

Recomendaciones en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con infección por COVID-19

Recommendations on the treatment of venous thromboembolic disease on patients with COVID-19

Luis G. Morales-Galina^{1*}, Luis O. Bobadilla-Rosado² y Carlos A. Hinojosa²

¹Servicio de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular, Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío, León, Guanajuato; ²Departamento de Angiología, Cirugía Vascular y Endovascular, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México. México

Resumen

Desde el inicio de la llamada pandemia por el síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus 2 (SARS-CoV-2) se han publicado numerosos reportes de complicaciones tromboembólicas tanto venosas como arteriales en pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Todavía no se conocen con exactitud los mecanismos a través de los cuales los pacientes desarrollan un estado de hipercoagulabilidad, inclusive con mayor frecuencia que pacientes en las unidades de cuidados intensivos con otro tipo de padecimientos. Una de las estrategias fundamentales para evitar complicaciones en estos pacientes es la profilaxis o tratamiento anticoagulante. El objetivo de este trabajo de investigación consiste en orientar en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con COVID-19 hospitalizados. El presente artículo presenta una revisión de los artículos más destacados con recomendaciones específicas tanto para la profilaxis como para el tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con COVID-19, tanto hospitalizados graves como no graves, duración del tratamiento y esquema de medicamentos al egreso hospitalario. Las estrategias de tratamiento para estas complicaciones son aún inciertas, y hasta que no se encuentre una estrategia efectiva para evitarlas, las recomendaciones internacionales son nuestra mejor opción.

Palabras clave: Infecciones por coronavirus. Trombosis venosa. Resultados clínicos.

Abstract

Since the beginning of the COVID-19 pandemic there has been many reports regarding venous and arterial thrombotic complications in patients infected with the SARS-CoV-2 virus, however the exact mechanisms for patients with COVID-19 to develop hypercoagulability states are still unknown. Prophylactic anticoagulation is considered a fundamental strategy to avoid the aforementioned complications. The objective of the present review is to guide the treatment of thromboembolic venous disease in hospitalized patients infected with SARS-CoV-2. The present article aims to review on specific recommendations of thromboembolic prophylaxis for the treatment of venous thrombotic disease in COVID-19 hospitalized patients. Hence, we differentiate between critically and non-critically ill patients as well as the duration of treatment and the recommended strategies when discharging these patients. There is still uncertainty regarding treatment options for the aforementioned complications, until an effective strategy is found, international recommendations are our best option to follow.

Key words: Coronavirus infection. Venous thrombosis. Clinical outcomes.

Correspondencia:

*Luis G. Morales-Galina
E-mail: moralesgalinadr@gmail.com

Fecha de recepción: 21-08-2020

Fecha de aceptación: 01-09-2020
DOI: 10.24875/RMA.20000030

Disponible en internet: 26-10-2020

Rev Mex Angiol. 2020;48(3):70-76
www.RMAngiologia.com

0377-4740/© 2020 Sociedad Mexicana de Angiología y Cirugía Vascular y Endovascular, A.C. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es un síndrome respiratorio agudo severo causado por un coronavirus, clasificado como SARS-CoV-2. Estos patógenos son una familia de virus RNA identificados hace décadas, pero cuyo potencial epidémico no fue reconocido hasta el 2002 con el brote de SARS-CoV¹. Así, correspondiendo al potencial epidémico de esta familia, el SARS-CoV-2 ha provocado la muerte de la población vulnerable a nivel mundial, especialmente la que cuenta con comorbilidades de tipo cardiovasculares².

Aunque en la literatura internacional se encuentra bien establecido que el compromiso respiratorio es la característica principal de la infección causada por este virus, reportes subsecuentes han descrito que existe una coagulopatía bien establecida asociada al COVID-19³. Estudios *post mortem* del endotelio pulmonar mostraron cambios significativos en la morfología endotelial, con disrupción de las uniones intercelulares, edema celular y pérdida de contacto con la membrana basal, comparado con autopsias realizadas en pacientes con influenza A (H1N1) y pacientes controles⁴. De igual forma, se ha demostrado que el SARS-CoV-2, como otros microorganismos, desencadena una coagulopatía a través de la respuesta inflamatoria, específicamente a través de la secreción de gránulos densos de polifosfatos secretados por las plaquetas, lo cual acelera la activación del factor V y disminuye la actividad anticoagulante de la vía del factor tisular, causando la producción de fibrina más gruesa y resistencia a la fibrinolisis^{5,6}.

COVID-19 y trombosis

El estado protrombótico en esta patología resulta del daño endotelial vascular, causando trombocitopenia a largo plazo, además de una reducción de los anticoagulantes naturales, así como la activación hemostática. Aunque el mecanismo exacto aún no se conoce, este parece estar más relacionado con la respuesta inflamatoria que con las propiedades del mismo virus⁷. Así, la asociación de esta familia de virus con complicaciones de tipo trombóticas no es novedosa, existiendo reportes previos de estas complicaciones en pacientes con infecciones por coronavirus descritos en el pasado coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (SARS CoV-1 y MERS-CoV), como reportaron Giannis, et al. en una revisión publicada en junio de este año⁸.

En pacientes con COVID-19 en unidades de terapia intensiva se ha reportado una incidencia del 31% de

complicaciones trombóticas, así como un 23% de embolia pulmonar detectada por angiotomografía de tórax⁹.

Las formas tanto directas como indirectas en las cuales dicha infección afecta a los pacientes incluyen la presencia de factores protrombóticos en pacientes en estado crítico, como son la hipoxia, la estasis sanguínea y el daño endotelial provocado por el virus, así como por la necesidad de obtener accesos venosos y arteriales. Del mismo modo, el daño endotelial parece ser inducido por una replicación viral dentro de células endoteliales, que provoca una posterior infiltración de células inflamatorias al endotelio, lo que da como resultado una apoptosis de estas con posterior daño microcirculatorio⁶.

Así mismo, existen reportes de un aumento en la incidencia de coagulación intravascular diseminada, aunada a una respuesta inflamatoria severa. Todos estos factores contribuyen a un difícil manejo del paciente con infección severa por COVID-19, lo que hace prioritario el tratamiento y prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en dichos pacientes¹⁰.

Evaluación de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes COVID-19

Una de las escalas más utilizadas desde 1991 para la determinación del riesgo de trombosis en pacientes quirúrgicos fue diseñada por Caprini, et al¹¹, y logró ser la base para varias modificaciones de acuerdo con el estado del paciente. En un artículo publicado recientemente por Tsaplin, et al.¹², con contribución del mismo Dr. Joseph Caprini, se propone una modificación de esta misma escala para pacientes con infección grave por SARS-CoV2, lo que llamaron como escala de CAPRINI-COVID-19. Esta escala adiciona la sintomatología del COVID-19, con o sin elevación del dímero D, determinando que cualquiera de las modificaciones de la escala de Caprini tiene una correlación significativa con el riesgo de ETV o evolución desfavorable, con alto índice de predicción. Además, se determinó el porcentaje de pacientes que presentaron cada uno de los factores de riesgo (**Tabla 1**).

En dicho estudio agregaron los apartados de COVID-19 asintomático, sintomático y con presencia de dímero D elevado, otorgando 2, 3 y 5 puntos, respectivamente, realizando dicha evaluación durante la admisión y el egreso del paciente, ya sea por mejoría o defunción.

Tabla 1. Distribución de los factores de riesgo individuales para ETV de acuerdo con la escala de Caprini

Factor de riesgo	Score	Pacientes (%)
Edad 41-60 años	1	45
Edema de miembros inferiores	1	19
Venas varicosas	1	19
Obesidad (IMC >25)	1	78
Cirugía menor	1	0
Sepsis (< 1 mes)	1	43
Infarto agudo al miocardio	1	0
Insuficiencia cardíaca congestiva (< 1mes)	1	14
Paciente postrado en cama por condición médica	1	100
Antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal	1	2
Antecedente de cirugía mayor (< 1mes)	1	0
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	1	5
Enfermedad grave pulmonar, incluyendo neumonía	1	100
Anticonceptivos orales o terapia de remplazo hormonal	1	0
Embarazo o posparto (< 1mes)	1	0
Antecedente de aborto recurrente o espontáneo (> 3) nacimiento prematuro con toxemia o restricción del crecimiento	1	0.6
Edad 61-74 años	2	36
Acceso venoso central	2	13
Arroscopia de rodilla	2	0
Cirugía mayor (> 45 min)	2	0
Cáncer (activo o antecedente)	2	0
Cirugía laparoscópica (> 45 min)	2	0
Confinamiento en cama (> 45 min)	2	8
Yeso de inmovilización	2	0
COVID-19 asintomático	2	0
Edad 75 años o más	3	11
Antecedente de TVP/EP	3	4
Historia familiar de trombosis	3	0
Factor V Leiden positivo	3	0
Protrombina 20210A positiva	3	0
Homocisteína sérica elevada	3	0
Trombocitopenia inducida por heparina	3	0
Anticoagulante lúpico positivo	3	0
Anticuerpos anticardiolipinas positivas	3	0
Dímero D > 0.5 microgramos por mililitro de límite normal	3	61
Dímero D > 3 del límite normal	3	9
COVID-19 sintomático	3	39
Evento vascular cerebral (< 1 mes)	5	0
Politraumatismo	5	0
Arroplastia mayor electiva de miembro inferior	5	0
Fractura de pelvis, cadera o pierna (< 1mes)	5	0
Lesión espinal aguda, parálisis (< 1 mes)	5	0
COVID-19 sintomático con dímero D positivo	5	61

EP: embolia pulmonar; ETV: enfermedad tromboembólico venosa; IMC: índice de masa corporal; TVP: trombosis venosa profunda.

Diagnóstico de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con COVID-19

Sin duda, el diagnóstico de la ETV es principalmente clínico como en el caso de la trombosis venosa profunda (TVP), donde los ya bien conocidos criterios de Wells pueden incluso orientar a la terapia anticoagulante sin necesidad de realización de estudios de gabinete, ya que, como es bien sabido, los estudios como resonancia magnética, flebotomografía o venografía en el paciente grave con altas posibilidades de contagio a otros pacientes o al personal de salud se deben indicar solo en casos extremadamente necesarios y bajo la premisa del riesgo-beneficio. La realización de estudios Doppler dúplex venoso en forma rutinaria en los pacientes con COVID-19 sin síntomas no ha demostrado ninguna utilidad y no se encuentra recomendado en estos momentos¹³.

Si la evaluación clínica indica la presencia de un cuadro de TVP, se deberá realizar un estudio Doppler dúplex en la cama del paciente enfocado únicamente a la comprensibilidad del sistema venoso profundo para evitar el riesgo de contagio al personal, siempre y cuando modifique la decisión terapéutica en cuanto a la anticoagulación¹⁴.

Dímero D

En numerosos estudios se ha demostrado que los niveles de dímero D se correlacionan con la severidad del cuadro por infección por SARS-CoV2, sin embargo, no se recomienda su uso como método diagnóstico, y se recomienda su utilización como factor pronóstico y de seguimiento durante la estancia del paciente en las unidades de cuidados intensivos¹⁵, así mismo se recomiendan otras determinaciones en sangre al ingreso y durante el seguimiento de los pacientes con COVID-19¹⁴ (**Tabla 2**).

El uso de dímero D como factor pronóstico, así como predictor de complicaciones trombóticas, ha sido descrito por varios autores. Al-Samkari, et al.³ describieron en un artículo multicéntrico que involucró a 400 pacientes con diagnóstico de COVID-19 que la presencia de un dímero D elevado (1,001-2,500 ng/ml y > 2,500 ng/ml) al momento del diagnóstico fue predictor de complicaciones trombóticas, con una razón de momios de 3.04 y 6.79, respectivamente.

Recomendaciones antitrombóticas para pacientes con COVID-19

Por los mecanismos ya descritos con anticipación, la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia

Tabla 2. Exámenes de laboratorio mínimos necesarios en pacientes con COVID-19, previo a la terapia con anticoagulación

Biometría hemática	La determinación del conteo plaquetario debe realizarse previamente a la terapia anticoagulante
TP, TPT, INR	Determinación inicial y de seguimiento de acuerdo con los requerimientos durante la terapia anticoagulante
Fibrinógeno (PDF)	Su elevación es de mal pronóstico e indica probable coagulación intravascular diseminada
Dímero D	En pacientes con COVID-19, su elevación > 1.5 mg/dl puede ser de mal pronóstico y aumenta el riesgo de ETV

ETV: enfermedad tromboembólica venosa; INR: índice internacional normalizado; PDF: producto de degradación del fibrinógeno; TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina.

recomienda que todos los pacientes con COVID-19 que requieran hospitalización deben recibir tratamiento profiláctico antitrombótico¹⁶. Así, la profilaxis no ha de ser solo farmacológica, sino mecánica, de acuerdo con su riesgo, lo que incluye uso de prendas compresivas con graduación especial y compresión neumática intermitente, según su escala de evaluación de CAPRINI, como se comentó previamente^{6,11,17}.

Terapia anticoagulante profiláctica en pacientes hospitalizados no graves con COVID-19

La profilaxis se puede realizar con heparina no fraccionada (HNF) o con heparina de bajo peso molecular (HBPM). Esta última ofrece la ventaja de poderse aplicar una vez al día y con menor incidencia de trombocitopenia secundaria¹³. De la misma forma, se ha reportado que la heparina, además de sus efectos anticoagulantes, presenta propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras, también se ha descrito que su uso profiláctico reduce de forma significativa la mortalidad a 28 días, en especial en pacientes con coagulopatía inducida por sepsis¹⁸.

De acuerdo con las recomendaciones del subcomité del foro venoso americano se consideran los siguientes puntos acerca de la profilaxis¹⁴:

- HBPM 30 mg subcutáneos cada 12 horas o 40 mg cada 6 horas con ajustes específicos en obesidad e insuficiencia renal.
- En pacientes obesos con índice de masa corporal (IMC) > 35 o pacientes de alto riesgo (Caprini > 8), se deberá duplicar la dosis a 60 mg cada 12 horas.
- En insuficiencia renal con depuración de creatinina < 30 ml/min o lesión renal aguda, se recomienda el uso de 5,000 U de HNF subcutánea cada 8 horas.

- Si hay sospecha o antecedente de trombocitopenia inducida por heparina, utilizar Fondaparinux.
- Si hay conteo plaquetario < 30,000, sangrado activo significativo o contraindicación absoluta para anti-coagulación, se utilizan solo medidas mecánicas antiembólicas.
- No se deben de utilizar los anticoagulantes orales directos como profilaxis.

Los nuevos anticoagulantes o anticoagulantes directos orales pueden interferir con otros medicamentos como inmunosupresores o antivirales, por lo que no se recomienda su uso durante la hospitalización, además de que no se encuentra el antídoto reverso en muchos hospitales, sin embargo, son una buena opción, por encima de los antagonistas de la vitamina K, para el tratamiento ambulatorio extendido de los pacientes con COVID-19¹⁹.

Duración de la profilaxis

Debido a que se ha reportado que, del total de casos de ETV en pacientes con COVID-19, hasta un 60% puede ocurrir durante el periodo de egreso hospitalario, se recomienda continuar con la profilaxis por al menos 2 y hasta 6 semanas posteriores al alta del paciente, ya sea con HBPM o con anticoagulantes orales directos (rivaroxabán, betrixabán)²⁰, siempre y cuando se evalúe previamente al egreso tanto el riesgo de ETV con las escala de Caprini como el riesgo de sangrado utilizando alguna escala de medición (e.g. HAS-BLED) para determinar la dosis correcta²¹ (Tablas 3 y 4).

Terapia anticoagulante en pacientes graves con COVID-19

En pacientes con COVID-19 grave se ha descrito una fuerte asociación con la elevación de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), así como con las interleucinas 1 y 6 (IL-1, IL-6), que cumplen un papel importante en la activación de la cascada de coagulación^{1,22}.

Los pacientes ingresados en las unidades de terapia intensiva o cuidados críticos tienen múltiples factores de riesgo para desarrollar ETV, con una letalidad reportada en centros especializados a nivel mundial del 42%, porcentaje que puede variar de forma importante en países en vías de desarrollo²³. Existen diversos factores que se asocian con la presencia de ETV en pacientes ingresados en unidades de terapia intensiva, la inmovilización, sepsis, sedación y presencia de catéteres venosos centrales son algunos de estos¹⁷.

Tabla 3. Escala HAS-BLED para determinar riesgo de hemorragia por tratamiento anticoagulante

H	Hipertensión (TA > 160 mmHg)	1
A	Función renal alterada (diálisis crónica, trasplante renal o creatinina sérica > 200 $\mu\text{mol/l}$)	1
A	Función hepática alterada (enfermedad hepática crónica o alteración bioquímica de la función hepática: bilirrubina > 2x o AST o ALT o FA > 3x el límite normal)	1
S	Accidente cerebrovascular previo	1
B	Sangrado (historia previa de sangrado o predisposición al sangrado)	1
L	INR lábil (INR inestable, elevado o < del 60% del tiempo en su rango)	1
E	Edad > 65 años	1
D	Fármacos que predisponen al sangrado (antiplaquetarios, antiinflamatorios no esteroideos)	1
D	Alcohol	1

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FA: fosfatasa alcalina; TA: tensión arterial.

Tabla 4. Interpretación de la escala HAS-BLED

Riesgo de sangrado		
Puntuación de HAS-BLED	Riesgo de sangrado	Tasa estimada de sangrado tras 1 año de tratamiento anticoagulante oral
0	Bajo	0.6-1.13%
1	Moderado	1.88-3.2%
2	Moderado	1.88-3.2%
3 o más	Alto	4.9-19.6%

Los pacientes que tienen confirmado ETV asociado a COVID-19 deberán recibir la terapia anticoagulante a dosis completas o altas de no tener contraindicación alguna.

Así mismo, en los pacientes graves que no se ha demostrado ETV, se tiene que estratificar el riesgo a través de alguna escala de evaluación (e.g. Caprini) o marcadores biológicos (e.g. dímero D > 3 veces de la basal) o IMC > 30 en cuyo caso se recomienda el uso de dosis completas o altas (1 mg/kg dos veces por día). En el caso de utilizar HNF, esta se deberá monitorizar estrictamente con niveles de anti-factor Xa entre 0.30 y 0.70 UI/ml o con tiempo parcial de Tromboplastina (TPT), cuyos valores se deberán llevar a 2 o 3 veces el valor inicial, como se realiza en forma convencional^{13,14}.

Del mismo modo, autores como Al-Samkari, et al.³ han descrito en su estudio que la incidencia de complicaciones trombóticas y hemorrágicas en pacientes críticos fue similar a la que ha sido reportada en pacientes críticos sin COVID-19. De tal forma que advierten ser cautos con indicar dosis elevadas de profilaxis anticoagulante en todos los pacientes que ingresen a terapia intensiva, tomando en cuenta que las complicaciones de este tipo parecen ser causadas por la inflamación secundaria y no por la fisiopatología viral.

Existen estudios en los que se administran dosis alta de anticoagulación, en especial en pacientes con obesidad mórbida (índice de masa corporal > 40 kg/m²), siempre y cuando no existan contraindicaciones por riesgo de sangrado determinado por las escalas de riesgo de sangrado como la HAS-BLED²⁴.

De acuerdo con las recomendaciones del subcomité del foro venoso americano, se consideran los siguientes puntos acerca del tratamiento en pacientes graves o con ETV demostrada¹⁴:

- La HNF se prefiere por su fácil reversibilidad.
- La HBPM se prefiere por sus propiedades antiinflamatorias.
- El uso de Fondaparinux se reserva para los casos de trombocitopenia inducida por heparina.
- EL uso de cumarínicos está contraindicado en pacientes críticos.

Recomendaciones para el egreso de pacientes con COVID-19¹⁴

- Si se diagnosticó ETV asociada, se deberá completar el esquema de anticoagulación a dosis terapéuticas por al menos 3 meses y realizar una evaluación del riesgo posterior para determinar si se puede suspender el tratamiento o se requiere de algún esquema extendido.
- Los pacientes sin ETV demostrada, pero con alto riesgo, como son pacientes con obesidad mórbida o Caprini > 8 (al egreso), deberán recibir la terapia profiláctica adecuada por al menos 6 semanas.
- Los pacientes que al ingreso demuestran niveles altos de dímero D (< 3 veces del basal), pero que no se demostró ETV por imagen, deberán recibir dosis terapéuticas por al menos 2 a 3 semanas o hasta que se considere sin actividad viral. En caso de que continúe sin demostrarse ETV, se deberá disminuir a dosis profilácticas para completar 6 semanas de tratamiento.

– La terapia tanto profiláctica como anticoagulante en pacientes egresados podrá ser tanto con HBPM como con los anticoagulantes orales de acción directa, estos últimos se prefieren por su administración oral y por su dosificación. Nuevamente, los cumarínicos no se recomiendan, ya que la monitorización de su efecto terapéutico requiere contacto con el paciente y probable fuente de contagio.

Conclusión

El estado protrombótico de cualquier paciente en una unidad de cuidados intensivos es bien conocido y se aplican ya las terapias tanto profilácticas como terapéuticas a nivel mundial, sin embargo, existe un grupo de pacientes que por la complejidad de la atención y el riesgo de contagio no se les pudo determinar con exactitud si cursa con algún evento tromboembólico específico. Es en esos casos donde la determinación del riesgo con escalas como Caprini y el uso de biomarcadores como el dímero D nos pueden orientar en cuanto a la severidad del caso, permitiéndonos una actuación a tiempo con el objetivo de evitar desenlaces fatales.

La infección por el nuevo SARS-CoV2 es nueva para todos nosotros y las estrategias para el tratamiento de las complicaciones como son los eventos tromboembólicos, tanto venosos como arteriales, son aún inciertas, sin embargo, las recomendaciones encontradas en este artículo pueden ayudar a los médicos en las distintas unidades hospitalarias tanto de cuidados críticos como hospitalarios para reducir la mortalidad asociada por dichas complicaciones.

La recopilación de la información, tratamiento y recomendaciones en este caso especial y sin precedente para muchos de nosotros, se debe compartir, ya que las estrategias de actuación deben de intentarse realizar tan rápido como sea posible. Sabemos que la propagación del virus en poblaciones vulnerables y no vulnerables crece exponencialmente dentro de cada país y depende de las medidas de prevención de contagios.

Hasta que no encuentre una terapia efectiva para evitar las compilaciones provocadas por el COVID-19, la investigación clínica y las recomendaciones internacionales son nuestra única arma contra él.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía

1. Miesbach W, Makris M. COVID-19. Coagulopathy, Risk of Thrombosis, and the Rationale for Anticoagulation. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020 Jan-Dec; 26:1076029620938149.
2. Zhu N, Zhang D, Wang W, Li X, 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.
3. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH, Carlson JCT, Fogerty AE, Waheed A, et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489-500.
4. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;383(2):12.
5. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2013;13(1):34-45.
6. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood.* 2020;135(23):2033-40.
7. Bikdell 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. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(23):2950-73.
8. Giannis D, Zlogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362.
9. Grillet F, Behr J, Calame P, Aubry S, Delabrousse E. Acute Pulmonary Embolism Associated with COVID-19 Pneumonia Detected with Pulmonary CT Angiography. *Radiology.* 2020;296(3):E186-8.
10. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020;191:145-7.
11. Caprini JA, Arcelus JI, Hasty JH, Tamhane AC, Fabrega F. Clinical assessment of venous thromboembolic risk in surgical patients. *Semin Thromb Hemost.* 1991;17 Suppl 3:304-12.
12. Tsaplin S, Schastlivtsev I, Lobastov K, Zhuravlev S, Barinov V, Caprini J. The validation of the original and modified Caprini score in COVID-19 patients. June 23, 2020. medRxiv preprint.
13. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, Connors JM, Hunt BJ, Iba T, et al. Scientific and Standardization Committee communication: Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(8):1859-65.
14. The COVID-19 Sub-Committee of the American Venous Forum. Considerations in prophylaxis and treatment of VTE in COVID-19 Patients. 2020 [cited 2020 May 29]. Disponible en: <https://www veinforum.org/wp-content/uploads/2020/04/COVID-19-White-Paper-04-17-2020-FINAL-1.pdf>.
15. Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva.* 2020 Jun 17:S0210-5691(20)30187-X.
16. Thachil J, Tang N, 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(5):1023-6.
17. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol.* 2020;189(5):846-7.
18. 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(3):167-9.
19. Hunt B, Retter A, McClintock C. Practical guidance for the prevention of thrombosis and management of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation of patients infected with COVID-19. [Último acceso: 10 de abril de 2020]. Disponible en: <https://thrombosisuk.org/covid-19-thrombosis.php>.
20. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, Lu W, Suh E, Yuan Z, et al. Improved Benefit Risk Profile of Rivaroxaban in a Subpopulation of the MAGELLAN Study. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2019 Jan-Dec;25:1076029619886022.
21. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, De Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) to Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in Patients with Atrial Fibrillation. *CHEST Journal.* 2010;138(5):1093-100.
22. Levi M, Thachil J, Iba T, Levy JH. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19. *Lancet Haematol.* 2020;7(6):e438-e440.
23. Fu L, Wang B, Yuan T, Chen X, Ao Y, Fitzpatrick T, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in China: a systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;80(6):656-65.
24. Cohoon KP, Mahé G, Tafur AJ, Spyropoulos AC. Emergence of Institutional Antithrombotic Protocols for Coronavirus 2019. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020;4:510-7.