

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN
PACIENTES CRÍTICOS CON COVID-19.**

AUTORA: CASTRO OSORIO ROSSANA ELIZABETH

ASESOR: FAJARDO ARRIOLA CARLOS EDUARDO

PIURA – PERÚ

2020

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN
PACIENTES CRÍTICOS CON COVID-19.**

AUTORA: CASTRO OSORIO ROSSANA ELIZABETH

ASESOR: FAJARDO ARRIOLA CARLOS EDUARDO

PIURA – PERÚ

2020

“INDICE

1. Título	3
2. Autores.....	3
3. Resumen.....	3
4. Introducción.....	4
5. Materiales y métodos	5
6. Fisiopatología de la hipercoagulabilidad en COVID-19.....	6
7. Características clínicas de los pacientes críticos con COVID-19	9
8. Evaluación de la coagulación intravascular diseminada (CID) y la coagulopatía inducida por sepsis (CIS)	14
9. Tratamiento de coagulopatías en pacientes críticos de COVID-19: Estado del arte	15
10. Pronóstico y mortalidad de los pacientes tratados con antitrombóticos.	24
11. Conclusiones.....	26
12. Referencias bibliográficas”	27

1. Título

Eficacia y seguridad del tratamiento antitrombótico en pacientes críticos con COVID-19.

2. Autores

2.1. Autor(a): Rossana Elizabeth Castro Osorio

2.2. Asesor(a): Dr. Carlos Eduardo Fajardo Arriola

3. Resumen

La enfermedad por el nuevo coronavirus-2019 (COVID-19) es causada por coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave y se caracteriza por una respuesta inflamatoria exagerada que puede conducir a manifestaciones graves como síndrome respiratorio agudo, sepsis, coagulopatía y muerte en una proporción de pacientes. Las personas con COVID-19 pueden tener una serie de anomalías de coagulación complejas y variadas (en la dirección de un estado de hipercoagulabilidad subyacente), lo que genera dudas sobre las evaluaciones e intervenciones adecuadas para prevenir o tratar la trombosis. Dada la carga trombótica de COVID-19, la tromboprofilaxis con heparina de bajo peso molecular se considera actualmente una prioridad terapéutica, teniendo en cuenta también las propiedades antiinflamatorias de este agente anticoagulante, sin embargo, la evidencia es limitada y el manejo debe individualizarse para cada paciente según sus características.

Palabras clave: COVID-19, coagulopatía, anticoagulantes.

4. Introducción

La enfermedad por el nuevo coronavirus-2019 (COVID-19), es una enfermedad causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés) identificada a finales de 2019 en Wuhan, China, y que se ha ido diseminando progresivamente a nivel mundial, hasta ser considerada una enfermedad pandémica (1-3). Esta enfermedad tiene manifestaciones clínicas leves en la mayoría de los pacientes, sin embargo, en algunos de estos causa un síndrome respiratorio agudo severo (4, 5).

La neumonía causada por el SARS-CoV-2, principalmente de tipo intersticial, conlleva a un síndrome inflamatorio infeccioso severo (6, 7), que está caracterizado de manera típica por alteraciones en la coagulación, es decir por un estado de hipercoagulabilidad. Aunque la fisiopatología es desconocida, esta puede ser atribuida a tres mecanismos como son la lesión endotelial causada por el SARS-COV-2 o por reactantes de fase aguda tales como la interleucina 6, estasis en el flujo sanguíneo debido a la inmovilización de los pacientes o por la alteración de factores protrombóticos tales como factor VIII en niveles elevados, fibrinógenos, micropartículas trombóticas, trampas extracelulares de neutrófilos y aumento de la viscosidad sanguínea (8-10).

Estas alteraciones de la coagulación han mostrado en distintos estudios que pacientes con COVID-19 presentan tromboembolismo pulmonar (11, 12). Además, se ha visto que aproximadamente la tercera parte de los pacientes que desarrollan enfermedad crítica asociada a COVID-19, presentan trombosis arteriales en miembros inferiores (13, 14). De acuerdo con estos hallazgos se han propuesto terapias para anticoagular

estos pacientes, basados en la experiencia con otras patologías y práctica clínica habitual (15-17).

En la presente revisión se identificará cual es la evidencia actual en cuanto a seguridad y eficacia del tratamiento anticoagulante en pacientes críticos con COVID-19 (paciente con manifestaciones severas de la enfermedad que incluyen ingreso a UCI, falla orgánica o muerte inminente (18, 19)) y mostrar una revisión para los médicos especialistas que les permita tomar decisiones adecuadas utilizando la medicina basada en evidencias.

5. Materiales y métodos

El presente artículo fue una revisión de tipo narrativa, en la cual se sintetizaron estudios de tipo ensayo clínico, cohortes, casos y controles, series de casos de pacientes con COVID-19 y estudios de bases secundarias que hayan sido tratados con terapia antitrombótica.

El estudio excluyó a revisiones narrativas del tema, los datos fueron extraídos de la sección de resultados y se organizaron por subtemas, la extracción fue realizada hasta el 2 de octubre de 2020. Los artículos fueron seleccionados mediante una estrategia de búsqueda en las bases de datos: Pubmed/Medline y Scopus. La estrategia de búsqueda fue aplicada y de acuerdo a los resultados, se seleccionarán aquellos que cumplan con los criterios de selección. La estrategia de búsqueda se presenta en el anexo 1.

El presente estudio al ser una revisión narrativa no sistemática, se seleccionaron de manera convencional los artículos para ser organizados por subtemas, no se realizó evaluación de sesgos, al ser de carácter meramente descriptivo (narrativo), no revisión sistemática.(20)

6. Fisiopatología de la hipercoagulabilidad en COVID-19

La patogenia de la hipercoagulabilidad en COVID-19 no se comprende en su totalidad. Los tres componentes de la tríada de Virchow parecen estar involucrados, incluida la lesión endotelial, la estasis y el estado de hipercoagulabilidad. La lesión endotelial es evidente por la invasión directa de las células endoteliales por el SARS-CoV-2. Las células endoteliales tienen una gran cantidad de receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA-2). El SARS-CoV-2 ingresa a la célula a través del receptor ECA-2 (21). En particular, la unión a los receptores ECA-2 en las células endoteliales inicia inflamación localizada, activación endotelial, daño tisular y liberación alterada de citocinas (factor de necrosis tumoral- α , interleucina: IL-1, IL-2 e IL-6), que son responsables de la activación de la coagulación informado con frecuencia en pacientes con COVID-19 (22).

El mecanismo molecular subyacente sugerido implica un papel fundamental para la angiotensina-II (Ang-II), que es metabolizada por la ECA-2 en angiotensina (23). El consumo de ECA-2 por entrada viral en las primeras fases de la infección provoca la interrupción del metabolismo de la Ang-II, con el consiguiente aumento de su concentración plasmática. En las primeras fases de la infección, se pronosticaría que el consumo de ECA-2 por entrada viral aumentaría la concentración local de Ang-II. Entre los efectos conocidos de la Ang-II se encuentran la vasoconstricción, la activación endotelial y la liberación de citocinas proinflamatorias. La activación plaquetaria por Ang-II puede mejorar aún más un medio protrombótico. La Ang-II también tiene potentes efectos quimiotácticos que pueden acelerar el reclutamiento y la supresión de linfocitos. Es importante destacar que los niveles de Ang-II al ingreso

en pacientes con COVID-19 son, según se informa, el doble de los niveles normales (23, 24). Además, la inflamación vascular pulmonar conduce específicamente a un fenómeno conocido como "desprendimiento" de ECA-1, en el que se libera ECA-1 unida a la superficie endotelial en el intersticio (23, 25). Este fenómeno produce inicialmente un fuerte aumento de la Ang-II local que disminuye gradualmente hasta que las concentraciones están muy por debajo de los niveles fisiológicos (23, 25). Debido a que Ang-II regula a la baja la expresión de ECA-2, la transición a un estado de deficiencia de Ang-II es consistente con el aumento de expresión de ECA-2 observado en las autopsias de pacientes críticos fallecidos por COVID-19 (23, 26). Es de destacar que, según se informa, la Ang-II aumenta la permeabilidad microvascular en condiciones basales, pero disminuye la permeabilidad durante la inflamación, un efecto atribuido al cambio inducido por la inflamación de la expresión del receptor tipo 1 al tipo 2 (23, 27). Otra vía patogénica implica las trampas extracelulares de neutrófilos (TEN), que protegen contra los patógenos pero también pueden estar implicadas en la inflamación tromboembólica al activar el contacto u otras vías protrombóticas que producen una mayor generación de trombina (28). Se reconoce que los TEN vinculan la inflamación, la coagulación y la trombosis tanto a nivel local como sistémico en múltiples afecciones (29). Finalmente, se ha demostrado que la activación desregulada del complemento contribuye a la coagulopatía, no solo ejerciendo efectos proinflamatorios, sino también con un efecto protrombótico directo a través de la activación de plaquetas y células endoteliales, así como aumentando la expresión del factor tisular y del factor von Willebrand (30).

Sumado a los mecanismos patogénicos descritos, la inmovilización prolongada de los pacientes, junto con las comorbilidades (cáncer, diabetes, trastornos

cardiovasculares, trombofilia hereditaria) y las características de los pacientes (edad avanzada y obesidad) ciertamente contribuyen a este estado de hipercoagulabilidad. En las necropsias reportadas, la mayoría de los pacientes presentaba trombosis macro y microvasculares (31). En el examen macroscópico de los pulmones se han identificado trombos pequeños y firmes en el parénquima periférico(32). La característica patológica del COVID-19 son los trombos difusos de plaquetas-fibrina de vasos pequeños y megacariocitos intravasculares en todos los órganos principales, incluidos el corazón, los pulmones, los riñones, el hígado y la grasa mesentérica (31). Los hallazgos microscópicos demostraron lesión capilar pauciinflamatoria, congestión capilar con depósito de fibrina luminal y angiogénesis (31, 32). La densidad de características angiogénicas intususceptivas fue significativamente mayor en los pulmones de pacientes con COVID-19 que de pacientes con influenza o de controles no infectados (32). La endotelitis es visible por microscopía electrónica en el endotelio del corazón, pulmón, intestino delgado y riñones (33).

Aunque la coagulación intravascular diseminada se ha informado raras veces en pacientes gravemente enfermos con COVID-19, hay varias características que distinguen a esta de la coagulopatía asociada a COVID-19. El principal hallazgo clínico en la coagulopatía asociada a COVID-19 es la trombosis, mientras que, en la coagulación intravascular diseminada aguda descompensada, la hemorragia es la característica predominante. El sangrado patológico no es una característica comúnmente observada de COVID-19.

7. Características clínicas de los pacientes críticos con COVID-19

Espectro de severidad

El espectro de infección sintomática puede variar entre una enfermedad leve hasta manifestaciones que pueden poner en riesgo la vida del paciente; sin embargo, la mayoría de las infecciones cursan con manifestaciones leves (34).

Los pacientes adultos con COVID-19 severo, son aquellos que presentan signos clínicos de neumonía (fiebre, tos, disnea y respiración rápida) más uno de los siguientes: frecuencia respiratoria > 30 respiraciones por minuto, dificultad respiratoria grave o SpO₂ <90% con aire ambiente.(35)

Específicamente, en un informe del Centro Chino para el Control y la Prevención de Enfermedades que incluyó aproximadamente 44 500 infecciones confirmadas con una estimación de la severidad de la enfermedad (36), el 14% se informó manifestaciones como disnea, hipoxia o afectación pulmonar > 50% en los estudios de imagen dentro de las 24 a 48 horas y la presencia de insuficiencia respiratoria, shock o disfunción multiorgánica se informó en el 5%.

Características de laboratorio asociadas con pacientes críticos con COVID-19

Por lo general, se encuentran varias anomalías de la coagulación en pacientes con COVID-19 severo y alrededor del 20 a 55% de los pacientes con COVID-19 ingresados en el hospital tienen evidencia de laboratorio de coagulopatía (37), las más relevantes incluyen una elevación de la concentración de dímero D, una disminución del recuento de plaquetas y de la concentración de fibrinógeno y una prolongación del tiempo de protrombina (38).

En el estudio de Varga et al., se encontraron elementos virales dentro de las células endoteliales, lo que sugiere una invasión directa (33). Se liberan citocinas

aumentadas, como la IL-6, y varios reactantes de fase aguda en COVID-19 pueden conducir a lesión endotelial (39).

En un estudio de 1099 pacientes con COVID-19 de China, se encontraron niveles elevados de dímero D ($>0,5$ mg/L) en casi la mitad de los pacientes (46%) (40). En otro estudio observacional en 183 pacientes con COVID-19 en China, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la concentración media de dímero D al ingreso entre los pacientes con COVID-19 supervivientes y no supervivientes (2,12 mg/L en no supervivientes frente a 0,61 mg/L en supervivientes, $p<0,05$) (41). En otro estudio (42), el dímero D al ingreso mayor de 1 mg/L se asoció con un riesgo de muerte 18 veces mayor.

En cuanto a trombocitopenia, los estudios en pacientes con COVID-19 han informado de que sólo alrededor del 5% de ellos tienen un recuento de plaquetas de menos de $100 \times 10^9/L$ (40). Sin embargo, se puede encontrar una trombocitopenia leve (recuento de plaquetas $<150 \times 10^9/L$) en 70 a 95% de los casos con COVID-19 severo.

En los contrastes entre la coagulopatía intravascular diseminada y la coagulopatía asociada a COVID-19 otros parámetros de coagulación, como la actividad del fibrinógeno y el factor VIII, son altos en la coagulopatía asociada a COVID-19, mientras que la coagulación intravascular diseminada descompensada aguda se asocia con un bajo nivel de fibrinógeno, lo que sugiere que el consumo de factores de coagulación es menos probable en la coagulopatía asociada a COVID-19 (21). Además, a pesar que la coagulopatía asociada a COVID-19 (trombocitopenia, elevación del dímero D y Tiempo de protrombina prolongado) se asemeja a la observada en la coagulación intravascular diseminada asociada a sepsis, la mayoría de los casos no pueden clasificarse como está de acuerdo con la puntuación de la

Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia por las características de laboratorio peculiares (niveles muy altos de dímero D y trombocitopenia leve), al menos en una etapa temprana de la infección por COVID-19 (43). A pesar de ello, se pueden observar casos manifiestos de coagulación intravascular diseminada en etapas posteriores de COVID-19 (28).

En la tabla 1 se exponen las características de laboratorio asociadas a la severidad del COVID-19 (36, 44).

Tabla 1. Alteraciones de laboratorio asociadas a severidad en COVID-19.

Alteración	Umbral posible
Elevaciones en:	
Dímero D	> 1000 ng/mL (rango normal: <500 ng/mL)
PCR	> 100 mg / L (rango normal: <8.0 mg/L)
LDH	> 245 unidades / L (rango normal: 110 a 210 unidades/L)
Troponina T de alta sensibilidad	Por encima del doble del límite superior de lo normal (rango normal: mujeres de 0 a 9 ng/L; hombres de 0 a 14 ng/L)
Ferritina	> 500 mcg/L (rango normal: mujeres 10 a 200 mcg/L; hombres 30 a 300 mcg/L)
CPK	Por encima del doble del límite superior de lo normal (rango normal: 40 a 150 unidades/L)
Disminución de:	
Recuento absoluto de linfocitos	< 800/microL (rango normal para edades ≥21 años: 1800 a 7700/microL)

PCR: Proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa, CPK: creatinfosfoquinasa

Características clínicas de coagulopatía asociada a COVID-19

1) Tromboembolismo venoso:

La tromboembolia venosa (embolia pulmonar y/o trombosis venosa profunda) es común en pacientes con COVID-19, incluso cuando se usa anticoagulación profiláctica, y se puede observar en hasta dos tercios de los pacientes en cuidados intensivos.

En un examen postmortem de 21 pacientes con COVID-19, se observaron microtrombos alveolares y glomerulares en el 45% y el 16,7% de los individuos, respectivamente, mientras que en otro estudio postmortem de 12 pacientes, se observó trombosis venosa profunda en el 58% de los pacientes, con una mortalidad del 33% debido a una embolia pulmonar masiva (45). Se encontraron valores extremadamente altos de dímero D (> 20.000 ng/ml) en el 25% de los pacientes. En una serie de 184 pacientes (donde todos los pacientes recibieron anticoagulación profiláctica) con COVID-19 grave y en unidad de cuidados intensivos (UCI), se notificó trombosis venosa en el 27% (46), el estudio se asoció con una tasa de mortalidad del 13%. La edad y la coagulopatía se han identificado como predictores independientes de trombosis. En otra serie de 150 pacientes en UCI, 64 pacientes tuvieron complicaciones tromboticas clínicamente relevantes, principalmente embolia pulmonar (47). Todos los pacientes recibieron anticoagulación (dosis profiláctica, 70%; dosis terapéutica, 30%). Ese estudio también comparó a pacientes con síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) asociado a COVID-19 con una cohorte equiparada de pacientes con SDRA sin COVID-19 y encontró que la tasa de embolia pulmonar era mayor en los pacientes con COVID-19. Más del 95% de los pacientes tenían niveles elevados de dímero D y fibrinógeno, con un aumento considerable de la actividad del factor de von Willebrand, el antígeno del factor de von Willebrand y el factor VIII.

Asimismo, una serie de 107 pacientes en UCI reportaron embolia pulmonar en el 20,6% (48). El estudio también mostró niveles elevados de dímero D, factor VIII plasmático y antígeno del factor de von Willebrand asociados con un mayor riesgo de embolia pulmonar. En un estudio de 74 pacientes de la UCI, la trombosis venosa se

asoció con una mayor mortalidad (49). La incidencia acumulada de trombosis venosa fue mayor en la UCI que en las salas. Otro estudio que realizó ecografías de detección en las piernas en 26 pacientes con COVID-19 en la UCI que estaban recibiendo anticoagulación en dosis profiláctica (31%) o anticoagulación en dosis terapéutica (69%), encontró trombosis venosa en 69% pacientes, con una tasa de mortalidad del 12% (50). La mayoría de los datos anteriores fueron de pacientes de UCI, sin embargo, los datos son limitados en pacientes que no están en UCI. Dos estudios (314 y 71 pacientes no UCI, respectivamente) encontraron una incidencia de trombosis venosa en el rango de 6,4% a 21%, a pesar de que la mayoría de los pacientes recibieron anticoagulación (51, 52).

2) Tromboembolismo arterial

Aunque la trombosis venosa se observa con mayor frecuencia con COVID-19, ha habido algunos casos de eventos arteriales como accidente cerebrovascular isquémico e isquemia aguda de las extremidades. En un informe, se identificaron cinco pacientes con COVID-19 menores de 50 años con accidente cerebrovascular isquémico agudo debido a la oclusión de grandes vasos durante un período de 2 semanas, en comparación con un promedio de 0,73 pacientes cada 2 semanas durante los 12 meses anteriores (53).

Un informe evaluó datos de 20 pacientes (90% varones; edad media 75 años) con COVID-19 que desarrollaron isquemia aguda de extremidades en una sola institución durante un período de 3 meses y encontró que la incidencia de isquemia aguda de extremidades fue significativamente mayor en comparación con el año anterior (14). Se realizó revascularización quirúrgica en 17 pacientes, de los cuales 12 (71%)

tuvieron éxito. El estudio se asoció con una tasa de mortalidad del 40%, que fue significativamente mayor en los pacientes adultos mayores. El uso de infusión de heparina posoperatoria se asoció significativamente con una mejoría en la supervivencia. Otra serie informó sobre dos pacientes jóvenes y sanos (37 y 53 años, respectivamente) (54). Ambos pacientes tenían niveles muy altos de dímero D y estaban recibiendo anticoagulación en dosis profiláctica en el momento del evento. Hay algunos informes sobre infarto de miocardio con elevación del ST e isquemia mesentérica (47).

8. Evaluación de la coagulación intravascular diseminada (CID) y la coagulopatía inducida por sepsis (CIS)

La Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia (ISTH) propone monitorizar los parámetros de coagulación para evaluar riesgo de CID; esta escala menciona que si la puntuación es <5 , la CID es poco probable.(55). En un estudio se observó que el 21,6% de los adultos con COVID-19 cumplió con los criterios ISTH CIS (puntuación total ≥ 4) y estos pacientes pueden haberse beneficiado de la terapia con heparina.(56)

Orientación de la ISTH sobre CID y CIS

La ISTH propuso a la CIS como una nueva categoría de CID y desarrolló un sistema de puntuación para identificar una fase anterior de CID en pacientes con sepsis

Diferencias con el sistema de puntuación para CID abierto(57)

- Debido a que la hipofibrinogenemia no se suele observar en la sepsis y los marcadores relacionados con la fibrina normalmente no se correlacionan

con la gravedad de la sepsis, estos marcadores se eliminaron del sistema de puntuación.

- Se agregó la puntuación de la Evaluación de falla orgánica secuencial (SOFA) para incorporar el diagnóstico de disfunción orgánica y para confirmar la presencia de sepsis (pero no la gravedad)

No existe un estándar de oro para el diagnóstico de la CID, pero el uso de sistemas de puntuación puede ayudar a determinar qué pacientes pueden beneficiarse de la terapia y monitorear el efecto del tratamiento.(57)

9. Tratamiento de coagulopatías en pacientes críticos de COVID-19: Estado del arte

La seguridad de los medicamentos se evaluó mediante la identificación del reporte de los datos disponibles publicados de la naturaleza y la gravedad de los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves en la terapia anticoagulante empleada en el paciente crítico con COVID-19. Para determinar la eficacia de los medicamentos se evaluó mediante el reporte de la disminución de la mortalidad en los pacientes críticos con COVID-19 y reducción de la incidencia de eventos trombóticos. Sin embargo, la información es limitada y se remite a datos publicados en estudios de tipo observacional que se mencionan a continuación, mientras que los ensayos clínicos en los cuales se evalúa el perfil de seguridad y eficacia del tratamiento anticoagulantes para identificar la dosis efectiva adecuada y mejorar los resultados de la enfermedad aún se encuentran en ejecución.(58-61)

1) Seguridad

La heparina de bajo peso molecular (HBPM) se recomienda como fármaco de primera línea para la profilaxis del tromboembolismo venoso profundo en pacientes hospitalizados con COVID-19 (55, 62, 63). Los anticoagulantes orales directos o los antagonistas de la vitamina K no se recomiendan debido al riesgo de interacciones farmacológicas, entre otros con algunos fármacos antivirales, la amplia fluctuación esperada en las concentraciones plasmáticas (para los anticoagulantes orales directos), especialmente en pacientes con mayor riesgo de rápida aparición de deterioro clínico, y debido al inicio tardío de la anticoagulación y mayor riesgo de hemorragia con antagonistas de la vitamina K (64). Se informó que la heparina, y especialmente las cadenas largas de heparina, también exhiben actividad antiinflamatoria además del efecto anticoagulante, al unirse y neutralizar citocinas inflamatorias y proteínas de fase aguda, mientras que potencialmente ejercen un efecto protector sobre el endotelio (65). También interfiere con el reclutamiento de neutrófilos en el tejido y altera la función de los neutrófilos al inhibir la actividad de la elastasa de leucocitos humanos y catepsina G de la proteasa de neutrófilos, que puede promover la inflamación (62, 63). También se ha planteado la hipótesis de que la heparina puede dificultar la interacción entre el virus y la célula huésped a través de un enlace iónico inespecífico y, por lo tanto, puede contribuir a disminuir la tasa de células infectadas (65, 66). Sin embargo, todavía no sabemos con precisión hasta qué punto la heparina es clínicamente eficaz en esta infección.

En comparación con la heparina no fraccionada (HNF), la HBPM tiene una mejor biodisponibilidad después de la administración subcutánea y una duración de acción más prolongada, lo que permite la administración diaria en una o dos inyecciones. No

es necesaria una monitorización periódica de laboratorio para el tratamiento con HBPM debido a la actividad anticoagulante predecible después de la administración de dosis ajustadas al peso corporal, por un lado, y la falta de asociación formal demostrada entre los resultados de las pruebas de laboratorio y la eficacia clínica o las complicaciones por el otro lado (63).

La HNF solo se recomienda en caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina según la ecuación de Cockcroft-Gault <30 ml / min), oxigenación por membrana extracorpórea (62) o riesgo de hemorragia significativo (vida media más corta que las HBPM, neutralización más fácil por protamina). El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina también es mucho mayor con la HNF. Es necesaria una monitorización periódica de laboratorio durante la anticoagulación debido a la gran variabilidad inter e intraindividual en la respuesta anticoagulante (63).

Se asume que dosis más altas de HBPM en pacientes críticos podrían ser más efectivas que las dosis bajas para reducir el riesgo de empeoramiento clínico. Al mismo tiempo, se debe tener en cuenta de que la administración de altas dosis de HBPM podría estar asociada con un mayor riesgo de hemorragia. Sin embargo, se plantea que el posible aumento del riesgo de hemorragias graves podría ser insignificante, ya que Wein et al (67) informaron de un riesgo de hemorragia grave de entre el 1,4% y el 2,29% con dosis bajas de HBPM, mientras que Pengo et al (68) informaron de un riesgo del 2,7% cuando se administraron HBPM en dosis altas.

Sobre el incremento de la mortalidad detectada en el estudio de Rivera-Izquierdo M et al (69) en pacientes críticos con COVID-19 en los que se empleó HBPM a dosis elevadas (7.500-10.000 UI), se puede dar una doble interpretación a estos hallazgos.

En primer lugar, se debe considerar que el empleo de HBPM a dosis altas genere incremento de la mortalidad debido a los efectos secundarios o guarde una relación directa con las indicaciones médicas que propicias su uso a estas dosis (como la necesidad de anticoagulación por cardiopatías). En un segundo punto, debido a que las dosis de HBPM deben ajustarse según el peso del paciente, lo cual podría constituirse en un factor de confusión y realmente estos hallazgos se deban al peso elevado de estos los que se asocia con la mortalidad. En cualquiera de los puntos mencionados, el estudio de Rivera-Izquierdo M et al (69) recalca la necesidad de realizar de forma rutinaria la medida de peso y talla de los pacientes, siempre que sea posible, para ajustar las dosificaciones empleadas, especialmente en el contexto de incertidumbre terapéutica que ha originado el COVID-19.

En base a lo estipulado, el riesgo/beneficio de la intervención es favorable para los pacientes graves de COVID-19 y permite considerar su empleo para el manejo del paciente crítico con COVID-19. Sin embargo, se debe considerar que la información sobre la seguridad del uso de heparinas y su eficacia en el paciente con COVID-19 es limitada, debido muchos de los ensayos clínicos en los que se evalúa su uso aún están en ejecución y las recomendaciones de su uso deben adaptarse a los hallazgos que estos reporten.

La HBPM no puede ser administrada si se presenta:(70)

- Hemorragia activa incontrolada (excepto si se debe a una coagulación intravascular diseminada).(70)
- Trombocitopenia severa.(70)

- Las pruebas de coagulación sanguínea no se pueden realizar a intervalos apropiados (si se toma la dosis completa de heparina).(70)
- Hipersensibilidad conocida a la heparina (a menos que se trate de situaciones potencialmente mortales).(70)
- Antecedentes de trombocitopenia inducida por heparina (TIH) con o sin trombosis.(70)

La HBPM debe ser usada con precaución si:(71)

- El paciente tiene factores de riesgo de hemorragia, como:(71)
 1. Pacientes afecciones cardiovasculares como endocarditis bacteriana subaguda o hipertensión grave.
 2. Durante e inmediatamente después de la punción lumbar o la anestesia espinal o una cirugía mayor (especialmente si afecta el cerebro, la médula espinal o el ojo).
 3. Con afecciones hematológicas como hemofilia, trombocitopenia o purpuras vasculares.
 4. Con tratamiento concomitante con antitrombina III (pacientes con deficiencia hereditaria de antitrombina III).
 5. Con afecciones gastrointestinales como colitis ulcerosa o drenaje continuo del estómago o del intestino delgado
 6. Pacientes con menstruación

7. Pacientes con enfermedad hepática con alteración de la hemostasia
8. Pacientes tomando medicamentos que mejoran el efecto de la heparina, como inhibidores plaquetarios, como aspirina, dextrano, fenilbutazona, ibuprofeno, dipyridamol o hidroxiclороquina.
 - Si el paciente toma medicamentos que disminuyen el efecto, como digital, tetraciclinas, nicotina o antihistamínicos.(71)
 - Si el paciente tiene > 60 años; puede requerir una dosis más baja para alcanzar niveles terapéuticos.(71)

2) Eficacia

La evidencia existente sobre el uso de heparina para prevenir o tratar complicaciones trombóticas en COVID-19 se deriva de datos retrospectivos y observacionales. Recientemente, un estudio de cohorte retrospectivo analizó el efecto de alivio de la heparina de bajo peso molecular (HBPM) en pacientes con COVID-19, para investigar los efectos antiinflamatorios de la heparina y el retraso de la progresión de la enfermedad (72). En comparación con el grupo control, los pacientes tratados con heparina tuvieron una mejora clínica en los parámetros de laboratorio y clínicas que indican hipercoagulabilidad, una reducción de IL-6 y neutralización de su actividad biológica, y un aumento en el porcentaje de linfocitos. Una gran cohorte retrospectiva mostró una menor mortalidad en pacientes con COVID-19 tratados con heparina, incluso después del ajuste por edad y sexo (OR: 0,55; IC95%: 0,37-0,82; p=0,003), saturación de oxígeno <90% y temperatura > 37°C (OR: 0,54; IC95%: 0,36-0,82; p=0,003) y uso de medicamentos concomitantes (OR: 0,42; IC95%: 0,26-0,66; p<0,001) (73). Además, un estudio observacional reciente realizado en Estados

Unidos encontró un riesgo reducido de mortalidad entre los pacientes (n=786) hospitalizados con COVID-19 que recibieron anticoagulación (74).

La HBPM parece estar asociada con un mejor pronóstico en pacientes con COVID-19 en comparación con otro tratamiento anticoagulante (75). Tang et al realizaron un análisis retrospectivo de 449 pacientes, y de ellos, 94 de los cuales recibieron HBPM y tuvo un resultado significativamente mejor en relación con la mortalidad. Se observó un beneficio similar en pacientes que tenían un dímero D elevado de 6 veces el límite superior de la normalidad (76). Este éxito del tratamiento en COVID-19 puede deberse al papel de las heparinas en la reducción de los signos de inflamación. La heparina inhibe la inflamación no solo por su actividad anticoagulante sino también inhibiendo la activación de los neutrófilos, previniendo la expresión de mediadores inflamatorios en el endotelio vascular e inhibiendo la proliferación de las células del músculo liso vascular (77). Un estudio clínico retrospectivo que incluyó a 42 pacientes (21 controles; 21 tratados con HBPM) demostró que los cambios en los niveles de dímero D y fibrinógeno en el grupo de HBPM antes y después del tratamiento con HBPM mejoraron significativamente con respecto a los del grupo de control (72).

3) Recomendaciones de tratamiento

El manejo de la hipercoagulabilidad en COVID-19 puede ser un desafío debido a los datos limitados. Aunque todos los pacientes hospitalizados tienen un riesgo más alto de trombosis, los pacientes de la UCI tienen el riesgo más alto (21). Se recomienda iniciar la anticoagulación en dosis profilácticas con heparina de bajo peso molecular (HBPM) en todos los pacientes hospitalizados con enfermedad aguda, a menos que

esté contraindicado (78). Muchos expertos sugieren iniciar con dosis intermedia (HBPM 30-40 mg por vía subcutánea dos veces al día) o anticoagulación de dosis completa en individuos críticamente enfermos con COVID-19 debido al alto porcentaje de los pacientes con trombosis venosa a pesar de recibir anticoagulación profiláctica (21).

La dosis profiláctica recomendada de HBPM para pacientes con aclaramiento de creatinina $\text{DXCrCl} > 30 \text{ ml/min}$ es de 40 mg una vez al día y de 30 mg una vez al día para CrCl 15 a 30 ml/min. Para pacientes con un índice de masa corporal $> 40 \text{ kg/m}^2$, se recomienda aumentar la dosis en un 30%. Se debe considerar la heparina no fraccionada en pacientes con $\text{CrCl} < 15 \text{ ml/min}$ o que reciben terapia de sustitución renal, o en aquellos en los que se prevé un procedimiento invasivo, como una cesárea. Otros medicamentos, como dalteparina (5000 unidades una vez al día), nadroparina (3800-5700 unidades una vez al día) y tinzaparina (4500 unidades una vez al día), son alternativas que se pueden considerar (21, 78).

La anticoagulación de dosis terapéutica (dosis completa) es apropiada en pacientes con trombosis venosa documentada, similar a los individuos sin COVID-19, y en algunos casos de sospecha de trombosis venosa en los que no se realizan pruebas de confirmación y el paciente presenta insuficiencia respiratoria inexplicable con radiografía de tórax alterada, junto con niveles elevados de dímero D y/o fibrinógeno (51, 78).

La anticoagulación de dosis completa es apropiada para personas con dispositivos de acceso intravascular (vías arteriales, catéteres venosos centrales) o circuitos extracorpóreos, a pesar de la anticoagulación con dosis profiláctica. Se debe

considerar una terapia alternativa en pacientes con contraindicaciones para la heparina, como trombocitopenia inducida por heparina o hemorragia activa o reciente. El activador tisular del plasminógeno se puede utilizar en casos de trombosis arterial, como isquemia aguda de extremidades, infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, accidente cerebrovascular isquémico agudo y embolia pulmonar bilateral masiva asociada con inestabilidad hemodinámica. Se recomienda la consulta quirúrgica en pacientes con isquemia mesentérica aguda (21).

En pacientes con insuficiencia renal aguda grave, se recomienda iniciar terapia de sustitución renal. Algunos pacientes con alto riesgo, como aquellos con inmovilización debido a una cirugía reciente y un traumatismo, pueden necesitar profilaxis posterior al alta incluso sin trombosis venosa documentada, sin embargo, la evidencia es limitada(79) Existen consensos como el de la Sociedad Internacional de Trombosis y Hemostasia, mencionan que la tromboprofilaxis prolongada en pacientes con alto riesgo de tromboembolismo venoso, si el riesgo de hemorragia es bajo, con heparina de bajo peso molecular o anticoagulantes de acción directa (rivaroxabán o betrixabán), recomiendan la duración de la tromboprofilaxis posterior al alta debe ser ≥ 14 días y hasta 30 días.(80) En cuanto a la guía del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos menciona que no se recomienda el alta de rutina de los pacientes en profilaxis de tromboembolismo venoso. Los anticoagulantes posteriores al alta aprobados por la FDA para la profilaxis del tromboembolismo venoso incluyen (según datos de pacientes sin COVID-19) rivaroxabán 10 mg / día durante 31-39 días, betrixabán 160 mg el día 1, seguido de 80 mg una vez al día durante 35-42 días.(81)

10. Pronóstico y mortalidad de los pacientes tratados con antitrombóticos.

1) Pronóstico

La gestión puede ser un desafío en el paciente con coagulopatías asociadas a COVID-19. La hipercoagulabilidad parece tener un impacto adverso en el pronóstico, pero no hay estudios de alta calidad que respalden intervenciones que vayan más allá de las indicaciones estándar, y las terapias antitrombóticas conllevan riesgos de aumento de la hemorragia (82). En ausencia de datos de alta calidad para guiar el manejo, las instituciones pueden variar en la forma en que abordan la prevención y el tratamiento de las complicaciones tromboembólicas. Se alienta la inscripción en ensayos clínicos para ayudar a determinar el mejor enfoque (83).

Independientemente de la inscripción en un ensayo clínico, se recomienda el cumplimiento de los protocolos institucionales y las aportaciones de personas con experiencia en hemostasia y trombosis para equilibrar los riesgos de trombosis y hemorragia y orientar las decisiones sobre la terapia antitrombótica; El sangrado causado por la administración de una terapia antitrombótica excesiva puede requerir tratamientos protrombóticos que aumentan aún más el riesgo trombótico. Independientemente del enfoque utilizado, los médicos deben estar familiarizados con las posibles interacciones farmacológicas entre los anticoagulantes orales y las terapias de investigación para COVID-19 (79).

2) Mortalidad

Un conjunto emergente de estudios sugiere que COVID-19 se asocia con hipercoagulabilidad y una incidencia sorprendentemente alta de complicaciones

tromboembólicas y coagulación intravascular diseminada (CID), especialmente en subgrupos con una alta tasa de mortalidad. En un examen post mortem de 21 pacientes con COVID-19, se observaron microtrombos alveolares y glomerulares en el 45% y el 16,7% de los individuos, respectivamente, mientras que en otro estudio post mortem de 12 pacientes, se observó tromboembolismo venoso profundo en el 58% de los pacientes. con una mortalidad del 33% debido a una embolia pulmonar masiva.(84, 85)

Un estudio que incluyó 101 pacientes con COVID-19, tuvo una mortalidad global de 47,5%. El uso de terapia antotrombotica se asoció con una menor mortalidad en los pacientes con COVID-19 en el análisis bivariado (OR 0,89; IC del 95%: 0,41-1,95). Sin embargo, en el multivariado ajustado por sexo, edad y comorbilidad indicaron esta relación como no significativa. La mortalidad en los hombres fue mayor en comparación con las mujeres (OR 3,96 (IC del 95%: 1,62- 9,65) (86).

Otro estudio realizado en China, que incluyó 449 pacientes con COVID-19 grave, 99 de ellos recibieron heparina (principalmente con heparina de bajo peso molecular) durante 7 días o más. El dímero D, el tiempo de protrombina y la edad fueron positivos, y el recuento de plaquetas se correlacionó negativamente con la mortalidad a los 28 días en el análisis multivariado. No se encontraron diferencias en la mortalidad a 28 días entre los usuarios y no usuarios de heparina (30,3% frente al 29,7%, $p = 0,910$). Pero la mortalidad a 28 días de los usuarios de heparina fue menor que la de los no usuarios en pacientes con puntuación de coagulopatía inducida por sepsis ≥ 4 (40,0% frente a 64,2%, $p = 0,029$) o dímero D > 6 veces el límite superior de la normalidad (32,8% frente a 52,4%, $p = 0,017$) (87). Sin embargo, estos resultados no se ajustaron

por variables confusoras, por lo cual estos resultados deben interpretarse con precaución.

11. Conclusiones

La COVID-19 grave es una enfermedad sistémica asociada con frecuencia a la coagulopatía. Esta inflamación trombogénica está relacionada con la gravedad y el pronóstico de la enfermedad del SARS-CoV-2.

El tromboembolismo venoso, incluida la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar, son comunes en pacientes críticos con enfermedad aguda por COVID-19.

Se están realizando actualmente ensayos clínicos para determinar la dosis efectiva adecuada de HBPM/HNF y mejorar los desenlaces de la enfermedad.

Los estudios disponibles que avalen la anticoagulación (plena o profiláctica) específicamente en pacientes con COVID-19 aún son limitados, el uso de HBPM ha tenido resultados alentadores en estudios observacionales, con un adecuado perfil de seguridad y eficacia para reducir la mortalidad del paciente crítico.

Dada la carga trombótica de la COVID-19, la tromboprofilaxis con HBPM se considera actualmente una prioridad terapéutica, aunque las dosis profilácticas pueden ser adecuadas en la mayoría de los pacientes, sería importante administrar una dosis terapéutica basada en el riesgo individual de coagulopatía y trombosis.

12. Referencias bibliográficas

1. Baloch S, Baloch MA, Zheng T, Pei X. The Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic. *Tohoku J Exp Med.* 2020;250(4):271-8.
2. Hamid S, Mir MY, Rohela GK. Novel coronavirus disease (COVID-19): a pandemic (epidemiology, pathogenesis and potential therapeutics). *New Microbes New Infect.* 2020;35:100679.
3. Liu Y-C, Kuo R-L, Shih S-R. COVID-19: The first documented coronavirus pandemic in history. *Biomed J.* 2020:S2319-4170(20)30044-5.
4. Cevik M, Bamford CGG, Ho A. COVID-19 pandemic-a focused review for clinicians. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26(7):842-7.
5. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *New England Journal of Medicine.* 2020;382(18):1708-20.
6. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis.* 2020;20(4):425-34.
7. Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chassagnon G, et al. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging.* 2020;101(5):263-8.
8. Nascimento JHP, Gomes BFdO, Carmo Júnior PRd, Petriz JLF, Rizk SI, Costa IBSdS, et al. COVID-19 e Estado de Hipercoagulabilidade: Uma Nova Perspectiva Terapêutica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia.* 2020;114:829-33.
9. Cao W, Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Research.* 2020;30(5):367-9.

10. Joly BS, Siguret V, Veyradier A. Understanding pathophysiology of hemostasis disorders in critically ill patients with COVID-19. *Intensive Care Medicine*. 2020.
11. Lorenzo C, Francesca B, Francesco P, Elena C, Luca S, Paolo S. Acute pulmonary embolism in COVID-19 related hypercoagulability. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):223-6.
12. Rotzinger DC, Beigelman-Aubry C, von Garnier C, Qanadli SD. Pulmonary embolism in patients with COVID-19: Time to change the paradigm of computed tomography. *Thromb Res*. 2020;190:58-9.
13. Kashi M, Jacquin A, Dakhil B, Zaimi R, Mahé E, Tella E, et al. Severe arterial thrombosis associated with Covid-19 infection. *Thromb Res*. 2020;192:75-7.
14. Bellosta R, Luzzani L, Natalini G, Pegorer MA, Attisani L, Cossu LG, et al. Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia. *J Vasc Surg*. 2020:S0741-5214(20)31080-6.
15. Atallah B, Mallah SI, AlMahmeed W. Anticoagulation in COVID-19. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacother*. 2020.
16. 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(1):72-81.
17. Poli D, Tosetto A, Palareti G, Barcellona D, Ciampa A, Grandone E, et al. Managing anticoagulation in the COVID-19 era between lockdown and reopening phases. *Intern Emerg Med*. 2020:1-4.
18. Centers for Disease Control and Prevention. People who are at higher risk for severe illness [Internet]. 2020 [cited 2020 20 Sep]. Available from:

<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/need-extra-precautions/people-at-higher-risk.html>.

19. Gao Y. COVID-19: Risk factors for critical illness. *EClinicalMedicine*. 2020;25.
20. Celentano DD, Mhs S, Szklo M. Gordis. *Epidemiología*: Elsevier; 2019.
21. Singhania N, Bansal S, Nimmatoori DP, Ejaz AA, McCullough PA, Singhania G. Current Overview on Hypercoagulability in COVID-19. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2020:1-11.
22. Franchini M, Marano G, Cruciani M, Mengoli C, Pati I, Masiello F, et al. COVID-19-associated coagulopathy. *Diagnosis*. 2020(0):000010151520200078.
23. Leisman DE, Deutschman CS, Legrand M. Facing COVID-19 in the ICU: vascular dysfunction, thrombosis, and dysregulated inflammation. *Intensive Care Medicine*. 2020:1-4.
24. Liu Y, Yang Y, Zhang C, Huang F, Wang F, Yuan J, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury. *Science China Life Sciences*. 2020;63(3):364-74.
25. Nukiwa T, Matsuoka R, Takagi H, Ishii Y, Arai T, Kira S. Responses of serum and lung angiotensin-converting enzyme activities in the early phase of pulmonary damage induced by oleic acid in dogs. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(6):1080-6.
26. Su H, Gao D, Yang HC, Fogo AB, Nie X, Zhang C. The authors reply. *Kidney Int*. 2020;98(1):232-3.
27. Ereso AQ, Ramirez RM, Sadjadi J, Cripps MW, Cureton EL, Curran B, et al. Angiotensin II type 2 receptor provides an endogenous brake during inflammation-induced microvascular fluid leak. *Journal of the American College of Surgeons*. 2007;205(4):527-33.

28. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*. 2020;135(23):2033-40.
29. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis*. 2020:1-14.
30. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement activation contributes to severe acute respiratory syndrome coronavirus pathogenesis. *MBio*. 2018;9(5).
31. Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, Li G, Brown JQ, Vander Heide RS. Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020.
32. 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):120-8.
33. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
34. Chan JF, Yuan S, Kok KH, To KK, Chu H, Yang J, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster. *Lancet*. 2020;395(10223):514-23.
35. Clinical management of COVID-19. World Health Organization; 2020.
36. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *Jama*. 2020.

37. Lee SG, Fralick M, Sholzberg M. Coagulopathy associated with COVID-19. *CMAJ*. 2020;192(21):E583-E.
38. Debuc B, Smadja DM. Is COVID-19 a new hematologic disease? *Stem cell reviews and reports*. 2020:1.
39. Begbie M, Notley C, Tinlin S, Sawyer L, Lillicrap D. The Factor VIII acute phase response requires the participation of NFkappaB and C/EBP. *Thromb Haemost*. 2000;84(2):216-22.
40. Guan W-j, Ni Z-y, Hu Y, Liang W-h, Ou C-q, He J-x, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *New England journal of medicine*. 2020;382(18):1708-20.
41. Arachchillage DR, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1233-4.
42. YLiu Z. ZXiang JWang YSong BGu X 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.
43. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Kurosawa S, Gando S, Toh C. Scientific and standardization committee on DIC of the international society on thrombosis and haemostasis. Harmonized guidance for disseminated intravascular coagulation from the international society on thrombosis and haemostasis and the current status of anticoagulant therapy in Japan: a rebuttal. 2013. p. 2078-9.
44. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):846-8.

45. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020.
46. Klok FA, Kruip M, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers D, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145-7.
47. 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(6):1089-98.
48. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, Lassalle F, et al. Pulmonary Embolism in Patients With COVID-19: Awareness of an Increased Prevalence. *Circulation*. 2020;142(2):184-6.
49. Middeldorp S, Coppens M, van Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995-2002.
50. Llitjos JF, 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(7):1743-6.
51. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, Cecconi M, Ferrazzi P, Sebastian T, et al. Venous and arterial thromboembolic complications in COVID-19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res*. 2020;191:9-14.
52. Artifoni M, Danic G, Gautier G, Gicquel P, Boutoille D, Raffi F, et al. Systematic assessment of venous thromboembolism in COVID-19 patients receiving

thromboprophylaxis: incidence and role of D-dimer as predictive factors. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):211-6.

53. Oxley TJ, Mocco J, Majidi S, Kellner CP, Shoirah H, Singh IP, et al. Large-Vessel Stroke as a Presenting Feature of Covid-19 in the Young. *N Engl J Med*. 2020;382(20):e60.

54. Perini P, Nabulsi B, Massoni CB, Azzarone M, Freyrie A. Acute limb ischaemia in two young, non-atherosclerotic patients with COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10236):1546.

55. 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.

56. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19. *The New England journal of medicine*. 2020;382(17):e38.

57. Iba T, Levy JH, Warkentin TE, Thachil J, van der Poll T, Levi M. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2019;17(11):1989-94.

58. Comparison of Two Doses of Enoxaparin for Thromboprophylaxis in Hospitalized COVID-19 Patients (X-Covid 19): *Clinical Trials*; 202 [05/11/20]. Available from:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04366960?cond=Covid19+enoxaparin&dr aw=2&rank=1>.

59. Enoxaparin in COVID-19 Moderate to Severe Hospitalized Patients (INHIXACOV19): *Clinical Trials*; 2020 [05/11/2020]. Available from:

<https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04427098?cond=Covid19+enoxaparin&dr aw=2&rank=2>.

60. Concentration-effect Relationship of Enoxaparin for Thromboembolic Prevention (COV-ENOX): Clinical Trials; 2020 [05/11/2020]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04520620?cond=Covid19+enoxaparin&dr aw=2&rank=5>.

61. High Versus Low LMWH Dosages in Hospitalized Patients With Severe COVID-19 Pneumonia and Coagulopathy (COVID-19 HD): Clinical Trials; 2020 [05/11/2020]. Available from: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04408235?cond=Covid19+enoxaparin&dr aw=2&rank=8>.

62. Susen S, Tacquard CA, Godon A, Mansour A, Garrigue D, Nguyen P, et al. Prevention of thrombotic risk in hospitalized patients with COVID-19 and hemostasis monitoring. *Crit Care*. 2020;24(1):364.

63. Hardy M, Lecompte T, Douxfils J, Lessire S, Dogné JM, Chatelain B, et al. Management of the thrombotic risk associated with COVID-19: guidance for the hemostasis laboratory. *Thromb J*. 2020;18:17-.

64. Testa S, Prandoni P, Paoletti O, Morandini R, Tala M, Dellanoce C, et al. Direct oral anticoagulant plasma levels' striking increase in severe COVID-19 respiratory syndrome patients treated with antiviral agents: The Cremona experience. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1320-3.

65. Thachil J. The versatile heparin in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(5):1020-2.

66. Vicenzi E, Canducci F, Pinna D, Mancini N, Carletti S, Lazzarin A, et al. Coronaviridae and SARS-associated coronavirus strain HSR1. *Emerg Infect Dis.* 2004;10(3):413-8.
67. Wein L, Wein S, Haas SJ, Shaw J, Krum H. Pharmacological Venous Thromboembolism Prophylaxis in Hospitalized Medical Patients: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Archives of Internal Medicine.* 2007;167(14):1476-86.
68. Pengo V, Cucchini U, Denas G, Erba N, Guazzaloca G, La Rosa L, et al. Standardized Low–Molecular-Weight Heparin Bridging Regimen in Outpatients on Oral Anticoagulants Undergoing Invasive Procedure or Surgery. *Circulation.* 2009;119(22):2920-7.
69. Rivera-Izquierdo M, Valero-Ubierna MDC, R-delAmo JL, Fernández-García MÁ, Martínez-Diz S, Tahery-Mahmoud A, et al. Therapeutic agents tested in 238 COVID-19 hospitalized patients and their relationship with mortality. *Med Clin (Barc).* 2020:S0025-7753(20)30448-6.
70. HEPARIN SODIUM AND DEXTROSE- heparin sodium injection, solution: U.S. National Library of Medicine; 2020 [27/11/2020]. Available from: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=eede8a0c-5ae6-4166-84b3-12081405f08e&audience=consumer>.
71. Solari F, Varacallo M. Low Molecular Weight Heparin (LMWH). *STAT PEARLS:* National Institute of Health; 2020.
72. Shi C, Wang C, Wang H, Yang C, Cai F, Zeng F, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *Medrxiv.* 2020.
73. Ayerbe L, Risco C, Ayis S. The association between treatment with heparin and survival in patients with Covid-19. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(2):298-301.

74. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, Russak AJ, Glicksberg BS, Levin MA, et al. Association of Treatment Dose Anticoagulation With In-Hospital Survival Among Hospitalized Patients With COVID-19. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(1):122-4.
75. Gavioli EM, Sikorska G, Man A, Rana J, Vider E. Current Perspectives of Anticoagulation in Patients With COVID-19. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2020;76(2):146-50.
76. 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. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2020;18(5):1094-9.
77. Poterucha TJ, Libby P, Goldhaber SZ. More than an anticoagulant: Do heparins have direct anti-inflammatory effects? *Thromb Haemost*. 2017;117(3):437-44.
78. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020.
79. Bikdeli 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. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020;75(23):2950-73.
80. 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. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*. 2020;18(8):1859-65.
81. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines. National Health Institute

2020.

82. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135(23):2033-40.

83. Ciavarella A, Peyvandi F, Martinelli I. Where do we stand with antithrombotic prophylaxis in patients with COVID-19? *Thromb Res*. 2020;191:29.

84. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, Savic S, Hopfer H, Deigendesch N, et al. Postmortem examination of COVID-19 patients reveals diffuse alveolar damage with severe capillary congestion and variegated findings in lungs and other organs suggesting vascular dysfunction. *Histopathology*. 2020;77(2):198-209.

85. Wichmann D, Sperhake J-P, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;173(4):268-77.

86. Brouns SH, Brüggemann R, Linkens AEMJH, Magdelijns FJ, Joosten H, Heijnen R, et al. Mortality and the Use of Antithrombotic Therapies Among Nursing Home Residents with COVID-19. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(8):1647-52.

87. 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(5):1094-9.