



Tromboprofilaxis y anticoagulación en pacientes con COVID-19

PUNTOS CLAVE

- Los pacientes con COVID-19 presentan un riesgo mayor de desarrollar eventos tromboembólicos directamente proporcional a la gravedad de su enfermedad.

- Todos los pacientes hospitalizados con COVID-19 deben recibir tromboprofilaxis, se prefiere heparinas de bajo peso molecular con las pautas estándar de prescripción.

- Las dosis de anticoagulante se deben individualizar en función de su indicación, peso del paciente, función renal, recuento plaquetario y contraindicaciones.

- No se recomienda el uso de anticoagulantes orales en pacientes con COVID-19 hospitalizados, salvo al alta y si requieren tromboprofilaxis prolongada.

- No se encontró evidencia disponible que demuestre el beneficio del uso de tromboprofilaxis en pacientes con COVID-19 leve o ambulatorio.

- Se deben vigilar y reportar los eventos adversos derivados del uso de anticoagulantes.

ANTECEDENTES

Los medicamentos antitrombóticos se utilizan para evitar o tratar la formación de trombos. Esta terapéutica puede ir enfocada a inhibir la acción plaquetaria, mitigar la coagulación o degradar la fibrina. De estas estrategias, los anticoagulantes son los más empleados:

Tipos de medicamentos anticoagulantes ¹	
Parenterales	- Activadores de antitrombina: - Heparina no fraccionada - sódica (HNF)^b. - Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): enoxaparina^b, dalteparina, Nadroparina, tinzaparina, bemiparina. - Pentasacáridos: fondaparinux. - Inhibidores de trombina directos: bivalirudina, hirudina y argatrobán
Orales	- Antagonistas de vitamina K: warfarina^b. - Inhibidores de trombina: dabigatrán etexilato. - Inhibidores del factor Xa: rivaroxabán^b, apixabán, edoxabán, betrixabán.

B: constan en Cuadro Nacional De Medicamentos Básicos del Ecuador 2019²

Hasta el momento la clínica de la infección por SARS-CoV-2 ha sido descrita y comprende un espectro amplio de manifestaciones entre las cuales se encuentran eventos trombóticos y embólicos. Estudios clínicos y post-mortem han encontrado una disfunción del sistema de coagulación y microangiopatía trombótica^{3,4}, sobre todo en pacientes con enfermedad severa, en quienes se cumplen los criterios de la triada de Virchow^{5,6}:

- Estasis del flujo vascular: por inmovilización y encamamiento derivados del estado crítico o la hospitalización⁷.

EDITORIAL

La Facultad de Medicina de la PUCE a fin de mejorar la calidad de la atención y la eficiencia de los recursos sanitarios en la pandemia del COVID-19, proporcionará documentos técnicos resumidos de la evidencia para que el personal de salud se informe rápidamente y las autoridades sanitarias cuenten con recursos técnicos que faciliten la toma de decisiones en salud pública.

*Equipo de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias PUCE*

- Lesión del endotelio vascular: efecto directo del virus, citoquinas y sistema de complemento sobre las células endoteliales, se ha propuesto como papel central en la patogenia del síndrome de distrés respiratorio y la disfunción multiorgánica⁸⁻¹⁰.
- Estado de pro-coagulabilidad: aumento de la viscosimetría sanguínea, estado de coagulopatía asociada a COVID-19, aumento de factores de coagulación como VIII, fibrinógeno, además de un estado de activación plaquetaria¹¹⁻¹⁵.

Se han reportado eventos tromboembólicos hasta en la tercera parte de los pacientes críticos con COVID-19. Se pueden presentar trombosis venosa (HRa: 1,37; IC95%: 1,02 a 1,86; p = 0,04) o arterial (HRa: 1,99; IC95%: 1,65 a 2,40; p <0,001)¹⁶. La presencia de algún hallazgo trombotico se asocia a una mayor probabilidad de muerte respecto a los que no lo presentan (43,2% vs 21%; p <0,001). También se han encontrado pacientes que cumplían criterios de coagulación intravascular diseminada (CID)¹⁷ y trombosis micro o macro vascular como causa de muerte en pacientes con enfermedad severa.

Los posibles factores de riesgo asociados para presentar una complicación trombotica son los mismos que la población general, se ha sugerido poner atención en los pacientes de edad avanzada, puntuación elevada del Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score^{18,19} y dímero D elevado; estos parámetros se consideran como predictores de mal pronóstico en etapas tempranas de la enfermedad²⁰⁻²². Además, se han reportado alteraciones en parámetros de laboratorio como prolongación de TP, TTP, fibrinógeno y factor de von Willebrand y, también, disminución del recuento plaquetario, antitrombina, proteína S¹⁴.

Un estudio realizado en 183 pacientes de Wuhan encontró que el 71,4% de los fallecidos presentaron criterios de CID²³. En marzo de 2020, la Asociación China de Cardiología y el Colegio Americano de Cardiología, en un seminario multidisciplinario, describió el daño microvascular difuso con trombos en múltiples órganos encontrados en las autopsias. De aquí parte la recomendación del inicio temprano de la tromboprofilaxis y la anticoagulación para los pacientes con COVID-19 severos y críticos^{20,24,25}.

El presente documento tiene como finalidad realizar una evaluación crítica de la evidencia disponible sobre la eficacia de la tromboprofilaxis y la anticoagulación en pacientes con diagnóstico de COVID-19.

PREGUNTA

¿Cuál es la eficacia de la tromboprofilaxis y la anticoagulación en los pacientes diagnosticados con COVID-19?

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda de la literatura científica en MEDLINE a través de PubMed, LILACS, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, medRxiv.org y Epistemonikos a través de L•OVE para lo cual se utilizó la siguiente estrategia de búsqueda:

(((((("COVID-19" [Supplementary Concept] OR "COVID-19 drug treatment" [Supplementary Concept] OR "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2" [Supplementary Concept]) OR (COVID*)) OR (SARS-CoV*)) OR ("n2019CoV")) OR ("Novel Coronavirus")) AND (((("Heparin"[Mesh] OR "Heparin, Low-Molecular-Weight"[Mesh]) OR "Anticoagulants" [Pharmacological Action]) OR (LMWH)) OR ("low molecular weight heparin")) OR (heparin))

RESULTADOS

Eficacia de la tromboprofilaxis y/o anticoagulación:

Un estudio retrospectivo en preprint que incluyó a 42 pacientes, pudo evidenciar la mejoría en los datos de laboratorio de los pacientes que recibieron HBPM en comparación con los que no la recibieron (Linfocitos (p = 0,011), dímero D (p = 0,002), fibrinógeno (p = 0,035), IL-6 (p = 0,006)). Los autores sugieren que la HBPM podría mejorar la disfunción del sistema de coagulación y proveer un efecto antiinflamatorio²⁶.

Por otra parte, un estudio retrospectivo con 7 pacientes con COVID-19 e isquemia acral evidente, informó la disminución de los niveles de dímero D y productos de degradación del fibrinógeno luego de la administración de enoxaparina entre 4000 a 6000 ui subcutánea dos veces al día, aunque no mejoraron significativamente los síntomas clínicos²⁷.

Se encontró una revisión sistemática²⁸ (RS) donde la incidencia de tromboembolia en los pacientes con COVID-19 fue de entre 25% al 53%. La revisión cita tres fuentes de baja calidad metodológica, con intervenciones heterogéneas de tromboprofilaxis que incluían el uso de HBPM, heparina no fraccionada, antitrombina, clopidogrel y activador tisular del plasminógeno. La revisión tendría entonces limitaciones en su validez interna ya que incluye los tres estudios con profilaxis trombóticas heterogéneas y en pacientes hospitalizados. La RS analiza también un estudio de cohorte retrospectiva en 449 pacientes de Wuhan²⁰, quienes recibieron heparina fraccionada y no fraccionada, encontrando una diferencia en la mortalidad cuando los pacientes tuvieron un índice de coagulopatía inducida por sepsis (SIC) ≥ 4 (40% vs 64,2%; $p = 0,029$) y dímero D ≥ 3 $\mu\text{g/ml}$ (6N) (32,8% vs 52,4%; $p = 0,017$), no existieron diferencias significativas en el grupo de SIC con puntajes menores. En este estudio el anticoagulante más utilizado fueron HBPM y no se consideró analizar la diferencia con heparinas no fraccionada.

Una segunda RS²⁹ encontró una prevalencia combinada de la enfermedad tromboembólica en hasta el 31% (IC95%: 20 a 43%) de los pacientes. Además, en esta RS se evidencia una tasa de fracaso alta de la tromboprofilaxis farmacológica sola (38%, IC95% 10 a 70%) en comparación con los pacientes que recibieron anticoagulación terapéutica y preventiva (27%, IC95% 17% a 40%). Por tanto, se sugiere que el manejo anticoagulante debe ser individualizado y vigilando mediante técnicas de tromboelastometría, tromboelastografía o la determinación del anti-factor Xa.

Estudios en marcha:

Hasta el momento (19 agosto 2020) los estudios registrados en la base de datos de ClinicalTrials.gov³⁰ son los siguientes:

- 57 estudios involucran heparina sódica o de bajo peso molecular, ninguno completado.
- 8 estudios proponen rivaroxabán; ninguno completado, 5 reclutando.
- 4 estudios incluyen fondaparinux.
- 1 estudio propone el uso de tirofiban.
- 0 estudios con dabigatrán.

Recomendaciones de tromboprofilaxis y anticoagulación de Sociedades Científicas y Consensos de expertos respecto a los pacientes COVID-19
Todo paciente hospitalizado por COVID-19 (UCI o No UCI) debe recibir dosis universal profilácticas de anticoagulación, individualizando el riesgo de sangrado y contraindicaciones para su uso. ³¹⁻³³
Se debe modificar la dosis de profilaxis en función del peso corporal, recuento plaquetario o deterioro de la función renal. ³²
Se debe utilizar HBPM de preferencia para manejo de pacientes con COVID-19 en contexto hospitalario, otras opciones son fondaparinux o HNF. ³²⁻³⁴
La duración de la tromboprofilaxis debe durar durante toda la hospitalización. ³²
El riesgo de ET se extiende hasta 6 semanas luego del alta hospitalaria en pacientes con factores de riesgo para ET alto: edad avanzada, obesidad, estancia en cuidados intensivos, cáncer activo, antecedentes de ET, trombofilia, inmovilidad severa. ^{32,35}
Considerar tromboprofilaxis prolongada en pacientes con COVID-19 (2 a 4 semanas posteriores al alta), bajo riesgo de hemorragia y factores de riesgo alto de ET ³² , no se debe utilizar este recurso de forma general o sistemática. ³³
En pacientes con COVID-19 y dímero D elevado (>2 veces límite superior normal) se recomienda mantener tromboprofilaxis prolongada. ^{32,36}
Para manejo de tromboprofilaxis prolongada se pueden considerar anticoagulantes orales como rivaroxabán. ³²
Los pacientes que tenían tratamiento con anticoagulantes orales deberían manejarse con HBPM en el contexto hospitalario. ³²
No iniciar terapia anticoagulante y/o antiplaquetaria para prevención de ET en pacientes COVID-19 a menos que exista otra indicación. ³³
Si anticoagulación farmacológica está contraindicada utilizar tromboprofilaxis mecánica ^{34,37} , no considerar profilaxis farmacológica y mecánica de forma sistemática. ³²
Suspender la tromboprofilaxis solo si el recuento de plaquetas es $<25 \times 10^9 / \text{L}$ o si el nivel de fibrinógeno es $<0,5 \text{ g} / \text{L}$. ³⁴
Vigilar los medicamentos utilizados como anticoagulación respecto a las interacciones con medicamentos antivirales y otras terapias para COVID-19. ³⁴
Considerar la HBPM o fondaparinux en lugar de la HNF para limitar la exposición del personal al entorno COVID-19 ³⁴ .
No se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios como tromboprofilaxis en cualquier contexto. ³⁴

HNF: heparina sódica (no fraccionada), HBPM: heparina bajo peso molecular, ET: evento trombótico, UCI: unidad de cuidados intensivos

Dosis SC de medicamentos anticoagulantes sugeridas para COVID-19 ³⁸⁻⁴¹				
Heparina	Motivo de administración	Dosis estándar	Dosis ClCr (<30ml/min)	Dosis embarazo
ENOXAPARINA	Tromboprofilaxis (Paciente COVID-19 en hospitalización)	<40Kg: 20 mg QD <80Kg: 40mg QD ≥80Kg: 60 mg QD ≥100Kg: 40 mg BID	20 mg/día, considerar HNF o hemodiálisis.	<80Kg: 40mg QD ≥80Kg: 60 mg QD ≥100Kg: 40 mg BID
	Anticoagulación (condición previa + alto riesgo de ETEV o TEP)	1mg/Kg/QD	0,25mg/Kg/BID o 50% de la dosis	
	Terapéutica (condiciones previas + sospecha o evidencia de ETEV o TEP)	<50Kg: 1.5mg/Kg/QD >50Kg: 1mg/kg/BID	1mg/Kg/QD o 50% de la dosis	1mg/Kg/BID
DALTEPARINA	Tromboprofilaxis (Paciente COVID-19 en hospitalización)	5000ui QD	Usar otro anticoagulante	5000ui QD
	Anticoagulación (condición previa + alto riesgo de ETEV o TEP)	5000ui BID		
	Terapéutica (condiciones previas + sospecha o evidencia de ETEV o TEP)	200ui/Kg QD o 100ui/Kg BID		100ui/Kg BID
FONDAPARINUX	Tromboprofilaxis (Paciente COVID-19 en hospitalización)	2.5 mg QD	1.5mg QD Contraindicado si ClCr < 20 ml/min	No utilizar en embarazo por riesgo de hemorragia fetal y neonatal
	Anticoagulación (condición previa + alto riesgo de ETEV o TEP)	5 mg QD	2.5mg QD Contraindicado si ClCr < 20 ml/min	
	Terapéutica (condiciones previas + sospecha o evidencia de ETEV o TEP)	<50Kg: 5mg QD >50Kg: 7.5mg/kg/QD >100Kg: 10mg QD	5mg QD Contraindicado si ClCr < 20 ml/min	
HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF)	Tromboprofilaxis (Paciente COVID-19 en hospitalización)	5000 ui BID o TID	No requiere ajuste dosis	5000ui BID
	Anticoagulación (condición previa + alto riesgo de ETEV o TEP)	7500 ui TID		1erT: 5000ui BID 2doT: 7500ui BID 3erT: 10 000ui BID
	Terapéutica (condiciones previas + sospecha o evidencia de ETEV o TEP)	5000 ui Bolo, seguido 1000 ui/hora según TTPa		5000ui Bolo, seguido 1000ui/hora según TTPa

SC: subcutánea, QD: cada día, BID: cada 12 horas, ETEV: enfermedad tromboembólica venosa, TEP: tromboembolia pulmonar, TID: cada 8 horas, 1erT, 2doT, 3erT: primer, segundo y tercer trimestre, ui: unidades internacionales, TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado, ClCr: aclaramiento renal, IMC: índice de masa corporal, HNF: heparina no fraccionada

Seguridad:

En general, la evidencia encontrada no reporta efectos adversos frecuentes con el uso de los antitrombóticos. Por ejemplo, en una cohorte

retrospectiva de 105 pacientes no se reportaron muertes por hemorragia fatal, hubo 2 casos de sangrado mayor y 4 casos de trombocitopenia. Los autores concluyen que la administración de dosis intermedias de HBPM es segura incluso en ancianos y en pacientes con enfermedad renal sin especificar⁴². Otro estudio²⁸ mencionó sin aclaraciones que se presentaron eventos hemorrágicos en baja frecuencia y de intensidad leve.

Existen reportes de trombocitopenia grave y trombocitopenia inducida por heparina (TIH) en pacientes COVID-19 críticos que recibieron heparina, por lo que se sugiere vigilar el recuento plaquetario permanentemente.^{43,44} Además existen reportes de lesiones purpúricas, inflamación y necrosis cutánea^{45,46}.

Efectos adversos reportados de los anticoagulantes ⁴⁷
Enoxaparina: Comunes: Elevación transaminasas hasta 6,1%, hemorragia mayor hasta 4%, fiebre hasta 8%, reacciones locales 2 a 5%, trombocitopenia hasta 3%, náuseas 3%, anemia hasta 16%. Graves: fibrilación auricular 0,7%, insuficiencia cardíaca 0,95%, hemorragia grave hasta 13%, hemorragia intracraneal 0,8%.
Dalteparina: Comunes: hematomas hasta 30%, dolor en el lugar de inyección hasta 12%, epistaxis hasta 10%, inflamación local Graves: hematoma intracraneal, espinal, intrauterina, cerebral, hemorragia mayor hasta 13%, trombocitopenia menos del 1 a 21%, elevación transaminasas hasta 4%, reacción anafilactoide (rara), osteoporosis, necrosis cutánea.
Fondaparinux: Comunes: reacción local hasta 7,5%, alza térmica hasta 13% Graves: anemia, hemorragia 3,4%, trombocitopenia 0,2%, anafilaxia, hipersensibilidad, hematoma intracraneal.
Heparina no fraccionada: Comunes: trombocitopenia hasta 30%, elevación de transaminasas Grave: hemorragia 10%, trombocitopenia inducida por heparina hasta 10%, trombosis inducida por heparina 1%, hipersensibilidad, hematoma subdural no traumático.

CONCLUSIONES

Existe evidencia de que los pacientes con COVID-19 presentan un estado de hipercoagulabilidad cuya fisiopatología no es comprendida totalmente. Se han documentado eventos tromboembólicos venosos o arteriales en pacientes con COVID-19, en hasta el 43% de los pacientes con enfermedad crítica; siendo que este grupo presenta un mayor riesgo, incluso si recibieron tromboprofilaxis.

La evidencia encontrada es de baja calidad con elevadas limitaciones metodológicas y escasa

validez externa. De esta evidencia se destaca que todos los pacientes hospitalizados deberían recibir tromboprofilaxis farmacológica, independientemente del motivo de hospitalización y valorando sus contraindicaciones.

Existe evidencia de baja calidad para el uso de heparina de bajo peso molecular ya que mejoraría el pronóstico en pacientes con COVID-19 grave, sobre todo si cumplen con los criterios de sepsis con coagulopatía o con dímero D elevado.

De igual manera, la evidencia es de baja calidad a favor del uso de anticoagulación a dosis terapéuticas cuando existe alta sospecha o evidencia clínica de enfermedad tromboembólica venosa o tromboembolia pulmonar, salvo que existan contraindicaciones.

No se encontraron estudios que demuestren la superioridad comparativa de los distintos anticoagulantes. Existe evidencia de muy baja calidad que sugiere el uso preferido de heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina). Otras opciones serían: heparina no fraccionada o fondaparinux, tromboprofilaxis mecánica.

No se existe evidencia que apoye el uso de anticoagulantes orales en pacientes COVID-19 hospitalizados; solo se recomendarían para el manejo de pacientes ambulatorios que necesiten tromboprofilaxis prolongada.

Hasta el momento no existe evidencia que demuestre el beneficio de la administración de tromboprofilaxis en pacientes con COVID-19 leve o ambulatorio.

Existen recomendaciones para individualizar la dosis del anticoagulante de acuerdo con la necesidad de profilaxis, anticoagulación o tratamiento; además se debe tomar en cuenta el peso, la función renal, el recuento plaquetario y/o las contraindicaciones específicas de cada fármaco.

Pese a que se recomienda seguir las pautas generales y estándar de uso de anticoagulantes, no está claro hasta el momento si los pacientes críticos se beneficiarían de recibir dosis superiores de anticoagulante ante un evento tromboembólico ausente.

A pesar de que los eventos adversos graves no son frecuentes se recomienda monitorizar permanentemente su aparición y reportarlos en el sistema de farmacovigilancia.

REFERENCIAS

1. Jaffer I, Weitz JI. Anticoagulant Drugs. En: Elsevier, ed. *Rutherford's Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. 9a ed. Elsevier; 2019:497–509.
2. Consejo Nacional de Salud de Ecuador. *Cuadro Nacional De Medicamentos Básicos 10ma revisión.*; 2019.
3. Campbell CM, Kahwash R. Will Complement Inhibition Be the New Target in Treating COVID-19–Related Systemic Thrombosis? *Circulation*. 2020;141(22):1739–1741. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047419
4. Menter T, Haslbauer JD, Nienhold R, 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*. mayo 2020. doi:10.1111/his.14134
5. Thachil J, Tang N, Gando S, et al. Type and dose of heparin in Covid-19: Reply. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):2063–2064. doi:10.1111/jth.14870
6. Bagot CN, Arya R. Virchow and his triad: a question of attribution. *Br J Haematol*. 2008; 143(2):180–190. doi:10.1111/j.1365-2141.2008.07323.x
7. Zee AA, van Lieshout K, van der Heide M, Janssen L, Janzing HM. Low molecular weight heparin for prevention of venous thromboembolism in patients with lower-limb immobilization. *Cochrane database Syst Rev*. 2017;8:CD006681. doi:10.1002/14651858.CD006681.pub4
8. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res*. 2020;220:1–13. doi:10.1016/j.trsl.2020.04.007

9. 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):216–222.

10. Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):389–391. doi:10.1038/s41577-020-0343-0

11. Maier CL, Truong AD, Auld SC, Polly DM, Tanksley C-L, Duncan A. COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? *Lancet*. 2020; 395(10239):1758–1759. doi:10.1016/S0140-6736(20)31209-5

12. Allegra A, Innao V, Allegra AG, Musolino C. Coagulopathy and thromboembolic events in patients with SARS-CoV-2 infection: pathogenesis and management strategies. *Ann Hematol*. 2020;99(9):1953–1965. doi:10.1007/s00277-020-04182-4

13. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U, et al. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1747–1751. doi:10.1111/jth.14854

14. Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738–1742. doi:10.1111/jth.14850

15. Connors JM, Levy JH. Thromboinflammation and the hypercoagulability of COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1559–1561. doi:10.1111/jth.14849

16. Bilaloglu S, Aphinyanaphongs Y, Jones S, Iturrate E, Hochman J, Berger JS. Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in a New York City Health System. *JAMA*. julio 2020. doi:10.1001/jama.2020.13372

17. Levi M, Toh CH, Thachil J, Watson HG. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol*. 2009;145(1):24–33. doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x

18. Vincent J-L, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med*. 1996; 22(7):707–710. doi:10.1007/BF01709751

19. Walker G, Habbouse J. MDCalc - Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) Score. 2020.

20. 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):1094–1099. doi:10.1111/jth.14817

21. Yin S, Huang M, Li D, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):1094–1099. doi:10.1111/jth.14768

22. Yin S, Huang M, Li D, Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2. *J Thromb Thrombolysis*. abril 2020. doi:10.1007/s11239-020-02105-8

23. 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(4):844–847. doi:10.1111/jth.14768

24. Li T, Lu H, Zhang W. Clinical observation and management of COVID-19 patients. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):687–690. doi:10.1080/22221751.2020.1741327

25. Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020;5(7):802. doi:10.1001/jamacardio.2020.0950

26. Shi C, Wang C, Wang H, et al. The potential of low molecular weight heparin to mitigate cytokine storm in severe COVID-19 patients: a retrospective clinical study. *medRxiv*. enero 2020:2020.03.28.20046144. doi:10.1101/2020.03.28.20046144

27. Zhang Y, Cao W, Xiao M, et al. [Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*. 2020;41:E006. doi:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006

28. Maldonado E, Tao D, Mackey K. Antithrombotic Therapies in COVID-19 Disease: a Systematic Review. *J Gen Intern Med*. junio 2020. doi:10.1007/s11606-020-05906-y

29. Hasan S, Radford S, Kow C, Zaidi S. Venous thromboembolism in critically ill COVID-19 patients receiving prophylactic or therapeutic anticoagulation: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. agosto 2020. doi:10.1007/s11239-020-02235-z

30. U.S. National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov database. <https://clinicaltrials.gov>. Published 2020. Consultado julio 7, 2020.

31. Marietta M, Ageno W, Artoni A, et al. COVID-19 and haemostasis: a position paper from Italian Society on Thrombosis and Haemostasis (SISST). *Blood Transfus*. 2020;18(3):167–169. doi:10.2450/2020.0083-20

32. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, et al. Clinical guidance on the diagnosis, prevention, and treatment of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 - Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH). *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1859–1865. doi:10.1111/jth.14929

33. National Institutes of Health (NIH). COVID-19 treatment guidelines. Antithrombotic Therapy in Patients with COVID-19. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/adjunctive-therapy/antithrombotic-therapy/>. Published 2020.

34. Moores LK, Tritschler T, Brosnahan S, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest*. junio 2020. doi:10.1016/j.chest.2020.05.559

35. MacDougall K, Spyropoulos AC. New Paradigms of Extended Thromboprophylaxis in Medically Ill Patients. *J Clin Med*. 2020; 9(4):1002. doi:10.3390/jcm9041002

36. Spyropoulos AC, Lipardi C, Xu J, 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; 04(01):e59–e65. doi:10.1055/s-0040-1705137

37. American Society of Hematology. COVID-19 and Coagulopathy. COVID-19 resources. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>. Published 2020.

38. Nutescu EA, Spinier SA, Wittkowsky A, Dager WE. Anticoagulation: Low-Molecular-Weight Heparins in Renal Impairment and Obesity: Available Evidence and Clinical Practice Recommendations Across Medical and Surgical Settings. *Ann Pharmacother*. 2009;43(6):1064–1083. doi:10.1345/aph.1L194

39. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Practice Bulletin No. 196: Thromboembolism in Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2018;132(4):1068. doi:10.1097/AOG.0000000000002923

40. Akima S, McLintock C, Hunt BJ. International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH) interim guidance to recognition and management of coagulopathy in COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):2057–2058. doi:10.1111/jth.14853

41. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2020; 75(23):2950–2973. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.031

42. Mattioli M, Benfaremo D, Mancini M, et al. Safety of intermediate dose of low molecular weight heparin in COVID-19 patients. *J Thromb Thrombolysis*. agosto 2020. doi:10.1007/s11239-020-02243-z

43. Liu X, Zhang X, Xiao Y, et al. Heparin-induced thrombocytopenia is associated with a high risk of mortality in critical COVID-19 patients receiving heparin-involved treatment. *medRxiv*. enero 2020:2020.04.23.20076851. doi:10.1101/2020.04.23.20076851

44. Riker RR, May TL, Fraser GL, et al. Heparin-induced thrombocytopenia with thrombosis in COVID-19 adult respiratory distress syndrome. *Res Pract Thromb Haemost*. 2020;4(5):936–941. doi:10.1002/rth2.12390

45. Issa AA, Simman R. Lovenox Induced Tissue Necrosis, a Case Report and Literature Review. *J Am Coll Clin Wound Spec*. 2013; 5(3):66–68. doi:10.1016/j.jccw.2015.03.001

46. Vu TT, Gooderham M. Adverse Drug Reactions and Cutaneous Manifestations Associated With Anticoagulation. *J Cutan Med Surg*. 2017;21(6):540–550. doi:10.1177/1203475417716364

47. IBM Watson Health. IBM Micromedex®. Web application, Medication Essential Fact Sheets. <https://www.micromedexsolutions.com/>. Published 2020.

ELABORACIÓN

Dr. Juan Tacuri Quezada, Dra. Mishell Benítez Guerrero, Dr. Diego Acuña Aguas, Dr. Jhon Caldas Ochoa, Dr. Jose Ajila Vacacela, Dr. Sebastián Padilla Yáñez, estudiantes del posgrado de Cirugía Vascular y Endovascular de la PUCE. Dr. Felipe Moreno-Piedrahita Hernández, especialista en Medicina Familiar y Evaluación de Tecnologías Sanitarias, docente Facultad de Medicina PUCE.

REVISIÓN

Dra. Ana María Gómez Jaramillo, especialista en Medicina Interna, Máster en Enfermedades Infecciosas – VIH, Máster en Docencia Universitaria, PhD (c) Ciencias de la Salud. Dr. Xavier Sánchez Choez, especialista en Medicina Familiar y Especialista en Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Economía de Salud.

CONTACTO

**Dr. Juan Tacuri Quezada
hvjx4@hotmail.com
+593984025737**