



Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Carta científica

Incidencia de trombocitopenia inducida por heparina en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019



Incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients with 2019 coronavirus disease

Sr. Editor:

Entre los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), la trombogenicidad es una anomalía común. Debido a ello, la aplicación profiláctica de heparina de bajo peso molecular (HBPM) ha sido recomendada por varios consensos de expertos¹, siendo una de sus complicaciones más graves la llamada trombocitopenia inducida por heparina (TIH)².

Por otra parte, debido a que recientes publicaciones han informado acerca de la presencia de TIH espontánea en pacientes críticos afectados por la COVID-19 y *naive* para heparina³, y que, por tanto, podría conducir a la presentación de dicho trastorno un mayor porcentaje y/o intensidad del esperado, el objetivo del presente estudio ha consistido en cuantificar dicha incidencia de TIH entre pacientes afectados por una COVID-19 moderada o grave.

Para ello, hemos analizado retrospectivamente una cohorte de enfermos afectados por la COVID-19 (diagnosticados mediante la prueba de la reacción en cadena de la polimerasa o PCR), en tratamiento profiláctico con HBPM (bemiparina 2.500–3.500 UI anti-Xa), ingresados consecutivamente en el servicio de medicina interna del Hospital Real de Nuestra señora de Gracia, entre el 1 de febrero y el 16 de marzo de 2020, y con recuento plaquetario cada 3–5 días y basal entre 100 y 500 × 10³/mm³.

La muestra final a estudio resultó ser de 43 pacientes: 51% varones, edad 73,5 (±16,9), índice de masa corporal 27,4 (±4,7),

procalcitonina 0,4 (±1,5) ng/ml, leucocitos 8,3 (±4,5) 10³/mm³, filtración glomerular (CDK-EPI) 70,2 (±21,3) mL/min, tiempo protrombina 12,7 (±1,2) s, fibrinógeno Clauss 611 (±151), ferritina 814 (±495) ng/mL y dímero D 3.995 (±7.092) ng/mL; de los cuales el 42% estaban en tratamiento con hidroxiquina y el 35% con hidroxiquina junto con lopinavir + ritonavir; 17 de ellos presentaban factores de riesgo asociados: 35% DM2, 64,7% hipertensión arterial y 17,6% insuficiencia renal.

Como resultado, se identificaron 3 pacientes (6,9% de la muestra), todos varones y con edades de 45, 71 y 90 años, cuya cuantificación del riesgo de trombocitopenia iatrogénica obtuvo un valor de 6, de acuerdo con el sistema de puntuación de las 4 Ts², lo que les confería una alta probabilidad de presentar TIH (tabla 1). La incidencia de TIH observada en nuestra cohorte (6,9%), aunque de moderada intensidad (recuento plaquetario mínimo alcanzado > 100), parece sugerir, tal y como han descrito Xuan et al.³, que la exposición previa a la heparina no es absolutamente necesaria para inducir TIH en pacientes con COVID-19, y que esta podría producirse de forma espontánea como resultado de la infección por SARS-CoV-2.

Nuestros resultados muestran una elevada ocurrencia de TIH (6,9%) entre pacientes COVID-19 en tratamiento profiláctico con HBPM. No obstante, la disminución plaquetaria fue moderada y transitoria, con recuperación de la misma durante la convalecencia, ya sea porque la infección viral fue menos grave o porque las dosis de heparina empleadas fueron menores. Por lo tanto, aunque varios autores han informado de un efecto protector de la anticoagulación con la heparina en pacientes COVID-19 graves⁴, debe advertirse del riesgo potencial de TIH, sobre todo cuando se utilizan dosis altas.

En cuanto a las limitaciones del presente estudio, cabe destacar que es un diseño retrospectivo y centrado únicamente en la exploración de la trombocitopenia, que no se ha evaluado la influencia

Tabla 1

Valor de las variables bioquímicas y hematológicas estudiadas, basal y a los 5–10 días, correspondientes a los 3 casos de pacientes con sospecha de trombocitopenia inducida por heparina

Variable	Caso 1		Caso 2		Caso 3	
	Basal	5–10 d	Basal	5–10 d	Basal	5–10 d
Procalcitonina, ng/ml,	1,0	0,9	0,198	0,065	0,136	1,81
Leucocitos, 10 ³ /mm ³	12,2	16,9	22	7,4	3,7	3,3
Filtración glomerular (CDK-EPI), mL/min	42	31	80	85	90	90
Tiempo protrombina, s	13,9	15,4	14,9	12,8	12,8	11,7
Fibrinógeno Clauss	559	434	152	128	613	450
Ferritina, ng/mL	211	136	1.339	1.014	839	1.088
Dímero D, ng/mL	448	676	4.234	4.125	1.287	790
Plaquetas, 10 ³ /mm ³	239	111	182	90	385	186
Descenso plaquetas ≥ 50%		Sí		Sí		Sí
Trombosis		No		No		No
Otras causas trombocitopenia		No		No		No
Puntuación de las 4Ts		6		6		6

Los valores se presentan como media (desviación estándar).
d: días.

de otras terapias (por ejemplo, hidroxiclороquina) y que, además, es posible que se haya producido algún cambio no farmacológico en el tratamiento de los pacientes, durante el periodo de estudio, de acuerdo con la evolución del conocimiento de la fisiopatología de la COVID-19. No obstante, y debido a la falta de medicamentos específicos contra esta infección, la mayoría de los pacientes recibieron un tratamiento similar y, por lo tanto, creemos que los resultados del estudio actual todavía tienen cierta importancia clínica.

En conclusión, la incidencia de TIH observada en pacientes con COVID-19, en tratamiento trombotrófico con HBPM, es elevada (6,9%) aunque de moderada intensidad. Por tanto, en aquellos pacientes en los que exista fuerte sospecha de TIH, se debe suspender el tratamiento con heparina y/o continuarlo con un anticoagulante alternativo, para evitar el alto riesgo de trombosis inducida por TIH.

Bibliografía

1. Llitjos J-F, Leclerc M, Chochois C, Monsallier JM, Ramakers M, Auvray M, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1743–6, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14869>.

2. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest.* 2004;126:311–37.
3. Xuan L, Xiaopeng Z, Yongjiu X, Ting G, Guangfei W, Zhongyi W, et al. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *medRxiv.* 10.1101/2020.04.23.20076851.
4. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1094–9, <http://dx.doi.org/10.1111/jth.14817>.

Roberto Lozano^{a,*} y María-Esther Franco^b

^a Hospital Real de Nuestra Señora de Gracia, Servicio de Farmacia, Zaragoza, España

^b Hospital Real de Nuestra Señora de Gracia, Servicio de Hematología, Zaragoza, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rlozano@salud.aragon.es (R. Lozano).

0025-7753/ © 2020 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

<https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.05.041>

Tocilizumab plus glucocorticoids in severe and critically COVID-19 patients. A single center experience



Tocilizumab más glucocorticoides para tratar pacientes graves y en situación crítica infectados por COVID-19. Experiencia de un centro

Dear Editor:

The cytokine storms (CS) mediated by overproduction of proinflammatory cytokines have been observed in a large population of critically ill patients infected with COVID-19.¹

In previous studies, severe patients that have been hospitalized for COVID-19 have had laboratory results that show an increased level of cytokines, specifically interleukin 6 (IL-6). Tocilizumab is a recombinant humanized monoclonal antibody that has an antagonist effect on the IL-6 receptor, and could play a role in treatment for severely ill patients with COVID-19.² Corticosteroids such as methylprednisolone (MP) are the conventional agents used to treat CS, but usually are related with risk of side effects, the most common the secondary bacterial superinfection. There are observational studies on the frontline in China and Italy that suggest the use of methylprednisolone was associated with better clinical outcomes in severe patients with COVID-19 pneumonia.^{3,4}

This was a single centre observational study. We report the outcomes of patients treated with tocilizumab plus glucocorticoids in severe and critical severe COVID-19 patients between March 26 and April 17, 2020 in a Intensive Care Unit (ICU) Hospital in Barcelona, Spain. We included patients with high suspicion of CS (persistent fever, increase in inflammatory parameters (CPR, D-dimer, ferritin), and excluded patients with confirmed bacterial superinfection at the start of the treatment.

All patients enrolled met the severe or critical severe criteria defined by the Diagnosis and Treatment Protocol for Novel Coronavirus Pneumonia (6th interim edition) sponsored by National Health Commission of the People's Republic of China.⁵

The diagnose of severity was defined if any of the following conditions was met¹: respiratory rate ≥ 30 breaths/min²; SpO₂ $\leq 93\%$ while breathing room air³; PaO₂/FiO₂ ≤ 300 mmHg. A critical case was diagnosed if any of¹: respiratory failure which requiring mechanical ventilation²; shock³; combined with other organ failure, need to be admitted to ICU.

A single dose of tocilizumab was administered in 21 patients and two doses in 4 patients. Methylprednisolone were administered 1 mg/kg/day during the inflammatory phase. After that, decreasing doses were administered.

Twenty five patients (14 males and 11 females) with COVID-19 were included in this study. The characteristics of patients, status, laboratory and clinical outcomes are summarized in [Table 1](#). The media age of the patients was 62.4 years. Eight (32%) patients were severe ill, and 17 were critical severe ill (68%), 15 of them with invasive mechanical ventilation, 2 with non invasive ventilation and 8 with high doses of oxygen (O₂ mask more than 50% FiO₂, or high flow oxygen) at the start of the treatment.

The body temperature of 19 patients (76%) returned to normal in the first 72 h after receiving the treatment. The total number of lymphocytes increases in 17 (68%) patients and CRP decreased significantly in 92% patients at 72 h after the start of treatment. At the same time this was related to a clinical improvement of most patients ([Appendix A](#)).

There were 8 (32%) patients with subsequent bacterial superinfection, all these patients with long ICU admission. The median of days of hospitalization was 25 (8–52) days.

At this time (May 31, 2020), 18 (72%) patients were discharged from hospitalization, 2 patients remain hospitalized, 1 patient in ICU, and 5 deaths (20%).

The time that the anti-inflammatory treatment with tocilizumab was started since the hospital admission was variable among patients, the treatment were started earlier in patients who survived than those who died (7.6 ± 5 vs. 13.6 ± 7.7 days; $p: 0.03$).

In our study we observed a significant decrease in fever, CPR, D-dimer, ferritin, and an increase in the total number of lymphocytes at 72 h after their start the anti-inflammatory treatment in critical COVID patients.