumento de dímero D y tiempo de protrombina prolongado sugiere DIC, estudios previos han demostrado que la incidencia de DIC en grupos COVID-19 generales y graves (0 · 6–2 · 7%) es mucho menor que en pacientes con shock séptico (30–40%).^{16,17,18} Sin embargo, la incidencia de DIC en los no sobrevivientes en un estudio previo (15 [71%] de 21 pacientes) fue mucho mayor que en nuestro estudio (ocho [15%] de 55).¹⁹ Helms y colegas¹⁰ mostraron que, en comparación con los pacientes con SDRA sin COVID-19, aquellos con SDRA con COVID-19 tenían un tiempo de protrombina, antitrombina, fibrinógeno y plaquetas significativamente más altos, pero menor APTT y dímero-D. Spiezia y colegas²⁰**

confirmó que los pacientes con COVID-19 e insuficiencia respiratoria aguda presentaban una hipercoagulabilidad severa en lugar de hipocoagulabilidad (es decir, coagulopatía por consumo).²¹ Estos hallazgos sugieren que el patrón de coagulación difiere entre pacientes con COVID-19 grave y aquellos con otras enfermedades graves.

Dado que la detección DIC por sí sola podría mejorar los resultados en pacientes con sepsis,²² **Los parámetros de coagulación son importantes para la identificación e intervención de la coagulopatía lo antes posible. En este estudio, utilizamos los sistemas de puntuación SIC e ISTH para el diagnóstico de DIC en pacientes con COVID-19. SIC es una categoría recientemente propuesta delineada por algunas pruebas de coagulación global, que se ha establecido como una advertencia temprana para DIC.²³ Es de destacar que ocho no sobrevivientes con coagulopatía tuvieron progresión de SIC a ISTH DIC abierta. Debido a la naturaleza retrospectiva de este estudio, teníamos poca información sobre el uso de HBPM en la cohorte, en parte debido al conocimiento inadecuado de la tromboprofilaxis de rutina en las primeras etapas de la pandemia. Cuándo y cómo administrar dicho tratamiento se decidió mediante el tratamiento de médicos en diferentes hospitales designados. En pacientes que no tienen COVID-19 con sepsis y coagulopatía o DIC, los ensayos controlados aleatorios a gran escala informaron que la terapia anticoagulante resultó en una gran reducción de la mortalidad entre los pacientes con sepsis y coagulopatía o DIC.^{24,25,26} Pero aquellos con coagulopatía avanzada podrían tener una progresión de la enfermedad que ya no es susceptible de beneficiarse de la terapia anticoagulante.^{27,28,29} El tratamiento con anticoagulantes podría posponer o incluso revertir el patrón nocivo de procoagulantes. Tang y colegas²⁸ confirmó que la aplicación oportuna de HBPM cuando los pacientes cumplían SIC**

los criterios parecieron mejorar la mortalidad a los 28 días. Fogarty y Collea supongo³⁰ descubrieron que los pacientes con COVID-19 con tromboprofilaxis con trombosis de bajo peso molecular rara vez desarrollaban DIC manifiesta. Se necesitan más estudios para mostrar si la administración temprana de anticoagulantes puede mejorar la supervivencia en pacientes con COVID-19.

De acuerdo con nuestros resultados, la evidencia acumulada ha demostrado que los pacientes con COVID-19 grave y crítico tienen un alto riesgo de trombosis (especialmente tromboembolismo venoso), a pesar de que se utilizó la profilaxis de HBPM.^{7,12}

Helms y colegas¹⁰ mostraron que la incidencia de eventos trombóticos (principalmente embolias pulmonares) en pacientes con SDRA COVID-19 fue significativamente mayor que en pacientes con SDRA no COVID-19.¹⁰ Además, Zhang y sus colegas¹¹ informó que la incidencia de trombosis venosa profunda fue 18 (34%) de 53 pacientes que recibieron profilaxis de embolia trombo venosa mientras que fue 19 (63%) de 30 en pacientes que no reciben profilaxis. Proponemos algunos posibles mecanismos. Primero, la hipoxemia refractaria en pacientes con COVID-19 grave podría inducir constricción de los vasos, lo que reduciría el flujo sanguíneo y promovería la oclusión vascular.³¹ En segundo lugar, debido a la destrucción endotelial excesiva, acompañada de diabetes, edad avanzada e inevitable reposo prolongado en cama, los pacientes con COVID-19 grave y crítico son más susceptibles a eventos trombóticos. En tercer lugar, el sistema fibrinolítico podría inhibirse aún más en COVID-19, haciendo que sea más difícil disolver un trombo, porque los pacientes con SARS tienen un mayor inhibidor del activador plasminógeno plasmático-1 que los controles sanos y los pacientes con otros tipos de neumonía.³² La tromboprofilaxis puede disminuir la incidencia de trombosis. Zhang y colegas¹¹ demostró que la profilaxis trombo redujo a la mitad la incidencia de trombosis venosa profunda en pacientes con COVID-19 con un puntaje de predicción de Padua de 4 o más. Sobre la base de un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico, Helms y colegas¹⁰ sugieren estrategias más fuertes contra la coagulación (p. ej., dosis más alta, frecuencia más alta o intervención más temprana) para pacientes críticos con COVID-19 que para pacientes críticos sin COVID-19. Por lo tanto, sugerimos que se considere la terapia anticoagulante para pacientes críticos con COVID-19. Teóricamente, la aplicación de heparina sódica y HBPM inhibe la coagulación de la sangre, reduce la inflamación e inhibe la agregación plaquetaria, evitando así el trombo y retrasando la progresión de la coagulopatía a DIC en pacientes de alto riesgo. Sin embargo, el momento, el tipo y la dosis de la terapia de anticoagulación preventiva siguen sin estar claros y deben verificarse en ensayos controlados aleatorios de alta calidad.

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. Algunos pacientes fueron excluidos debido a la documentación incompleta de las pruebas de laboratorio. Idealmente, todos los pacientes críticos habrían tenido perfiles dinámicos de hallazgos de laboratorio. En nuestro análisis retrospectivo, pudimos encontrar solo ocho no sobrevivientes y 12 sobrevivientes que tenían los datos necesarios para evaluar SIC y DIC abierta, como recuentos de plaquetas, parámetros de coagulación, bioquímica sérica.

indicadores y puntajes de evaluación secuencial de falla orgánica durante el ingreso hospitalario. Además, la HBPM no se administró de manera consistente durante el período de estudio, por lo que nuestros análisis pueden ser inexactos. Se necesitan más estudios para investigar la asociación entre la introducción temprana de HBPM y los resultados de pacientes con enfermedad crítica.

En conclusión, la coagulopatía es una complicación no despreciable y una causa de muerte potencialmente importante en pacientes con COVID-19 crítico. El monitoreo dinámico de los parámetros hematológicos y de coagulación, como la relación de neutrófilos a linfocitos, el recuento de plaquetas, el dímero D y el tiempo de protrombina, podría proporcionar un método confiable y conveniente para clasificar y predecir la gravedad y los resultados de los pacientes con COVID-19. El sistema de puntuación SIC podría ser una herramienta útil para que los médicos evalúen y manejen pacientes críticos.

Contribuyentes

YH y HM diseñaron el estudio. DL y FZ recogieron los datos. DL, ZW, PY, FZ y HM analizaron los datos. HM, DL, FZ, LL y MX redactaron el manuscrito. YH, HW, JX, YG, LC, PY, ZW, YW, LT y JD revisaron críticamente el manuscrito. Todos los autores dieron su aprobación final para la versión que se publicará.

Declaración de intereses

No declaramos intereses en competencia.

Expresiones de gratitud

Este trabajo es apoyado por el Programa Nacional de Investigación y Desarrollo Clave de China (nos 2020YFC0845700 y 2019YFC1316200).

Referencias

- Huang C, Wang Y, Li X y col. Características clínicas de pacientes infectados con el nuevo coronavirus 2019 en Wuhan, China. *Lanceta* 2020; **395**: 497-506.
- Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiológica y clínica Características de 99 casos de neumonía por coronavirus novedosa en 2019 en Wuhan, China: un estudio descriptivo. *Lanceta* 2020; **395**: 507-13. 3 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Características clínicas del coronavirus. *enfermedad 2019 en China. N Engl J Med* 2020; **382**: 1708-20. 4 Comisión Nacional de Salud y Administración Nacional de Medicina tradicional china. Protocolo de diagnóstico y tratamiento para la nueva neumonía por coronavirus (versión de prueba 7). *Chin Med J* 2020; **133**: 1087-1095.
- Zhou F, Yu T, Du R y col. Curso clínico y factores de riesgo para mortalidad de pacientes hospitalizados adultos con COVID-19 en Wuhan, China: un estudio de cohorte retrospectivo. *Lanceta* 2020; **395**: 1054-1062. 6 Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Parámetros de coagulación anormales están asociados con un mal pronóstico en pacientes con neumonía por coronavirus novedosa. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 844-47. 7 7 Litjens JF, Leclerc M, Chochois C, et al. Alta incidencia de eventos tromboembólicos venosos en pacientes con COVID-19 grave anticoagulado. *J Thromb Haemost* 2020; publicado en línea el 22 de abril. <https://doi.org/10.1111/jth.14869>. 8 KIOK FA, Kruij MJHA, van der Meer NJM, y col. Incidencia de complicaciones trombóticas en pacientes críticos en UCI con COVID-19. *Thromb Res* 2020; **191**: 145-47. 9 Zhang L, Feng X, Zhang D, y col. Trombosis venosa profunda en pacientes hospitalizados con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) en Wuhan, China: prevalencia, factores de riesgo y resultado. *Circulación* 2020; publicado en línea el 18 de mayo. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046702>.

- Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. Alto riesgo de trombosis en pacientes con infección grave por SARS-CoV-2: un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico. *Cuidados Intensivos Med* 2020; **46**: 1089-98. 11 Lodigiani C, Iapichino G, Carezno L, et al. Venosa y arterial complicaciones tromboembólicas en pacientes con COVID-19 ingresados en un hospital académico en Milán, Italia. *Thromb Res* 2020; **191**: 9-14. 12 Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalencia de venosa tromboembolismo en pacientes con nueva neumonía grave por coronavirus. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 1421-24. 13 Zhang L, Yan X, Fan Q, et al. Niveles de dímero D al ingreso para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes con Covid-19. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 1324-29. 14 Fogarty H, Townsend L, Ni Cheallaigh C, et al. COVID-19 coagulopatía en pacientes caucásicos. *Fr. J Haematol* 2020; **189**: 1044-1049. 15 Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Respiratorio agudo síndrome de angustia: la definición de Berlín. *Jamaica* 2012; **307**: 2526-33. 16 Cantante M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. El tercer definiciones de consenso internacional para sepsis y shock séptico (Sepsis-3). *Jamaica* 2016; **315**: 801-10. 17 Zacharski LR, Engman CA. Coagulopatía En: Schwab M, ed. Enciclopedia del cáncer. Berlín, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2009: 715-17. 18 Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnóstico y tratamiento de la coagulopatía inducida por sepsis y la coagulación intravascular diseminada. *J Thromb Haemost* 2019; **17**: 1989-1994.
- Iba T, Arakawa M, Di Nisio M, et al. Sepsis inducida recientemente propuesta La coagulopatía precede a la sociedad internacional sobre la trombosis y la hemostasia, la coagulación intravascular de diseminación manifiesta y predice una alta mortalidad. *J Cuidados Intensivos Med* 2020; **35**: 643-49. 20 Bassetti M, Vena A, Giacobbe DR. El nuevo coronavirus chino (2019-nCoV) infecciones: desafíos para combatir la tormenta. *Eur J Clin Invest* 2020; **50**: e13209. 21 Amgalan A, Othman M. Explorando posibles mecanismos para Trombocitopenia inducida por COVID-19: preguntas sin respuesta. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 1514-16. 22 Mahallawi WH, Khabour OF, Zhang Q, Makhdoum HM, Suliman BA. La infección por MERS-CoV en humanos se asocia con un perfil de citocinas Th1 y Th17 proinflamatorio. *Citocina* 2018; **104**: 8-13.
- Chen G, Wu D, Guo W, et al. Características clínicas e inmunológicas de la enfermedad por coronavirus grave y moderada 2019. *J Clin Invest* 2020; **130**: 2620-29.
- van der Poll T, van de Veerdonk FL, Scicluna BP, Netea MG. La inmunopatología de la sepsis y posibles objetivos terapéuticos. *Nat Rev Immunol* 2017; **17**: 407-20. 25 Zhou Y, Fu B, Zheng X, et al. Células T patógenas e inflamatorias monocitos incitan tormenta inflamatoria en pacientes con COVID-19 grave. *Nat Sci Rev* 2020; publicado en línea el 13 de marzo. <https://doi.org/10.1093/nsr/nwaa041>. 26 Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, et al. Grave relacionado con COVID-19 hipercoagulabilidad en pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos por insuficiencia respiratoria aguda. *Thromb Haemost* 2020; **120**: 998-1000. 27 Umemura Y, Yamakawa K, Hayakawa M, Hamasaki T, Fujimi S. El examen de detección de coagulación intravascular diseminada puede reducir la mortalidad por sepsis: un registro multicéntrico a nivel nacional en Japón. *Thromb Res* 2018; **161**: 60-66. 28 Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulante El tratamiento se asocia con una disminución de la mortalidad en pacientes con enfermedad grave por coronavirus 2019 con coagulopatía. *J Thromb Haemost* 2020; **18**: 1094-1099.
- Grimmer B, Kuebler WM. El endotelio en pulmonar hipóxico vasoconstricción *J Appl Physiol* 2017; **123**: 1635-1646. 30 Wu YP, Wei R, Liu ZH, y col. Análisis de factores trombóticos en pacientes con síndrome respiratorio agudo severo (SRAS). *Thromb Haemost* 2006; **96**: 100-01.