

COMPLICACIONES TROMBOEMBÓLICAS DE LOS PACIENTES INTERNADOS POR COVID-19

NICOLÁS LALOR¹, ALESIS RAFFAELI¹, NATALIA TORRES², DOLORES SILVEYRA²,
VANINA APHALO³, JOSÉ L. SCAPELLATO²

¹Servicio Cardiología, ²Clínica Médica, ³Terapia Intensiva, Sanatorio Anchorena, Buenos Aires, Argentina

Resumen La enfermedad producida por el COVID-19 ha generado un problema sanitario mundial sin precedentes. La infección se considera como un potencial factor de riesgo para desarrollar complicaciones tromboembólicas, principalmente, embolia pulmonar, infarto de miocardio y accidente cerebrovascular. El objetivo de este trabajo fue describirlas en los pacientes internados por COVID-19 y su evolución. Se realizó un estudio observacional unicéntrico prospectivo que comparó las características basales, factores de riesgo, tasa de eventos tromboembólicos, estadía y mortalidad hospitalaria entre los pacientes que se internaron en cuidados intensivos o sala general. Se incluyeron 1125 pacientes, 124 internados en unidad cuidados intensivos y 1001 internados en sala general de internación. La edad promedio fue de 46 ± 18 años, con 585 (52%) de sexo femenino. La tasa global de eventos tromboembólicos fue de 4.4%, siendo significativamente mayor en los pacientes de UCI (29% vs. 1.4%; $p < 0.001$) a pesar del elevado uso de heparina profiláctica (91.1% vs. 84.9%; $p < 0.1$), comparados con los internados en SGI. Los factores predictores independientes de desarrollo de eventos tromboembólicos fueron: la edad, el dímero D y la creatinina. La mortalidad global fue 4.3%, siendo significativamente mayor en los pacientes de cuidados intensivos sobre los de sala general de internación (29% vs. 1.3%; $p < 0.001$). Los pacientes que requieren internación por COVID-19 presentan elevada tasa de eventos tromboembólicos a pesar del uso de trombopprofilaxis con heparina, generando un impacto pronóstico negativo sobre la supervivencia de aquellos internados en cuidados intensivos.

Palabras clave: trombosis, embolia pulmonar, infarto de miocardio, anticoagulación, COVID-19

Abstract *Thromboembolic complications in patients with COVID-19.* Coronavirus disease-19 has emerged as a devastating global public health crisis. An increased frequency of arterial and venous thrombosis was observed in COVID-19 infection. The objective of this study was to describe the thromboembolic complications of patients hospitalized for COVID-19 and their evolution. A prospective single-center study was conducted that compared the characteristics, risk factors, thromboembolic event rate, hospital stay and mortality among patients admitted to intensive care or general ward. The mean age of population was 46 ± 18 years, and 52% were female. The global rate of thromboembolic events was 4.4%, significantly higher in intensive unit patients (29% vs 1.4%; $p < 0.001$) despite the high use of prophylactic heparin (91.1% vs. 84.9%; $p < 0.1$). The independent predictive factors for the development of thromboembolic events were: age, D-dimer and creatinine. Of the patients admitted to intensive care, 45.1% required mechanical ventilation. Overall mortality was 4.3%, significantly higher in intensive care patients than in the general hospital ward (29% vs. 1.3%; $p < 0.0001$). Patients requiring hospitalization due to infection secondary to COVID-19 have a high rate of thromboembolic events despite the use of thromboprophylaxis with heparin, generating a negative prognostic impact on the survival of patients admitted to intensive care.

Key words: thrombosis, pulmonary embolism, myocardial infarction, anticoagulation, COVID-19

PUNTOS CLAVE

- La infección por COVID-19 ha generado una crisis sanitaria a nivel local y mundial. Los pacientes presentan un estado inflamatorio sistémico que predispone a un alto riesgo trombotico. A pesar de esta situación, la información actual, basada en distintas recomendaciones, es controversial para abordar el riesgo trombotico, coagulopatía y tratamiento anticoagulante en estos pacientes.
- Nuestro trabajo aporta datos a nivel local sobre la alta prevalencia de eventos tromboembólicos en internados por COVID-19, a pesar de la profilaxis recomendada con heparina. Estos eventos tienen un efecto nocivo sobre el pronóstico de la enfermedad, aumentado su morbimortalidad.

La pandemia actual por coronavirus-2019 (COVID-19) ha generado la mayor crisis de salud pública en la era moderna con un impacto devastador a nivel social y económico mundial. Aunque la insuficiencia respiratoria continúa siendo la característica distintiva y principal causa de muerte por COVID-19, se han descrito numerosas complicaciones cardiovasculares y de enfermedad tromboembólica, destacándose entre ellas: infarto agudo de miocardio (IAM), embolia pulmonar (EP) y accidente cerebrovascular (ACV), responsables del aumento en la mortalidad¹⁻⁶. Actualmente la infección causada por el COVID-19 es considerada sistémica a expensa de un daño endotelial multiorgánico que afecta mayormente al pulmón, corazón, cerebro, hígado y vasos sanguíneos. Esto se explica fisiopatológicamente porque a la respuesta por la infección por el virus se produce IL-1 y TNF- α , los cuales, autoinduce su producción en forma desmesurada, lo que se traduce en formación de inflamomas y aumento en la secreción de IL-6. Este proceso lleva a la activación de la célula endotelial y de los hepatocitos generando fibrinógeno y PAI-1 (antifibrinolítico) generando un desbalance en el equilibrio trombotico/fibrinolítico endotelial^{7, 8}. A pesar de la recomendación y uso de profilaxis o tratamiento antitrombotico para prevenir eventos tromboembólicos en pacientes hospitalizados por COVID-19, la incidencia reportada es elevada⁹⁻¹³. Frente a esta compleja situación consideramos importante contar con información en nuestro medio que nos ayude a comprender y tomar medidas para generar acciones sobre las complicaciones tromboembólicas relacionadas con la enfermedad por COVID-19.

Materiales y métodos

Se realizó un registro continuo y prospectivo en un centro polivalente en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

El objetivo de este estudio fue describir las características basales, de laboratorio y las complicaciones tromboembólicas. Establecer el valor predictivo de diferentes variables para

el desarrollo de eventos tromboembólicos y desarrollar un modelo predictivo en pacientes internados por COVID-19.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que requirieron internación con diagnóstico de enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) confirmada con prueba positiva para reacción en cadena de polimerasa (PCR) entre el 1 de abril y 30 de octubre del 2020. Los datos fueron registrados por el sistema electrónico de historias clínicas Datatech, y cargados por personal médico y de enfermería capacitado. Respecto a las complicaciones tromboembólicas: se definió EP como la obstrucción del flujo sanguíneo pulmonar confirmado por angiografía de tórax. Se definió IAM a la presencia de troponina cardíaca sobre el percentilo 99 asociado a una de las siguientes condiciones: síntomas de isquemia miocárdica, cambios isquémicos nuevos en el ECG, aparición de ondas Q en el ECG, evidencia de alteración de la motilidad parietal regional en ecografía cardíaca o identificación de un trombo coronario por angiografía. ACV se definió como la presencia de nuevo déficit neurológico focal de aparición súbita no relacionada a causa no vascular (traumatismo, tumor) confirmado por un neurólogo y neuroimagen. La insuficiencia cardíaca fue definida como la presencia de signos y síntomas que requirió tratamiento específico y extensión en la estadia hospitalaria, independientemente de la presencia o no del deterioro de la función ventricular. Fibrilación auricular de nuevo desarrollo se consideró ante la presencia de ECG con ritmo de fibrilación auricular durante la internación. Miocarditis inflamatoria se definió como el aumento de troponina cardíaca, síntomas clínicos, nuevas alteraciones isquémicas o de la conducción en el ECG acompañada de imagen cardíaca con nueva anomalía estructural o funcional en el ventrículo izquierdo o derecho en ausencia de enfermedad coronaria significativa. Se indicó tromboprofilaxis con heparina a todos los pacientes con internación mayor a 48 horas, movilidad reducida y sin riesgo incrementado para sangrado. No recibieron profilaxis farmacológica los pacientes con recuento plaquetario menor a 30 000/ml o presencia de hemorragia activa clínicamente importante. Se excluyeron los pacientes que al momento de la internación estaban anticoagulados por indicación médica previa.

Se analizaron las variables categóricas con test de chi cuadrado, las variables numéricas con t student asumiendo varianzas iguales y las variables numéricas con distribución no normal con U de Mann-Whitney. Se construyó un modelo de regresión logística incluyendo variables de interés que habían mostrado significancia estadística en el estudio univariado. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado de internación, otorgada la dispensa correspondiente por el comité de ética. Este estudio se llevó a cabo en cumplimiento con la Ley Nacional de Protección de Datos Personales N° 25.326, por lo que la identidad de los pacientes y todos sus datos personales permanecerán de forma anónima, teniendo acceso a ellos solo los investigadores y miembros del comité de ética e investigación, si así lo requiriese. El estudio fue conducido de acuerdo con las normas éticas nacionales (Ley N° 3301, Ley Nacional de Investigación Clínica en Seres Humanos, Declaración de Helsinki, y otras)

Resultados

De los 1125 internados por COVID-19, la edad media fue de 46.8 años, siendo mujeres en el 52% de los casos. El 25.5% era hipertenso, 23.2% dislipémicos y 12% diabéticos. El 8.1% tenía enfermedad pulmonar crónica y 7.3% antecedentes de enfermedad cardiovascular (Tabla 1).

Durante la internación 948 pacientes (85.3%) recibieron profilaxis con heparina (Tabla 2). La tasa de internación en UCI fue del 11%, mientras que el resto curso internación en SGI. Necesitó ARM el 5%. El 4.4% presentó eventos tromboembólicos: 32 (2.8%) embolia pulmonar, 15 (1.3%) infarto agudo de miocardio y 3 (0.26%) ACV. La mortalidad hospitalaria fue de 49 (4.3%) (Tabla 3).

Internados en UCI: este grupo incluyó 124 pacientes, la edad media fue de 61.4 años, siendo mujeres en el 38.7% de los casos. El 49.2% era hipertenso, 42.7% dislipémicos y 25% diabéticos. El 15.5% tenían enfermedad pulmonar crónica y 21.7% antecedentes de enfermedad cardiovascular (Tabla 1). En los hallazgos de laboratorio se evidenció (expresada en mediana

TABLA 1.– Características basales, factores de riesgo, antecedentes y medicación habitual de 1125 pacientes internados por COVID-19

	Unidad de cuidados intensivos n = 124	Sala general de internación n= 1001	Total, n = 1125	p*
Edad, años	61.4 ± 12.2	47.2 ± 18.5	46.8 ± 18.4	< 0.001
Sexo femenino, n(%)	48 (38.7)	537(53.7)	585 (52)	< 0.02
Hipertensión	61 (49.2)	226 (22.5)	287 (25.5)	< 0.001
Dislipemia	53 (42.7)	208(20.7)	261 (23.2)	< 0.001
Diabetes	31 (25)	104 (10)	135 (12)	< 0.001
Cáncer activo	15 (12.1)	56 (5.6)	71 (6.3)	< 0.001
Creatinina > 1.5 mg%	12 (9.6)	22 (2.1)	34 (3)	< 0.02
Tabaquismo actual	8 (6.5)	56 (5.6)	64 (5.7)	0.365
Ex tabaquista	33 (26.6)	94 (9.4)	127 (11.3)	< 0.002
No tabaquismo	83 (66.9)	851 (85)	934 (83)	< 0.001
EPOC	19 (15.3)	72 (7.2)	91 (8.1)	< 0.001
ECV previa	27 (21.7)	55 (5.5)	82 (7.3)	< 0.001
ETV previa	5 (4)	16 (1.6)	21 (1.8)	0.2
Medicación habitual				
Aspirina	22 (17.7)	37 (3.7)	59 (5.2)	
Estatinas	26 (21)	90 (9)	116 (10)	
DAP	38 (30.6)	62 (6.2)	100 (8.8)	

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ECV previa: enfermedad cardiovascular previa; ETV previa: enfermedad tromboembólica venosa previa; DAP: doble antiagregación plaquetaria

Los valores se expresan en media, ± desvío estándar o mediana (rango intercuartilo)

*p para la diferencia entre los grupos de internación en UCI y SGI

TABLA 2.– Tratamiento durante la internación

	Unidad de cuidados intensivos n = 124	Sala general de internación n = 1001	Total n = 1125	p*
Estadía hospitalaria, días	17 (7-32)	6 (4-10)	8.7 (5-29)	< 0.001
Estadía hospitalaria > 30 días, n (%)	15 (12.4)	12 (1.2)	27 (2.4)	< 0.001
Reinternación dentro 30 días	18 (20)	22 (2.2)	40 (3.7)	< 0.001
Asistencia respiratoria mecánica	56 (45.1)	0	56 (4.9)	
Tromboprofilaxis (HF o HBPM)	113 (91.1)	849 (84.8)	948 (85.2)	< 0.1
Anticoagulación terapéutica	41 (33.1)	125 (12.5)	166 (14.7)	< 0.001
Dexametasona	110 (88.7)	157 (15.6)	267 (23.7)	< 0.001
Plasma	97 (77.6)	116 (11.6)	213 (18.9)	< 0.001

Los valores se expresan en media, ± desvío estándar o mediana (rango intercuartilo)

*p para la diferencia entre los grupos de internación en unidad de cuidados intensivos y sala general de internación

y percentilo 25-75%): creatinina 1 mg/dl (0.8-1.7); troponina ultrasensible 10 ng/l (4.9-51); Dímero D 3.5 mg/dl (2.1-7.1); ferritina 3037 mg/dl (1970-5200); LDH 405 mg/dl (31-511); n de leucocitos 12 500 (9500-16 000) y porcentaje de linfocitos 20 (12-31). Ciento trece (91.1%) recibieron profilaxis con heparina (Tabla 2). En este grupo 36 (29%) tenían eventos tromboembólicos; 25 (20%) embolia pulmonar, 10 (8%) infarto agudo de miocardio y 1 ACV. Requirieron ARM 56 (45.1%) y 36 (29%) fallecieron (Tabla 3).

Internados en SGI: este grupo incluyó 1001 pacientes, la edad media fue de 47.2 años, siendo mujeres en el 53.7% de los casos. El 22.5% era hipertensos, 20.7% dislipémicos y 10% diabéticos. En el 7.2% se observó enfermedad pulmonar crónica y 5.5% antecedentes de enfermedad cardiovascular (Tabla 1). Respecto a los valores de laboratorio se observó: creatinina 0.8 mg/dl (0.7-1.1), troponina ultrasensible de 3.6 ng/L (1.6-8), n de leucocitos 7000 (5300-9700), porcentaje de linfocitos de 30% (22-38) y dímero D de 0.6 mg/dl (0.3-1.2). El

84.8% recibió profilaxis con heparina (Tabla 2). Aquellos que no recibieron profilaxis lo fueron por indicación de deambular (83%) y el resto por plaquetopenia grave o hemorragia activa con impacto clínico. En este grupo 14 (1.4%) presentaron eventos tromboembólicos; 7 (0.7%) embolia pulmonar, 5 (0.5%) infarto agudo de miocardio y 2 ACV. La mortalidad fue de 13 (1.3%) (Tabla 3).

Aquellos con eventos tromboembólicos eran más hipertensos, tenían mayores antecedentes cardiovasculares, cáncer, TVP/TEP y tabaquismo actual o previo en forma significativa (Tabla 4). La mortalidad en el grupo con eventos tromboembólicos fue mayor: 38% vs. 2.8% en los que no lo tenían ($p < 0.00001$). En cuanto a los hallazgos de laboratorio, aquellos con eventos tromboembólicos, presentaban mayor creatinina de ingreso (0.8 vs. 1.1 mg/dl, $p < 0.007$), mayor dímero D (0.6 vs. 3.5 mg/dl, $p < 0.0001$), leucocitosis (6800 vs. 12 500, $p < 0.0001$), linfopenia (19 vs. 31%, $p < 0.0001$), LDH (285 vs 420 mg/dl, $p < 0.0001$) y troponina ultrasensible (3.6 vs 40 ng/l, $p < 0.0001$).

TABLA 3.– *Eventos clínicos durante la internación*

	Unidad de cuidado intensivos n = 124	Sala general de internación n = 1001	Total n = 1125	p*
Eventos tromboembólicos arteriales y venosos, n (%)	36 (29)	14 (1.4)	50 (4.4)	< 0.001
Embolia pulmonar	25 (20)	7 (0.7)	32 (2.8)	< 0.001
Infarto agudo de miocardio	10 (8)	5 (0.5)	15 (1.3)	< 0.001
Accidente cerebrovascular	1	2	3 (0.26)	
Mortalidad hospitalaria	36 (29)	13 (1.3)	49 (4.3)	< 0.001
Insuficiencia cardíaca	15 (12)	2 (0.12)	17 (1.5)	< 0.001
Nueva fibrilación auricular	12 (9.6)	3 (0.3)	15 (1.3)	< 0.001
Miocarditis	2 (1.6)	0	2 (0.17)	

*p para la diferencia entre los grupos. Significativa < 0.05

TABLA 4.– *Complicaciones tromboembólicas en 1125 pacientes de COVID-19 internados*

	Complicaciones tromboembólicas		p*
	No (%)	Sí (%)	
HTA	24.3	52	< 0.001
Tabaquismo	16	34	0.006
Diabetes	11.6	18	0.13
Antecedentes CV	6.5	24	0.001
Antecedentes de TEP/TVP	1.3	12	< 0.001
IRC	11.6	16	< 0.001
Cáncer	6	14	0.03

HTA: hipertensión arterial; CV: cardiovascular; TEP/TVP: tromboembolismo de pulmón/ trombosis venosa profunda; IRC: insuficiencia renal crónica

*p para la diferencia entre los grupos. Significativa < 0.05

De todas las variables analizadas, aquellas que predijeron en forma independiente los eventos tromboembólicos fueron: la edad, dímero D y la creatinina (ver tabla 5).

Se utilizó la curva ROC para establecer la predicción pronóstica de las variables independientes. Además del dímero D se establecieron 2 modelos predictores de eventos tromboembólicos: Modelo 2 (dímero D + edad) y Modelo 3 (Dímero D + edad + creatinina), pero no se logró mejorar la predictibilidad del dímero D solo. Sus áreas bajo la curva fueron: 0.85 (dímero D), 0.86 (Modelo 2) y 0.87 (Modelo 3), $p = 0.3$, (Fig. 1).

Al igual que ocurre con las complicaciones tromboembólicas, las variables independientes que se asocian con mayor mortalidad son similares y se muestran en la Tabla 6.

Discusión

El riesgo de enfermedad tromboembólica venosa y arterial en pacientes con COVID-19 es un problema emergente que se ha abordado en numerosas publicaciones desde el inicio de la pandemia. El desarrollo de ésta es el resultado de la interacción entre distintos factores de riesgo protrombótico relacionados con la internación y el paciente¹⁴⁻¹⁶. En el metaanálisis publicado recientemente por Biocchi¹⁷ se observa en los pacientes internados por COVID-19 una tasa de eventos tromboembólicos significativamente mayor que los internados por otras enfermedades, siendo

TABLA 5.– Modelo de regresión logística para riesgo de eventos tromboembólicos

Característica	OR (IC 95%)	P*
Dímero D	1.002 (1.001-1.004)	0.01
Edad	1.011 (1.005-1.02)	0.0002
Creatinina	1.03 (1.01-1.05)	0.0002

Multivariado OR: odds ratio; IC 95%: intervalo de confianza 95% *para la diferencia entre los grupos. Significativa < 0.05

hasta 10 veces superior en aquellos que requieren cuidados intensivos. Esta tendencia se observa en nuestra cohorte en donde la internación en cuidados intensivos aumenta la incidencia de eventos tromboembólicos arteriales y venosos (29% vs. 1.4%; $p < 0.001$) en comparación a los de sala de internación general.

En nuestro trabajo observamos que la edad, el dímero D y la creatinina se asocian con el desarrollo de eventos tromboembólicos, complicaciones cardiovasculares y muerte, coincidiendo con los datos publicados por Zhouy col.¹⁸.

La enfermedad grave causada por COVID-19 genera un estado inflamatorio sistémico e hipercoagulabilidad y, a pesar de la profilaxis antitrombótica recibida por los internados en cuidados intensivos, se observó un aumento del 20 al 40% de desarrollo de complicaciones tromboembólicas venosas, especialmente la embolia de

Fig. 1.– Curva ROC del dímero D, Modelo 2 (edad y dímero D) y 3 (edad + creatinina + dímero D), en 1125 pacientes COVID-19 internados

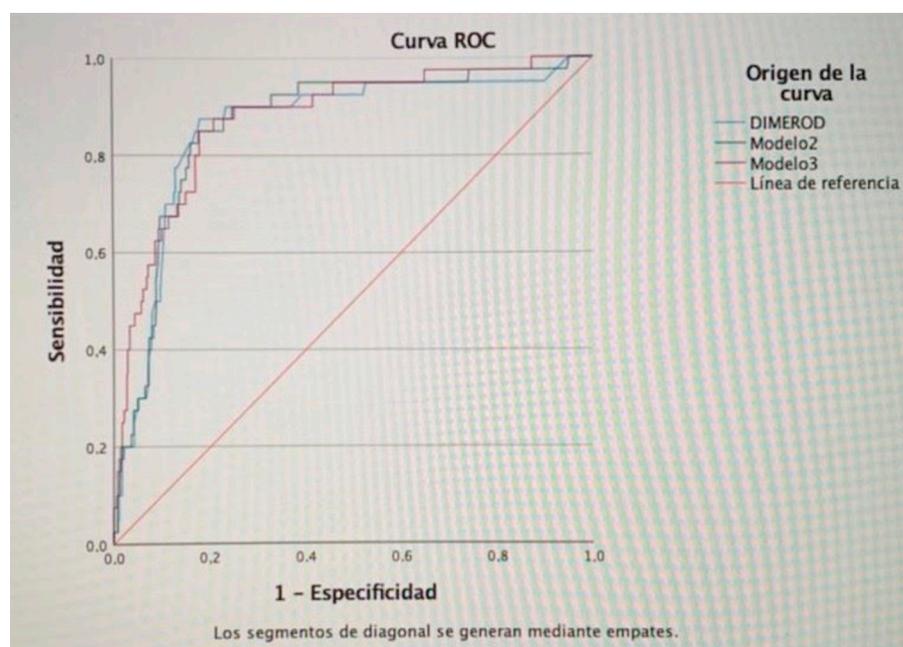


TABLA 6.– Regresión logística para riesgo de muerte

	Muerte	
	OR (IC 95%)	p
Dímero D	1.002 (1.0005-1.004)	0.02
Edad	1.001 (1.0008-1.002)	< 0.001
Creatinina	1.03 (1.016-1.05)	< 0.001

pulmón, por efectos secundarios a la trombosis venosa profunda, y desarrollo de coágulos *in situ* sobre la vasculatura pulmonar¹⁹⁻²¹. En nuestra población, los internados en UCI mostraron una tasa significativamente mayor de embolia pulmonar en comparación a los de internación en sala general (20% vs. 0.7%; $p < 0.001$), a pesar de que el 85% de los pacientes recibió profilaxis con heparina (UCI 91.1% y SGI 84.8%).

En un 4.4% de los internados se observó eventos tromboembólicos, especialmente el grupo de UCI (29%), datos similares a los publicados por Lodigianiy col.²². Estos datos muestran que los pacientes con COVID-19 ingresados en UCI tienen un riesgo incrementado de desarrollar eventos tromboembólicos a pesar del elevado uso de trombopprofilaxis con heparina, hallazgos que se pueden explicar por la coagulopatía asociada a COVID-19¹⁴.

De manera similar, la injuria miocárdica, ya sea por lesión isquémica o inflamatoria, también se relacionó con eventos adversos durante la enfermedad por COVID-19, prolongando la estadía hospitalaria, internación en UCI y mortalidad en otros estudios^{23,24}, hallazgos similares a los de nuestro grupo de pacientes en UCI, con 8% de infarto y elevada mortalidad (62.5%) por esta enfermedad. Todos los infartos fueron sin elevación del segmento ST, probablemente debido a la alta prevalencia de enfermedad subyacente, factores de riesgo, hipoxemia, alteraciones de la perfusión tisular y asistencia respiratoria mecánica.

El estado inflamatorio sistémico asociado a las características basales, factores de riesgo y antecedentes mencionados previamente en los internados por COVID-19 pueden ayudarnos a explicar en parte la alta frecuencia de eventos tromboembólicos. Utilizar estos indicadores clínicos, complementándolos con marcadores bioquímicos como la creatinina y el dímero D, puede ser de gran ayuda para la identificación temprana de los pacientes con mayor probabilidad para desarrollar complicaciones tromboembólicas, y beneficiarlos con tratamientos antiagregantes y antitrombóticos de mayor intensidad que la profilaxis recomendada con heparina. En concordancia con este pensamiento se publicaron recientemente datos parciales de un estudio aleatorizado en el que se compara el tratamiento con rivaroxaban 10 mg por 35 días con placebo en pacientes con COVID-19 y al menos un

factor de riesgo, dando como resultado la disminución de la tasa de eventos tromboembólicos, internación y muerte, sin aumento de las hemorragias graves²⁵.

En pacientes con COVID-19 los eventos tromboembólicos arteriales y venosos fueron frecuentes durante la internación, especialmente en unidad de cuidados intensivos a pesar de la profilaxis de rutina con heparina, generando un pronóstico negativo en la supervivencia. Estos hallazgos sugieren la necesidad de identificar estrategias para mejorar la eficacia y seguridad de la trombopprofilaxis en los pacientes graves internados por COVID-19.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

1. Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020; 323: 1061-9.
2. Sánchez-Recalde A, Solano-López J, Miguelena-Hycka J, Martín-Pinacho JJ, Sanmartín M, Zamorano JL. COVID-19 and cardiogenic shock. Different cardiovascular presentations with high mortality. *Rev Esp Cardiol* 2020; 73: 669-72.
3. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020; 75: 2950-73.
4. Bonow RO, Fonarow GC, O'Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol* 2020; 5: 751-3.
5. Klok FA, Kruip MJ, van der Meer NJ, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res* 2020; 191: 145-7.
6. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. *Circulation* 2020; 141: 1648-55.
7. Libby P, Luscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. *Eur Heart J* 2020; 41, 3038-44.
8. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 844-7.
9. Tang N, Bai H, Chen X, Gong J, Li D, Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1094-9.
10. Moores LK, Tristchler T, Brosnahan S, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of VTE in patients with coronavirus disease 2019: CHEST guideline and expert panel report. *Chest* 2020; 158: 1143-63.
11. Spyropoulos AC, Levy JH, Ageno W, 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: 1859-65.
12. Barrett CD, Moore HB, Yaffe MB, Moore EE. ISTH interim guidance on recognition and management of coagulopathy in COVID-19: a comment. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 2060-3.
13. Cattaneo M, Bertinato EM, Bircocchi S, et al. Pulmonary embolism or pulmonary thrombosis in COVID-19? Is the recommendation to use high-dose heparin for throm-

- boprophylaxis justified? *Thromb Haemost* 2020; 120: 1230-2.
14. Sáenz Morales OA, Rubio AM, Yomayusa N, Gamba N, Garay Fernández M. Coagulopatía en la infección por el virus SARS-CoV-2 (COVID-19): de los mecanismos fisiopatológicos al diagnóstico y tratamiento. *Acta Colombiana de cuidado intensivo* 2020. doi: 10.1016/j.acci.2020.10.007 [Epub ahead of print]
 15. Riveros D, Maymó D, Laviano J, et al. Coagulopatía y COVID-19: recomendaciones para una realidad cambiante. *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 505-11.
 16. Iba T, Levy JH, Levi M, Connors JM, Thachil J. Coagulopathy of coronavirus disease 2019. *Crit Care Med* 2020; 48: 1358-64.
 17. Birocchi S, Manzoni M, Podda GM, Casazza G, Cattaneo M. High rate of pulmonary artery occlusion in COVID-19. A meta-analysis. *Eur J Clin Invest* 2021; 51: e 13433.
 18. Zhou F, Yu T, Du R, 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.
 19. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1421-4.
 20. Llitjos JF, Leclerc M, Chochois C, et al. High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients. *J Thromb Haemost* 2020; 18: 1743-6.
 21. Bompard F, Monnier H, Saab I, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J* 2020; 56: 2001365.
 22. Lodigiani C, Iapichino G, Carenzo L, et al., Venous and arterial thromboembolic complications in COVID19 patients admitted to an academic hospital in Milan, Italy. *Thromb Res* 2020; 191: 9-14.
 23. Li X, Guan B, Su T, et al. Impact of cardiovascular disease and cardiac injury on in-hospital mortality in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Heart* 2020; 106: 1142-7.
 24. Shi S, Qin M, Cai Y, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019. *Eur Heart J* 2020; 41: 2070-9.
 25. A study of rivaroxaban to reduce the risk of major venous and arterial thrombotic events, hospitalization and death in medically ill outpatients with acute, symptomatic coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection (PREVENT-HD). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04508023 En: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04508023>