

# Complicaciones trombóticas en COVID-19 grave: enfoque en tromboembolia venosa, tromboprofilaxis y anticoagulación

*Thrombotic complications in severe COVID-19: focus on venous thromboembolism, thromboprophylaxis and anticoagulation*

Mateo Porres-Aguilar<sup>1,9\*</sup>, María Cristina Guerrero-de León<sup>2,9</sup>, Flavio A. Grimaldo-Gómez<sup>3,9</sup>, Raúl Izaguirre-Ávila<sup>3,9</sup>, Alfredo Cabrera-Rayó<sup>4,9</sup>, Luis E. Santos-Martínez<sup>5,9</sup>, Jorge R. Sánchez-Medina<sup>6,9</sup>, Mateo Porres-Muñoz<sup>7,9</sup> y Raúl Carrillo-Esper<sup>8,9</sup>

<sup>1</sup>División de Trombosis y Anticoagulación en el Adulto, Centre of Excellence in Thrombosis and Anticoagulation Care (CETAC), Jewish General Hospital and Department of Medicine, McGill University, Montreal, Quebec, Canadá; <sup>2</sup>Departamento de Medicina Interna y Cuidados Intensivos, Hospital de Ginecología y Obstetricia Dr. Ignacio Morones Prieto, Unidad Médica de Alta Especialidad 23, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Monterrey, Nuevo León, México; <sup>3</sup>Departamento de Hematología, Instituto Nacional de Cardiología Dr. Ignacio Chávez, Ciudad de México, México; <sup>4</sup>Departamento de Medicina Interna, Cuidados Intensivos y Urgencias, Hospital Regional 1.º de Octubre, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México, México; <sup>5</sup>Departamento de Hipertensión Pulmonar y Ventrículo Derecho, Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Ciudad de México, México; <sup>6</sup>Departamento de Medicina Crítica y Cuidados Intensivos, Hospital Regional, Petróleos Mexicanos (PEMEX), Ciudad Madero, Tamaulipas, México; <sup>7</sup>Departamento de Medicina Interna y Geriatría, Beneficencia Española de Tampico, Tampico, Tamaulipas, México; <sup>8</sup>División de Áreas Críticas, Instituto Nacional de Rehabilitación Guillermo Ibarra, Ciudad de México, México; <sup>9</sup>Sociedad Mexicana de Trombosis y Hemostasia (SOMETH), Ciudad de México, México

## Resumen

La enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19) está causada por el Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) y predispone a complicaciones trombóticas. En esta revisión se aborda de manera práctica la estrecha relación entre la tromboembolia venosa y la COVID-19, enfatizando aspectos epidemiológicos, factores de riesgo y tromboprofilaxis, así como potenciales opciones de anticoagulación. Actualmente la evidencia científica es muy escasa, pero día a día seguimos aprendiendo, estando atentos a cambios novedosos y dinámicos en esta enfermedad infecciosa e immunotrombótica emergente.

**Palabras clave:** Anticoagulación. COVID-19. Tromboembolia venosa. Tromboprofilaxis. Trombosis.

## Abstract

Severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) and predisposes to thrombotic complications. In this review, we address the close relationship between venous thromboembolism and COVID-19, providing practical aspects on epidemiology, risk factors, and thromboprophylaxis, as well as potential options of anticoagulation. The scientific data on COVID-19 is scarce; however, day by day we continue to learn, being aware of the evolving and dynamic changes in this emerging infectious and immunothrombotic disease.

**Key words:** Anticoagulation. COVID-19. Venous thromboembolism. Thromboprophylaxis. Thrombosis.

### Correspondencia:

\*Mateo Porres Aguilar

Avda. Félix U. Gómez

Constitución

C.P. 66646, Cd. Apodaca, N.L., México

E-mail: mporres1980@gmail.com

0009-7411/© 2020 Academia Mexicana de Cirugía. Publicado por Permanyer. Este es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 09-08-2020

Fecha de aceptación: 25-09-2020

DOI: 10.24875/CIRU.20000879

Cir Cir. 2021;89(1):115-119

Contents available at PubMed

[www.cirugiaycirujanos.com](http://www.cirugiaycirujanos.com)

## Introducción

La enfermedad grave por coronavirus 2019 (COVID-19) se define como una enfermedad viral respiratoria causada por el *Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2* (SARS-CoV-2), que el 30 de enero de 2020 fue declarada por la Organización Mundial de la Salud como una emergencia de salud pública de importancia internacional<sup>1</sup> y el 11 de marzo como pandemia global emergente<sup>2</sup>. Los pacientes con factores de riesgo tales como enfermedad cardiovascular y cerebrovascular preexistente, hipertensión arterial y diabetes *mellitus*, entre otros, tienen mayor probabilidad de presentar complicaciones respiratorias, falla orgánica múltiple y muerte<sup>3,4</sup>. La importancia de la evaluación del riesgo de trombosis y de la necesidad de tromboprofilaxis se hace evidente en el transcurso de la evolución de esta enfermedad, destacando que aún no tenemos la evidencia clínica suficiente para escalar de una dosis profiláctica a una dosis de anticoagulación completa, ni las recomendaciones de tromboprofilaxis extendida en este grupo de pacientes<sup>5</sup>.

El objetivo de esta revisión es abordar de manera práctica la estrecha relación entre tromboembolia venosa (TEV) y COVID-19, enfatizando aspectos epidemiológicos, factores de riesgo, tromboprofilaxis y anticoagulación.

## Método

Se llevó a cabo una búsqueda minuciosa y enfocada de las complicaciones trombóticas en pacientes con COVID-19, a través de las plataformas MEDLINE y PubMed. Se utilizaron las siguientes palabras clave: *COVID-19, coronavirus disease 2019, venous thromboembolism, epidemiology, anticoagulation, heparins, thrombosis, thromboembolic disease* y *thromboprophylaxis*. La fecha de la última búsqueda registrada fue el 25 de julio de 2020.

## ¿Cuáles son las alteraciones protrombóticas y hemostáticas en la COVID-19?

El SARS-CoV-2 provoca una marcada inflamación sistémica, caracterizada por una elevación de citocinas proinflamatorias tales como el factor de necrosis tumoral alfa y las interleucinas 1 y 6, provocando la activación las plaquetas, los leucocitos y el endotelio

vascular, el cual propicia la activación del factor tisular y, por ende, de la vía de coagulación extrínseca, desencadenando una mayor producción de trombina tanto sistémica como local en los pulmones de los pacientes con neumonía grave, lo que ocasiona daño tisular y patología microangiopática, haciéndolo más propenso a la coagulación intravascular diseminada (CID) y la trombosis<sup>6</sup>. En una revisión retrospectiva de 183 pacientes con COVID-19, los que murieron tuvieron valores más elevados de dímero D y de productos de degradación de la fibrina, mayor tiempo de protrombina y mayor tiempo de tromboplastina parcial activada en el momento de la presentación en comparación con los que lograron sobrevivir. De los pacientes que murieron, el 71.4% cumplió con los criterios diagnósticos de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia para coagulación intravascular diseminada manifiesta ( $\geq 5$  puntos), en comparación con el 0.6% de los que sobrevivieron<sup>7,8</sup>. En otra cohorte retrospectiva de 201 pacientes, 84 desarrollaron síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) y tuvieron un tiempo de protrombina significativamente mayor (11.7 vs. 10.6 segundos,  $p < 0.001$ ) y un dímero D elevado (1.16 vs. 0.52  $\mu$ g/ml,  $p < 0.001$ ) en el momento de la presentación, en comparación con los que no desarrollaron SDRA. De los 84 pacientes con SDRA, el 52.8% (44) murieron y tenían unos valores de dímero D significativamente más altos (3.95  $\mu$ g/ml [1.15-10.96]) que los que sobrevivieron (0.49  $\mu$ g/ml [0.31-1.18]);  $p = 0.001$ <sup>9</sup>. Es evidente que esta enfermedad confiere un alto riesgo de trombosis, por lo cual es indispensable utilizar una estrategia antitrombótica que ayude a prevenir los resultados adversos y un desenlace fatal en estos pacientes<sup>10</sup>.

## ¿Cuál es la incidencia de la tromboembolia venosa en la COVID-19?

En una cohorte prospectiva de 150 pacientes muy graves por COVID-19 ingresados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por insuficiencia respiratoria aguda hipoxémica, en dos hospitales de tercer nivel en Francia, se observó una alta prevalencia de complicaciones trombóticas, con tromboembolia pulmonar (TEP) en 25 (16.7%) de ellos a pesar de la anticoagulación profiláctica o terapéutica (tronco de la pulmonar en nueve casos, lobar en ocho casos, segmentaria en cinco casos y subsegmentaria en tres casos)<sup>11</sup>. En otro estudio se reportó una incidencia de TEV del 25%; en 81 pacientes críticamente enfermos por COVID-19, ocho fallecieron por TEV de

alto riesgo. De manera interesante, los investigadores observaron que los valores de dímero-D > 1500 ng/ml representaron un buen índice pronóstico para la identificación de TEV<sup>12</sup>. Cabe enfatizar que en este estudio ningún paciente recibió inicialmente tromboprofilaxis. Klok, et al.<sup>13</sup> evaluaron la incidencia de eventos tromboembólicos en tres hospitales de tercer nivel en Holanda, analizando a 184 pacientes con COVID-19 grave admitidos a la UCI; todos los pacientes recibieron tromboprofilaxis apropiada. La incidencia total acumulada de eventos trombóticos fue del 16.8% (31), siendo más frecuente la TEP aguda en 25 (13.5%) de ellos (TEP segmentaria en 18 casos y TEP subsegmentaria en 7 casos). Hubo dos casos de trombosis de la extremidad superior secundaria al uso de catéter, un caso de trombosis venosa profunda proximal de la extremidad inferior y tres pacientes tuvieron un evento vascular cerebral isquémico<sup>13</sup>.

### ¿Cuáles son los factores de riesgo para tromboembolia venosa en el paciente con COVID-19 grave?

Los factores de riesgo para TEV en los pacientes con COVID-19 grave son los mismos que tienen los pacientes hospitalizados en la UCI por otras causas: inmovilización prolongada, ventilación mecánica, catéter venoso central, uso de inotrópicos, deshidratación, factores de riesgo cardiovasculares como la cardiopatía isquémica, evento vascular cerebral previo, diabetes, hipertensión sistémica, obesidad, cáncer, enfermedad arterial periférica o antecedente de TEV, entre otros<sup>14</sup>. Sin embargo, tener COVID-19 grave confiere aún más riesgo; la tríada de Virchow (estasis venosa, disfunción endotelial e hipercoagulabilidad) se cumple perfectamente en estos pacientes<sup>15</sup>. Evaluar el riesgo de TEV en todo paciente que ingresa al hospital es un parámetro de calidad en la atención intrahospitalaria para la certificación de hospitales. Es imperativo evaluar el riesgo de TEV y aplicar tromboprofilaxis farmacológica en todo paciente con COVID-19, y más aún si se encuentra ingresado en la UCI, a menos que haya alguna contraindicación absoluta para ello (p. ej., trombocitopenia grave con < 25,000 cel/mm<sup>3</sup> o sospecha de sangrado activo). Hoy en día se dispone de una gran variedad de herramientas clínicas para estratificar el riesgo tromboembólico y hemorrágico en los pacientes hospitalizados (PADUA, CAPRINI, IMPROVE, IMPROVE DD)<sup>16-19</sup>.

### ¿Cuáles son las recomendaciones para el uso de tromboprofilaxis y anticoagulación en la COVID-19 grave?

Hasta ahora, la evidencia sobre tromboembolia en la COVID-19 no garantiza un cambio en la orientación actual sobre tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados, ni tampoco se ha reportado experiencia de tromboprofilaxis extendida en pacientes con COVID-19 grave que logra sobrevivir a la enfermedad. Sin embargo, la Sociedad Italiana de Trombosis y Hemostasia<sup>20</sup> recomienda considerar la tromboprofilaxis extendida después del alta en los pacientes con COVID-19 con mayor riesgo de TEV. La elección del esquema de tromboprofilaxis o de anticoagulación puede variar dependiendo de las características clínicas de cada paciente y del protocolo establecido por cada sociedad médica o institución hospitalaria<sup>21-23</sup>. El Foro de Anticoagulación y *Chest* han publicado recomendaciones específicas en cuanto al esquema de tromboprofilaxis que se pudiera aplicar en la COVID-19, incluyendo los pacientes más graves ingresados en la UCI<sup>24,25</sup>. La tabla 1 muestra una propuesta de evaluación del riesgo de TEV en pacientes con COVID-19 grave, recomendaciones en cuanto a estrategias de tromboprofilaxis y un esquema de anticoagulación terapéutica ante la alta sospecha clínica o la confirmación objetiva de TEV. La tabla 2 muestra algunas de las estrategias tromboprotectoras en escenarios clínicos especiales<sup>26,27</sup>.

### Perspectivas futuras y conclusiones

La experiencia acumulada hasta el día de hoy demuestra que los pacientes con COVID-19 tienen muy alto riesgo de trombosis, lo que les confiere peor pronóstico y mayor morbilidad. Las estrategias con diferentes esquemas de anticoagulación, tanto tromboprotectoras como terapéuticas, merecen ser estudiadas en profundidad por medio de nuevos ensayos clínicos, haciendo hincapié en qué subgrupo de pacientes son los candidatos idóneos para tromboprofilaxis extendida, así como valorar los riesgos hemorrágicos que acarrean dichas estrategias preventivas y terapéuticas en el área de la trombosis y la anticoagulación.

Actualmente se están llevando a cabo varios ensayos clínicos que nos darán la pauta a seguir respecto a las dosis de tromboprofilaxis o anticoagulación en los pacientes con COVID-19 (Tabla 3)<sup>28</sup>; mientras tanto, el actuar médico debe ser acorde con la evidencia científica disponible.

Tabla 1. Estrategias de tromboprofilaxis y anticoagulación en pacientes con COVID-19 grave neumónica\*

Anticoagulante	Dosis profiláctica	Dosis intermedia	Dosis terapéutica
<b>Enoxaparina</b>	< 80 kg: 40 mg s.c. c/24 h 80-99 kg: 60 mg s.c. c/24 h ≥100 kg: 80 mg s.c. c/24 h Reducir al 50% con depuración de Cr < 30 ml/min	1 mg/kg/día Niveles anti-Xa 0.3-0.6 UI	1 mg/kg c/12 h 1.5 mg/kg c/24 h Niveles anti-Xa 0.5- 1.0 UI
<b>Nadroparina</b>	≤ 70 kg: 3800 UI s.c. c/24 h > 70 kg: 5700 UI s.c. c/24 h Se reduce en 25-33% con depuración de Cr ≥ 30 y < 50 ml/min	NA	< 50 kg: 3800 UI c/12 h 50-59 kg: 4750 UI c/12 h 60-69 kg: 5700 UI c/12 h 70-79 kg: 6650 UI c/12 h 80-89 kg: 7600 UI c/12 h ≥ 90 kg: 8550 UI c/12 h Se reduce en 25-33% con depuración de Cr ≥ 30 y < 50 ml/min
<b>Dalteparina</b>	< 49 kg: 2500 UI s.c. c/24 h 50-99 kg: 5000 UI s.c. c/24 h 100-139 kg: 7500 UI s.c. c/24 h 140-180 kg: 5000 UI s.c. c/12 h	NA	200 UI/kg (máximo 25,000 UI/24 h)
<b>Fondaparinux<sup>†</sup></b>	2.5 mg c/24 h (depuración de Cr > 30 ml/min)	NA	< 50 kg: 5 mg s.c. c/24 h 50-100 kg: 7.5 mg s.c. c/24 h > 100 kg: 10 mg s.c. c/24 h
<b>Heparina no fraccionada</b>	5000 UI c/8-12 h	NA	80 U/kg o 5000 U en bolo i.v. seguido de infusión continua de 18 U/kg/h o 1300 U/h ajustado a una actividad anti-Xa de 0.4-0.8 UI

i.v.: intravenoso; s.c.: subcutáneo; NA: no aplica.

\*Estrategia de tromboprofilaxis o anticoagulación contraindicada si < 25,000 plaquetas, hemorragia activa o alto riesgo de hemorragia (IMPROVE > 7)<sup>17-19</sup>.<sup>†</sup>Utilizar fondaparinux en caso de antecedente trombótico por trombocitopenia inducida por heparina.

Tabla 2. Recomendaciones de esquema de tromboprofilaxis y anticoagulación en situaciones especiales

Paciente hospitalizado por COVID-19 grave		Alta sospecha clínica o diagnóstico confirmado de TVP o TEP		
Situación especial*	Anticoagulante	Dosis convencional	Dosis intermedia	Dosis terapéutica
<b>Insuficiencia renal</b>	Enoxaparina Depuración de Cr: > 30 ml/min 20-30 ml/min < 20 ml/min	40 mg s.c. c/24 h 30 mg s.c. c/24 h HNF 5000 U c/8 o 12 h	NA	Individualizar caso, en particular si hay deterioro agudo de la función renal progresivo, cambio a HNF
<b>Obesidad</b>	IMC > 40-49 IMC > 50	40 mg s.c. c/12 h 60 mg s.c. c/12 h	NA	Individualizar cada caso
<b>Embarazo y puerperio</b>	< 50 kg 51-90 kg 91-130 kg > 130 kg	20 mg s.c. c/24 h 40 mg s.c. c/24 h 60 mg. s.c. c/24 h 80 mg s.c. c/24 h	40 mg s.c. c/12 h	1 mg/kg c/12 h o 1.5 mg/kg c/24 h
	Dalteparina	5000 UI s.c. c/24 h	7500 UI s.c. c/24 h	200 UI/kg c/24 h o 100 UI/kg c/12 h
	Tinzaparina	4500 UI s.c. c/24 h	NA	175 UI/kg c/24 h
	Nadroparina	2850 UI s.c. c/24 h	NA	NA
<b>Anticoagulación actual con ACOD</b>	Hacer cambio a HBPM o HNF a dosis terapéuticas a su ingreso hospitalario		NA	

ACOD: anticoagulantes orales directos; Cr: creatinina; HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada; IMC: índice de masa corporal; NA: no aplica; s.c.: subcutáneo; TEP: tromboembolia pulmonar; TVP: trombosis venosa profunda.

\*Implica que no hay consenso o hay poca evidencia científica sólida en el manejo de la tromboprofilaxis y la anticoagulación en estos subgrupos de pacientes<sup>23,26,27</sup>.

Tabla 3. Ensayos clínicos de tromboprofilaxis a dosis intermedia vs. anticoagulación en pacientes con COVID-19<sup>28</sup>

Estudio clínico	N.º registro en ClinicalTrials.gob	Fase	Antitrombótico	Dosis	Fecha de inicio	Fin de reclutamiento	N
COVI-DOSE*	NCT04373707	4	HBPM	Dosis profiláctica ajustada a peso vs. dosis profiláctica baja	13 de mayo de 2020	Octubre de 2020	602
X-covid 19†	NCT04366960	3	HBPM	40 mg c/24 h vs. 40 mg c/12 h	14 de mayo de 2020	Noviembre de 2020	2712
Anticoagulation Strategies in COVID-19	NCT04359277	3	HBPM HNF	Anticoagulación vs. tromboprofilaxis	21 de abril de 2020	21 de abril de 2021	1000
ATTACC‡	NCT04372589	3	HBPM HNF	Anticoagulación vs. tromboprofilaxis	20 de mayo de 2020	Enero de 2021	3000

HBPM: heparina de bajo peso molecular; HNF: heparina no fraccionada.

\*Dosis ajustada por peso frente a dosis fijas bajas de HBPM para la prevención de la tromboembolia venosa en pacientes con COVID-19.

†Comparación de dos dosis de enoxaparina para la tromboprofilaxis en pacientes hospitalizados con COVID-19.

‡Terapia antitrombótica para disminuir las complicaciones de la COVID-19.

## Financiamiento

Manuscrito apoyado y respaldado por la Sociedad Mexicana de Trombosis y Hemostasia (SOMETH).

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Sohrabi C, Alsaifi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: a review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020;76:71-6.
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 — 11 March 2020. Disponible en: <https://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>
3. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507-13.
4. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62.
5. Bikdelli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2950-73.
6. Kasinathan G, Sathar J. Haematological manifestations, mechanisms of thrombosis and anticoagulation in COVID-19 disease: a review. *Ann Med Surg.* 2020;56:173-7.
7. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844-7.
8. Thachil J, Wada H, Gando S, Falanga A, Cattaneo M, Levi M, et al. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1023-26.
9. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180:934-43.
10. Arachchilage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:1233-4.
11. Helms J, Tacquard C, Severac F, 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.
12. 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;18:1421-4.
13. Klok FA, Cruip MJ, Van der Meer MJ, Arbous MS, Gomers DA, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.
14. Minet C, Potton L, Bonadona A, Hamidfar-Roy R, Somohano CA, Lugosi M, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis. *Crit Care.* 2015;19:287.
15. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM, et al. Recommendations on antithrombotic treatment during the COVID-19 pandemic. Position statement of the Working Group on Cardiovascular Thrombosis of the Spanish Society of Cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 2020;73:749-57.
16. Spyropoulos AC, Anderson FA Jr, Fitzgerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. *Chest.* 2011;140:706-14.
17. Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolini B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. *J Thromb Haemost.* 2010;8:2450-7.
18. Caprini JA. Thrombosis risk assessment as a guide to quality patient care. *Dis Mon.* 2005;51:70-8.
19. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Peluso C, Spiro TE, De Sanctis Y, et al. Modified IMPROVE VTE Risk Score and elevated D-dimer identify a high venous thromboembolism risk in acutely ill medical population for extended thromboprophylaxis. *TH Open.* 2020;4:e59-e65.
20. Marietta M, Ageno W, Artoni A, De Candia E, Gresele P, Marchetti M, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISET). *Blood Transfus.* 2020;18:167-9.
21. Susem S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue Huet D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care.* 2020;24:364.
22. Maldonado E, Tao D, Mackay K. Antithrombotic therapies in COVID-19 disease: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2020;35:2698-706.
23. Schünemann HJ, Cushman M, Burnett AE, Kahn SR, Beyer-Westendorf J, Spencer FA, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: prophylaxis for hospitalized and non-hospitalized medical patients. *Blood Adv.* 2018;2:3198-225.
24. Barnes GD, Burnett A, Allen A, Blumenstein M, Clark NP, Cuker A, et al. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50:72-81.
25. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019. *CHEST Guidelines and Expert Panel Report.* *Chest.* 2020;158:1143-63.
26. Sebaaly J, Covert K. Enoxaparin dosing at extremes of weight: literature review and dosing recommendations. *Ann Pharmacother.* 2018;52:898-909.
27. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombotic therapy, and pregnancy. *Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed.* American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest.* 2012;141 (2 Suppl):e691S-e736S.
28. Marchandot B, Trimaile A, Curtiada A, Matsushita K, Jesel L, Morel O. Thromboprophylaxis: balancing evidence and experience during the COVID-19 pandemic. *J Thromb Thrombolysis.* 2020 Jul 21;1-10. doi: 10.1007/s11239-020-02231-3. Online ahead of print.