

Journal Pre-proof

Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19

G. Moreno R. Carbonell M. Bodí A. Rodríguez



PII: S0210-5691(20)30187-X

DOI: <https://doi.org/doi:10.1016/j.medin.2020.06.006>

Reference: MEDIN 1536

To appear in: *Medicina intensiva*

Received Date: 12 May 2020

Accepted Date: 3 June 2020

Please cite this article as: Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A, Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19, *Medicina intensiva* (2020), doi: <https://doi.org/10.1016/j.medin.2020.06.006>

This is a PDF file of an article that has undergone enhancements after acceptance, such as the addition of a cover page and metadata, and formatting for readability, but it is not yet the definitive version of record. This version will undergo additional copyediting, typesetting and review before it is published in its final form, but we are providing this version to give early visibility of the article. Please note that, during the production process, errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

© 2020 Published by Elsevier.

ARTICULO ESPECIAL

G. Moreno^a, R. Carbonell^a, M. Bodí^a y A. Rodríguez^a

^a Servicio de Medicina Intensiva, Hospital Universitari Joan XXIII/URV/IISPV, Tarragona, España

Autor para correspondencia:

Gerard Moreno Muñoz

Email: murenu77@hotmail.com

Dirección: Dr. Mallafrè Guasch, 4, 43005 Tarragona, España

Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19**Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients****RESUMEN:**

Durante la nueva pandemia causada por SARS-CoV-2, existe poca evidencia en relación a varios aspectos de la enfermedad, como es el caso de la coagulopatía e interpretación de los niveles de dímero D, su asociación con coagulación intravascular diseminada (CID) y controversia en cuanto al beneficio de la anticoagulación. Por ello, se ha realizado una revisión sistemática para definir el rol del dímero D en la enfermedad, la prevalencia y valor pronóstico de la CID y la utilidad del tratamiento anticoagulante en dichos pacientes. Se realizó una búsqueda bibliográfica y análisis de la literatura sobre pacientes con COVID-19. Se elaboraron cuatro recomendaciones basadas en la opinión de expertos y en el conocimiento científico, según el sistema *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE). La presente revisión en pacientes con COVID-19 sugiere la presencia de mayores niveles de dímero D en aquellos con peor pronóstico, que puede haber un sobrediagnóstico de CID en el curso de la enfermedad y que no existe evidencia sobre el beneficio de iniciar tratamiento anticoagulante basándose únicamente en datos aislados de laboratorio.

Palabras clave: COVID-19, dímero D, coagulación intravascular diseminada, anticoagulación

ABSTRACT:

During the new pandemic caused by SARS-CoV-2, there is short knowledge regarding the management of different disease areas, such as coagulopathy and interpretation of D-dimer levels, its association with disseminated intravascular coagulation (DIC) and controversy about the benefit of anticoagulation. Thus, a systematic review has been performed to define the role of D-dimer in the disease, the prevalence of DIC and the usefulness of anticoagulant treatment in these patients. A literature search was performed to analyze the studies of COVID-19 patients.

Four recommendations were drawn based on expert opinion and scientific knowledge, according to the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach. The present review suggests the presence of higher levels of D-dimer in those with worse prognosis, there may be an overdiagnosis of DIC in the course of the disease and there is no evidence on the benefit of starting anticoagulant treatment based only on isolated laboratory data.

Keywords: COVID-19; D-dimer; disseminated intravascular coagulation; anticoagulation

INTRODUCCIÓN

Desde diciembre de 2019, con la aparición del nuevo coronavirus SARS-CoV-2 y la posterior declaración de la pandemia¹, hemos asistido a una gran cantidad de ingresos de pacientes graves en los hospitales y unidades de cuidados intensivos (UCI). Esto no solo ha puesto a prueba los recursos sanitarios existentes, sino que nos ha enfrentado con la realidad de una elevada mortalidad ocasionada por la nueva enfermedad denominada COVID-19².

En este contexto de incertidumbre y ante la falta de un tratamiento específico para combatir esta entidad³, los profesionales de la salud hemos recurrido a aceptar la implementación de terapias con escasa evidencia científica. La indicación de anticoagulación precoz en la COVID-19 es un ejemplo de esta situación.

Estudios recientes^{4,5} sugieren que las muertes por enfermedad grave por SARS-CoV-2 se asocian de forma frecuente a la presencia de coagulopatía y coagulación intravascular diseminada (CID), y que valores elevados de dímero D (DD) superiores a 1 µg/ml se asocian con mayor mortalidad⁶. Diferentes publicaciones^{7,8}, así como diversos protocolos locales, proponen la implementación de diferentes pautas de anticoagulación empírica o trombopprofilaxis con dosis altas de heparina de bajo peso molecular sólo en base a los niveles de DD, sin una clara evidencia científica que sostenga implementar dicha terapia con el riesgo que podría conllevar en nuestros pacientes críticos.

En el actual manuscrito realizamos una revisión sistemática de la literatura para responder a 4 preguntas de interés clínico en formato PICO (Paciente-Intervención-Comparación-Outcome):

1. ¿Los niveles de dímero D se asocian con el pronóstico de pacientes con COVID-19?
2. ¿La CID en los pacientes con COVID-19 se asocia a mayor mortalidad?
3. ¿La administración de anticoagulación empírica en pacientes con COVID-19 y dímero D elevado mejora el pronóstico de la enfermedad?
4. ¿Deberíamos administrar anticoagulación en pacientes con COVID-19 y CID asociada?

MATERIAL Y METODOS

-Conformación del grupo:

El Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Joan XXIII de Tarragona, en abril del 2020, llevó a cabo este proyecto formado por un grupo de trabajo con cuatro investigadores clínicos, con el fin de revisar la evidencia científica y desarrollar recomendaciones de especial interés para la práctica clínica diaria de pacientes con enfermedad COVID-19.

-Búsqueda de la literatura biomédica:

Las diferentes fuentes de bibliografía se revisaron por dos investigadores de forma independiente. Para la elaboración de estas conclusiones se realizó una búsqueda de artículos publicados desde diciembre de 2019 hasta el 23 de abril de 2020 en las siguientes bases de datos: Medline (PubMed), Cochrane Library y ScienceDirect. Las palabras clave utilizadas de forma individual o combinada para dicha búsqueda fueron «COVID-19», «coronavirus», «dímero D», «coagulación intravascular diseminada» y «anticoagulación».

-Tipo de estudios:

Criterios de inclusión: debido al desconocimiento actual sobre esta nueva infección grave, se revisaron meta-análisis, estudios observacionales, artículos de revisión y guías clínicas referentes a pacientes adultos hospitalizados por enfermedad COVID-19. Para evaluar la calidad de la evidencia sólo se tuvieron en cuenta los artículos originales.

Criterios de exclusión: estudios que evaluaran población pediátrica, aquellos en idiomas distintos al español o el inglés y/o que fueran realizados en animales.

-Extracción de datos y análisis:

Se extrajo información de los estudios relacionada con el diseño, periodo de estudio, variables clínicas, análisis estadístico, factores de riesgo y posibles sesgos. Finalmente, todos los artículos fueron revisados por los otros dos clínicos del grupo con amplia experiencia en investigación.

-Desarrollo de las recomendaciones:

Se decidió plantear cuatro preguntas en formato PICO con interés clínico para obtener las conclusiones y la calidad de la evidencia se basó en el sistema *Grading of Recommendations Assesment, Development and Evaluation* (GRADE)⁹. En caso de desacuerdo fue resuelto mediante consenso del grupo.

RESULTADOS:

Tras la búsqueda bibliográfica se obtuvieron 238 estudios, de los cuales se incluyeron finalmente 24 estudios para su análisis cualitativo y elaboración de las recomendaciones (Figura 1).

PICO 1. ¿Los niveles de dímero D se asocian con el pronóstico de pacientes con COVID-19?

Conclusión 1: *el dímero D en pacientes con COVID-19 se asocia a mayor gravedad, progresión de la enfermedad, SDRA y muerte. (Calidad Evidencia BAJA)*

Recomendación 1: *Se recomienda monitorización de los niveles de dímero D al ingreso y cada 24-48 horas como herramienta en la evaluación del pronóstico y de la progresión de la enfermedad. (Fuerza de Recomendación DÉBIL A FAVOR)*

Cada vez es mayor el conocimiento sobre las alteraciones de la coagulación relativamente frecuentes en pacientes con COVID-19, especialmente en aquellos casos más severos. La infección por SARS-CoV-2 parece producir un estado de hipercoagulabilidad sanguínea, ya que se han reportado alteraciones de la coagulación, niveles elevados de DD en gran proporción de pacientes¹⁰, e incremento gradual de los mismos en relación con la progresión de la enfermedad¹¹. Todo ello podría ser explicado por la excesiva activación de la cascada de la coagulación y de las plaquetas, con la subsecuente formación de depósitos de fibrina intra-alveolares (y/o microtrombos de fibrina sistémicos), siendo estos hallazgos más característicos de pacientes con COVID-19 y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Esto es debido a la respuesta protrombótica que intenta prevenir el daño alveolar difuso y evitar el escape del agente infeccioso a la circulación, pero en cambio, puede resultar en la formación de microtrombos pulmonares con efectos perjudiciales en la evolución del paciente¹². No obstante, ciertas discrepancias pueden surgir de las acciones múltiples y a veces opuestas de la trombosis en el endotelio pulmonar después de la sepsis ya que, por un lado, la trombosis pulmonar leve favorece la reparación del endotelio dañado, mientras que la trombosis severa causa hipoxia y produce daño endotelial pulmonar¹³.

El DD es un producto de degradación de la fibrina que surge de tres reacciones: la conversión de fibrinógeno a fibrina por la trombina, la reticulación de fibrina por factor XIII activado y por degradación de fibrina por plasmina¹⁴. Esto implica que los niveles dependen tanto de la coagulación como de la activación de la fibrinólisis. El DD tiene una elevada sensibilidad en la presencia de enfermedad tromboembólica, pero su especificidad es pobre ya que se encuentra elevado en otras situaciones. La sepsis (igual que el SDRA)¹⁵ se caracteriza por una marcada inhibición de la fibrinólisis por lo que es probable que los niveles de DD en pacientes sépticos no reflejen de forma adecuada el grado de formación de fibrina^{16,17}. De esta forma se puede sugerir que el uso aislado del DD para el diagnóstico de CID podría inducir a error. Asimismo, el DD se ha estudiado con anterioridad observando su alta prevalencia de valores elevados en casos de neumonía comunitaria¹⁸, sepsis grave o shock séptico¹⁹, evidenciando además su papel como predictor de mortalidad en sepsis²⁰.

Estudios observacionales no-ajustados

En base a la literatura reciente, la incidencia observada de la elevación de DD en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se encuentra entorno al 46,4%, siendo mayor incluso en casos con enfermedad grave (59,6%)¹². Diferentes estudios han encontrado niveles elevados de DD de forma significativa en aquellos pacientes COVID-19 graves en comparación con aquellos cuyos síntomas fueron más leves²¹ y con los sujetos sanos²² (Tabla 1). En este último estudio²² además observaron un incremento gradual del DD con la progresión de la severidad, sugiriendo su posible rol en la progresión de la enfermedad. Estos hallazgos van en línea similar a los

encontrados por Huang et al.²³, evidenciando que los niveles de DD al ingreso en pacientes graves con COVID-19 fueron hasta cinco veces superiores respecto de aquellos que no requerían ingreso en UCI. Sin embargo, hay que remarcar que el número de pacientes en UCI sólo fue de 13 y de ellos sólo 2 requirieron ventilación mecánica invasiva (VM). Otros dos estudios^{24,25} también observaron niveles de DD al ingreso superiores en pacientes de UCI respecto de los no críticos, aunque la mediana de los valores se encontraban dentro de la normalidad del rango de laboratorio y existían limitaciones metodológicas importantes en ambos estudios.

Diversos estudios también han publicado niveles más elevados de DD en aquellos pacientes fallecidos comparados con los supervivientes^{4,26,27}. Sin embargo, hay que resaltar que en dichos trabajos están sujetos a sesgo por factores de confusión tras no ajustar los resultados en poblaciones diferentes. Además, en un estudio⁴ casi la mitad de los pacientes seguían ingresados en el momento de la publicación, por lo que los datos finales podrían cambiar significativamente por lo que su interpretación debe ser cautelosa. Otros dos estudios^{28,29} publicaron que niveles elevados de DD se encuentran más frecuentemente en los pacientes con mayor gravedad y mortalidad. El estudio multicéntrico de Guan et al.²⁸ tiene un número elevado de pacientes. Sin embargo, no se especifica la definición de enfermedad grave. La principal limitación de estos dos trabajos es que utilizan un *end-point* compuesto con variables de diferente impacto con lo que su interpretación debe ser cuidadosa debido a que los tres eventos finales pueden estar asociados a múltiples factores de confusión como gravedad al ingreso, comorbilidades o presencia de SDRA.

Estudios observacionales ajustados

Múltiples estudios han incluido un análisis estadístico ajustado por diferentes factores, que podría explicar la asociación de niveles elevados de DD con peor pronóstico (Tabla 2). El trabajo de Gao et al.³⁰ estudió la utilidad predictora del DD mediante la AUROC (Area Under the Receiver Operating Characteristics) para diagnóstico de COVID-19 grave en 43 pacientes clasificados en leves o graves. El DD se asoció con mayor severidad (OR 12,3 [1,71-85,8]) con una AUROC para predecir la severidad de la neumonía por COVID-19 de 0,75. Sin embargo, únicamente incluyeron en el modelo los niveles de DD y de interleucina (IL)-6. De similar forma, los niveles de DD > 1mg/L también se han asociado a mayor severidad de la enfermedad COVID-19 con un OR 2.2 (IC 95% 1,4-3,3)³¹.

Wu et al.³² estudiaron la asociación del DD con el SDRA. En una cohorte de 201 pacientes COVID-19, identificaron que los niveles iniciales de DD fueron mayores en aquellos con SDRA comparado con los pacientes sin SDRA. Asimismo, tuvieron DD más elevado los pacientes con SDRA fallecidos comparado con supervivientes. En el análisis bivariado, observaron que el DD se asoció al SDRA (HR 1,03 [1,01-1,04], $p < 0.001$) y a mortalidad en aquellos con SDRA (HR 1,02 [1,01-1,04] $p = 0,002$), pero sin tener en cuenta otros factores de confusión. Cabe destacar que el 41,8% de la población desarrolló SDRA, pero sólo uno de cada cuatro pacientes ingresó

en UCI y únicamente el 2,5% necesitó VM, reflejando quizá una población con SDRA diferente a la de nuestras UCI.

El estudio multicéntrico de Zhou et al.⁶, con 191 pacientes hospitalizados por COVID-19 evidenció que un valor de DD >1,0 µg/ml fue fuertemente asociado a mayor mortalidad (OR 18,4 [IC 95% 2,6-128,5]; p=0,003). No obstante, se observaron diferencias significativas en otras muchas variables que no fueron incluidas en el modelo multivariado. Los autores reconocen que eligieron arbitrariamente las 5 variables a incluir en el modelo, según la tendencia de las publicaciones hasta el momento. Esto dificulta la interpretación adecuada de los datos. Zhang et al.³³ realizaron un estudio más riguroso para definir la utilidad del DD mediante AUROC para predecir mortalidad hospitalaria en COVID-19. Encontró el punto de corte de 2 µg/mL para predecir mayor mortalidad con un AUROC de 0,89. Tras ajustar por posibles factores de confusión (edad, sexo y comorbilidades) reportan que niveles altos de DD se asocian a mayor mortalidad (HR 22,4 IC 95% 2,86-175,7). No obstante, la mortalidad global fue sólo del 3,8%, reflejando así una población quizá menos grave. En cambio, algunos estudios³⁴⁻³⁶ en los que se han encontrado niveles más elevados de DD en pacientes fallecidos respecto de supervivientes, tras el ajuste por factores de confusión no encontraron asociación independiente entre niveles de DD y mortalidad.

En resumen, los niveles de DD parecen estar asociados con el pronóstico en pacientes con COVID-19. No obstante, dado que la mayoría de estudios hasta el momento publicados son realizados en China y con población muy heterogénea en cuanto a la gravedad con posible sesgo de selección y factores de confusión, se requiere mayor evidencia científica para confirmar dicha asociación.

PICO 2: ¿La CID en los pacientes con COVID-19 se asocia a mayor mortalidad?

Conclusión 2: *Pocos estudios informan sobre la incidencia de CID de acuerdo con los criterios de la International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), y existe poca evidencia de que su presencia se asocie a mayor mortalidad. (Calidad Evidencia BAJA)*

Recomendación 2: *Se recomienda vigilancia diaria de los parámetros de coagulación y desarrollo de clínica trombótica y/o hemorrágica asociada para un diagnóstico precoz de CID de acuerdo con los criterios de la ISTH. (Fuerza de recomendación DÉBIL A FAVOR)*

De acuerdo con el Comité Científico y de Estandarización de la ISTH, la CID se define como un síndrome adquirido en el que ocurre una activación intravascular de los sistemas de coagulación de manera sistémica, caracterizada por fenómenos trombóticos y/o hemorrágicos, junto con alteraciones características en valores de laboratorio, que se acompaña de desarrollo de disfunción orgánica, como expresión de la activación de la coagulación³⁷ (Tabla 3). La CID ha demostrado ser un predictor de mortalidad en pacientes con sepsis grave y shock séptico³⁸.

Algunos estudios difieren en cuanto a la prevalencia de CID y su asociación con el pronóstico de la COVID-19 (Tabla 4). Tang J et al.⁴ observan que una gran proporción de pacientes fallecidos

cumplían los criterios internacionales de CID según la ISTH (71,4% frente al 0,6% de los supervivientes). Se trata de un estudio con bajo nivel de evidencia, ya que el análisis se realizó cuando una gran proporción de pacientes continuaban ingresados, sin reportar datos sobre la existencia de fallo multiorgánico, sepsis, SDRA, ni clínica asociada de CID (trombosis o hemorragia). Por otro lado, Lodigiani et al.²⁷ en su análisis objetiva una incidencia de CID según los criterios de la ISTH mucho menor (2,2%), con mortalidad del 88% de los casos (n=7). Otros trabajos^{26,34,39} han reportado incidencias entre el 6,4-22% aunque sin determinar el criterio que aplican para su diagnóstico. En cambio, Guan et al.²⁸, en su estudio con 1099 pacientes, 173 con enfermedad grave, solo reportan un caso de CID (incidencia del 0,1%), sin tampoco definir los criterios empleados para su diagnóstico. Algunos de estos trabajos^{4,26,39} coinciden en reportar mayor incidencia de CID en aquellos pacientes que fallecieron pero sin realizar ajuste por factores de confusión.

Es posible, por tanto, que exista un sobrediagnóstico de CID, puesto que en la mayoría de publicaciones se describe la alteración de parámetros aislados de laboratorio como evidencia de coagulopatía asociada a la enfermedad, sin llegar cumplir estrictamente el diagnóstico de CID. Lippi et al.⁴⁰ han publicado un metaanálisis con nueve estudios con 1779 pacientes con COVID-19, 399 (22,4%) con enfermedad grave. El análisis reveló que el recuento de plaquetas fue significativamente menor en pacientes más graves, y menor aún en aquellos que fallecieron. En los cuatro estudios (n = 1427) que mostraron datos sobre la tasa de trombocitopenia, ésta se asoció con un riesgo cinco veces mayor de COVID-19 grave (OR 5,1; IC del 95%, 1,8-14,6), sin hacer referencia a otros datos sugestivos de CID. En referencia los tiempos de coagulación, Huang C et al.²³ encontraron tiempos de protrombina (TP) más elevados en pacientes críticos. Sin embargo, en otros dos trabajos^{22,24} observaron niveles mayores de DD y fibrinógeno en los pacientes más graves, pero sin evidenciar alteraciones en los tiempos de coagulación. También se han analizado las anomalías de la coagulación a través de pruebas tradicionales y perfiles de tromboelastometría en un grupo de 22 casos ingresados en UCI por COVID-19 comparados con controles sanos⁵. Los casos mostraron niveles de fibrinógeno y DD significativamente más altos en comparación con los controles (p<0,0001). Además, se observaron perfiles de tromboelastometría con hipercoagulabilidad, como lo refleja el menor tiempo de formación de coágulos y mayor firmeza máxima del coágulo (p <0,001). Con ello concluyen que, los pacientes con COVID-19 con hiperfibrinogenemia (que resulta en una mayor formación de fibrina y polimerización que puede predisponer a la trombosis) presentan una hipercoagulabilidad severa, en lugar de una coagulopatía de consumo como es la CID.

Asimismo, como afirma la Sociedad Americana de hematología⁴¹, a diferencia del patrón que se observa en la CID clásica por sepsis bacteriana o trauma, la coagulopatía observada en pacientes con COVID-19 se caracteriza por elevación de fibrinógeno y DD, lo que se correlaciona con un aumento paralelo en los marcadores de inflamación, alargamiento del TP y tiempo parcial de tromboplastina activada (TPTa), y la trombocitopenia si aparece suele ser leve o moderada. Además, tanto en la sepsis como en el SDRA, también se encuentra un aumento de la actividad

procoagulante con microtrombosis vasculares pulmonares (immunotrombosis) y un descenso de la actividad fibrinolítica, contribuyendo a la formación de fibrina debido a disfunción endotelial tras la respuesta proinflamatoria excesiva a la infección vírica. Estos microtrombos de fibrina pulmonares se han encontrado tanto en presencia como en ausencia de CID¹⁵. Por lo tanto, es posible que los hallazgos de laboratorio de los pacientes con COVID-19, como el aumento de productos de degradación del fibrinógeno/DD, no siempre se deban atribuir a CID.

En consecuencia, la coagulopatía asociada a enfermedad COVID-19 parece tener un patrón de hipercoagulabilidad diferente al de la coagulopatía de consumo. Algunos pacientes con infección grave por SARS-CoV-2 pueden desarrollar una coagulopatía que cumpla los criterios de CID según la ISTH con activación fulminante de la coagulación y consumo de factores de coagulación, con trombocitopenia moderada-severa, prolongación del TP y TPTa, elevación marcada del DD y disminución del fibrinógeno. Pero la CID comprende un diagnóstico clínico y de laboratorio, complejo, que no puede determinarse exclusivamente a partir de datos aislados de laboratorio⁴² y, por lo tanto, no es posible con los datos de los que disponemos actualmente inferir su incidencia ni su relación con el pronóstico de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

PICO 3: ¿La administración de anticoagulación empírica en pacientes con COVID-19 y dímero D elevado mejora el pronóstico de la enfermedad?

Conclusión 3: *No existe evidencia de que la anticoagulación empírica a dosis plenas o intermedias se asocie a mejor evolución en los pacientes con COVID-19 y dímero D elevado. (Calidad Evidencia NINGUNA)*

Recomendación 3: *No se puede recomendar administrar tratamiento anticoagulante empírico en pacientes con COVID-19 en función de niveles de dímero D. Únicamente debería realizarse en el contexto de un ensayo clínico controlado. (Fuerza de Recomendación FUERTE EN CONTRA)*

En la coagulopatía, independientemente de su causa, el tratamiento de la afección subyacente es primordial. En el caso de la infección COVID-19, dada la ausencia de un tratamiento específico que haya demostrado beneficio³, el tratamiento de soporte es el único que actualmente puede mejorar el curso de la enfermedad. Literatura reciente sugiere que la COVID-19 puede predisponer al desarrollo de complicaciones tromboembólicas arteriales y venosas, debido a la inflamación excesiva, la hipoxia, la inmovilización y el posible desarrollo de CID. Klok et al.⁷ reportan en una serie de 184 pacientes críticos con neumonía por SARS-CoV-2 una incidencia acumulada del 31%, incluyendo tromboembolia venosa y trombosis arterial.

Se ha descrito que la trombosis microvascular está implicada en la insuficiencia respiratoria hipoxémica en algunos pacientes con COVID-19. Los estudios de autopsia hasta la fecha son limitados, pero algunos sugieren trombosis microvascular a nivel de la circulación pulmonar^{43,44}. En consecuencia, se ha contemplado el posible beneficio de administrar anticoagulación

terapéutica para el tratamiento de pacientes críticos graves con niveles altos de DD o parámetros de coagulación anormales (coagulopatía o CID)^{8,45}. Un claro ejemplo de ello son las recomendaciones de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)⁴⁶, que incluyen valorar la anticoagulación en pacientes con DD elevado (>2000 ng/ml). De forma similar, el Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología⁴⁷, han realizado un consenso basado en la opinión de los autores o en series con pocos casos de pacientes, en el que recomienda tratamiento anticoagulante en aquellos casos COVID-19 grave con riesgo tromboembólico elevado, definido entre otros como niveles elevados de dímero D o parámetros proinflamatorios elevados.

Sin embargo, no existe hasta día de hoy evidencia científica que apoye la implementación de dicho tratamiento. De hecho, únicamente se ha encontrado en la búsqueda realizada el artículo de Tang et al.⁴⁸, que incluye 449 pacientes, comparando aquellos que recibieron heparina (7 días de heparina de bajo peso molecular [HBPM] o heparina no fraccionada) respecto de los que no recibieron dicha terapia. La mortalidad fue del 29,8% sin observarse diferencias a los 28 días entre el grupo de heparina frente al de no heparina (30,2 vs 29,7%). Los autores utilizan el sepsis-induced coagulopathy score (SIC)⁴⁹ en lugar del CID score de la ISTH³⁷. Con dicho score, el 21,6 % de los pacientes reunieron criterios de SIC score ≥ 4 y en ellos, la administración de heparina se asoció a menor mortalidad (40,0% vs 64,2%, $p=0,03$), pero no en los pacientes con SIC score <4. De forma similar, en los pacientes con DD $>3\mu\text{g/mL}$ (6 veces el límite superior de la normalidad) la administración de heparina se asoció con una reducción del 20% en la mortalidad. Sin embargo, este estudio muestra limitaciones importantes, ya que no analiza el uso de tratamiento anticoagulante, sino que compara el uso de heparina como profilaxis (uso recomendado en pacientes hospitalizados, considerado como buena práctica clínica) comparado con su no uso (mala praxis); asimismo, se trata de un estudio retrospectivo, con posible sesgo de selección, que no presenta características de los grupos comparados en cuanto a gravedad, y no realiza análisis multivariado para evaluar SIC y mortalidad; por todo ello estos resultados deben interpretarse con mucha cautela.

De acuerdo con la mayoría de publicaciones hasta la fecha⁵⁰, no existe indicación para la anticoagulación empírica a dosis plenas en pacientes con enfermedad COVID-19, a menos que se haya documentado trombosis clínica o tromboembolia⁵¹, o exista otra indicación clásica para su uso (válvula protésica mecánica, fibrilación auricular, etc.). De hecho, hasta la fecha no existe evidencia publicada que justifique el aumento de dosis de heparina en el caso de pacientes con COVID-19 grave, por lo que sólo debería utilizarse en el contexto de un ensayo clínico controlado. De otra forma, se consideraría mala práctica clínica. En efecto, los nuevos tratamientos deben estudiarse en ensayos aleatorios controlados para comprender realmente tanto sus beneficios como sus riesgos⁵². Muchas de las hipótesis fallidas en investigación clínica de los últimos 30 años han resurgido con la esperanza de proporcionar nuevos tratamientos para COVID-19. Mantener los principios de la medicina basada en la evidencia en la atención de pacientes

críticos, como sí se demostró en ensayos aleatorizados multicéntricos, mejorará los resultados de estos pacientes con COVID-19 grave.

De forma similar, muchos protocolos institucionales incluida la Sociedad Española de hematología⁵³, han optado por administrar trombopprofilaxis de intensidad intermedia (es decir, la dosis diaria habitual de HBPM profiláctica dos veces al día), sugiriendo su uso en aquellos casos con riesgo elevado de trombosis⁷, aun sin evidencia científica que lo apoye. De hecho, tanto la Organización Mundial de la Salud⁵⁴ como distintas sociedades⁵⁰, continúan recomendando dosis habituales de trombopprofilaxis farmacológica.

Obviamente, la trombopprofilaxis debe administrarse a todos los pacientes ingresados en el hospital de acuerdo con las guías de práctica clínica actuales^{51,55}. En el caso de los pacientes hospitalizados con COVID-19, con mayor riesgo trombótico por sus condiciones y por el estado procoagulante asociado a la enfermedad, también se debe mantener la recomendación actual de utilizar heparina a dosis habitual profiláctica (HBPM diaria ajustada por peso y aclaramiento renal o fondaparinux, sugerido sobre la heparina no fraccionada para reducir el contacto), para prevenir eventos trombóticos^{46,56}. Un panel de expertos médicos de China y Europa han desarrollado un consenso basado en la evidencia sobre la profilaxis y el manejo de la enfermedad tromboembólica asociada con COVID-19, que lo confirma⁵⁷. Se debe mantener la trombopprofilaxis, a pesar de las pruebas de coagulación anormales, en ausencia de hemorragia activa, y se debería retirar solo si el recuento de plaquetas es inferior a $25-30 \times 10^9 / L$. La trombopprofilaxis mecánica debe usarse cuando la farmacológica está contraindicada^{41,46}.

PICO 4: ¿Deberíamos administrar anticoagulación en pacientes con COVID-19 y CID asociada?

Conclusión 4: *No existe evidencia que justifique el uso de anticoagulación en la CID asociada a COVID-19. (Calidad Evidencia NINGUNA)*

Recomendación: *No se puede recomendar la administración de tratamiento anticoagulante en pacientes con CID asociada a COVID-19, excepto en casos con fenómenos trombóticos evidenciados (Fuerza de Recomendación DÉBIL EN CONTRA)*

En el caso de CID confirmada asociada a la enfermedad por SARS-CoV2, como en la CID por cualquier otra causa, la efectividad de la terapia anticoagulante es controvertida a pesar de los múltiples ensayos controlados aleatorizados⁴⁹. La resolución del evento desencadenante o enfermedad subyacente es el pilar fundamental en el tratamiento del síndrome, sin haberse demostrado que el tratamiento anticoagulante mejore el pronóstico de la enfermedad⁵⁸. Por lo tanto, si no existe otra indicación para la anticoagulación (fenómenos isquémicos documentados o púrpura fulminans), en estos pacientes únicamente deberíamos administrar trombopprofilaxis⁵⁰.

CONCLUSIONES:

Tras la revisión sistemática de la literatura publicada hasta el momento, podemos concluir que los niveles de dímero D pueden ser un predictor de gravedad, incluso de mortalidad. Sin embargo, la evidencia que respalda dicha asociación es de baja calidad y se necesitan más estudios con ajuste de factores de confusión para su confirmación. La enfermedad COVID-19 puede asociarse a coagulación intravascular diseminada, aunque la incidencia en los estudios actuales es variable y, en caso de producirse, puede impactar en el pronóstico de nuestros pacientes; por lo tanto, sería recomendable monitorizar las pruebas de hemostasia para su reconocimiento precoz de acuerdo con los criterios de diagnóstico internacionales. En referencia a la anticoagulación empírica o a dosis intermedias, no existe evidencia que sustente su implementación en nuestros pacientes, aun con niveles elevados de dímero D ya que, como en la sepsis o distrés respiratorio, pueden verse alterados sin existencia de coagulación intravascular diseminada. La trombopprofilaxis está indicada en todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 (excepto contraindicación) y la anticoagulación a dosis plenas debe administrarse únicamente en caso de presentar una indicación clásica para la misma, enfermedad tromboembólica arterial o venosa documentada y en caso de coagulación intravascular diseminada siempre que se asocie a fenómenos isquémicos o purpura fulminans.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES:

AR, MB, RC y GM han contribuido en la concepción y el diseño del estudio, la adquisición de datos, el análisis y la interpretación de los datos.

RC y GM han participado en la confección del borrador del artículo y la revisión crítica del contenido intelectual.

AR y MB han contribuido en la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

AGRADECIMIENTOS:

A todos los profesionales sanitarios que siguen luchando cada día contra esta pandemia.

CONFLICTO DE INTERESES:

Ninguno.

FINANCIACIÓN:

Ninguna.

LEYENDA DE LA FIGURA:

Figura 1. Diagrama de la búsqueda bibliográfica

BIBLIOGRAFÍA:

1. Coronavirus disease (COVID-19) outbreak. <https://www.who.int/westernpacific/emergencies/covid-19>. [Consultada el 18 de abril de 2020].
2. Culp WC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 91 <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200420-sitrep->

- 91-covid-19.pdf?sfvrsn=fcf0670b_4. *A A Pract.* 2020;14:e01218. [Consultada el 18 de abril de 2020].
3. Bhimraj A, Morgan RL, Shumaker AH, Lavergne V, Baden L, Cheng VC, et al. Last updated April 13, 2020 at 4:39 PM EDT and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines. Please check website for most updated version of these guidelines. 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa478>.
 4. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14768>.
 5. Spiezia L, Boscolo A, Poletto F, Cerruti L, Tiberio I, Campello E, et al. COVID-19-Related Severe Hypercoagulability in Patients Admitted to Intensive Care Unit for Acute Respiratory Failure. *Thromb Haemost.* 2020:4-6. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1710018>.
 6. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-62. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
 7. Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
 8. Lin L, Lu L, Cao W, Li T. Hypothesis for potential pathogenesis of SARS-CoV-2 infection—a review of immune changes in patients with viral pneumonia. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:727-32. <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1746199>.
 9. Sanabria AJ, Rigau D, Rotaeche R, Selva A, Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P. Sistema GRADE: Metodología para la realización de recomendaciones para la práctica clínica. *Aten Primaria.* 2015;47:48-55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.aprim.2013.12.013>.
 10. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. *Jama.* 2020;10022:1-8. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.6775>.
 11. Terpos E, Ntanasis-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis TN, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol.* 2020. <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>.
 12. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol.* 2020;127:104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>.
 13. Evans CE, Zhao YY. Impact of thrombosis on pulmonary endothelial injury and repair following sepsis. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol.* 2017;312:L441-51. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00441.2016>.
 14. Semeraro F, Ammollo CT, Caironi P, Masson S, Latini R, Panigada M, et al. Low D-dimer levels in sepsis: Good or bad? *Thromb Res.* 2019;174:13-5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2018.12.003>.
 15. Ferrer R, Navas A, Adda M, Artigas A. Papel de la coagulación en la fisiopatología de la lesión pulmonar aguda. Paralelismo con la sepsis. *Med Intensiva.* 2008;32:304-11. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(08\)70958-6](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(08)70958-6).
 16. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction. *Thromb Res.* 2012;129:290-5. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.10.013>.
 17. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res.* 2017;149:38-44.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2016.11.007>.
18. Milbrandt EB, Reade MC, Lee M, Shook SL, Angus DC, Kong L, et al. Prevalence and significance of coagulation abnormalities in community-acquired pneumonia. *Mol Med*. 2009;15:438-45. <http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2009.00091>.
 19. Gordon R Bernard, Jean-Louis Vincent, Pierre-Franzois Laterre, Steven P LaRosa, Jean-Francois Dhainaut, Angel Lopez-Rodríguez et al. Efficacy and Safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2011;345:219-25. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200103083441001>.
 20. Schwameis M, Steiner MM, Schoergenhofer C, Lagler H, Buchtele N, Jilma-Stohlawetz P, et al. D-dimer and histamine in early stage bacteremia: A prospective controlled cohort study. *Eur J Intern Med*. 2015;26:782-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2015.10.024>.
 21. Zheng Y, Xu H, Yang M, Zeng Y, Chen H, Liu R, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID-19 in Chengdu. *J Clin Virol*. 2020;127:104366. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104366>.
 22. Han H, Yang L, Liu R, Liu F, Wu KL, Li J, et al. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection. *Clin Chem Lab Med*. 2020. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0188>.
 23. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395:497-506. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30183-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5).
 24. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2020;323:1061-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>.
 25. Zhang G, Hu C, Luo L, Fang F, Chen Y, Li J, et al. Clinical features and short-term outcomes of 221 patients with COVID-19 in Wuhan, China. *J Clin Virol*. 2020;127:104364. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104364>.
 26. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study. *BMJ*. 2020;368. <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m1091>.
 27. 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. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.024>.
 28. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020:1-13. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2002032>.
 29. Zhang G, Zhang J, Wang B, Zhu X, Wang Q, Qiu S. Analysis of clinical characteristics and laboratory findings of 95 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A retrospective analysis. *Respir Res*. 2020;21:1-10. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01338-8>.
 30. Gao Y, Li T, Han M, Li X, Wu D, Xu Y, et al. Diagnostic utility of clinical laboratory data determinations for patients with the severe COVID-19. *J Med Virol*. 2020:0-1. <https://doi.org/10.1002/jmv.25770>.
 31. Li X, Xu S, Yu M, Wang K, Tao Y, Zhou Y, et al. Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *J Allergy Clin Immunol*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>.

32. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk Factors Associated with Acute Respiratory Distress Syndrome and Death in Patients with Coronavirus Disease 2019 Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020:1-10. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.0994>.
33. Zhang L, Yan X, Fan Q, Liu H, Liu X, Liu Z, et al. D-dimer levels on admission to predict in-hospital mortality in patients with Covid-19. *J Thromb Haemost.* 2020:0-3. <https://doi.org/10.1111/JTH.14859>.
34. Chen R, Liang W, Jiang M, Guan W, Zhan C, Wang T, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.010>.
35. Wang L, He W, Yu X, Hu D, Bao M, Liu H, et al. Coronavirus disease 2019 in elderly patients: Characteristics and prognostic factors based on 4-week follow-up. *J Infect.* 2020;11:20. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.019>.
36. Qingchun Yao, Peng Wang, Xingguang Wang, Guoqiang Qie, Mei Meng, Xiwen Tong, Xue Bai, Min Ding, Weiming Liu, Keke Liu YC. Retrospective study of risk factors for severe SARS-Cov-2 infections in hospitalized adult patients. *Polish Arch Intern Med.* 2020. <http://dx.doi.org/10.20452/pamw.15312>.
37. Wada H, Gabazza EC, Asakura H, Koike K, Okamoto K, Maruyama I, et al. Comparison of diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation (DIC): Diagnostic criteria of the International Society of Thrombosis and Hemostasis (ISTH) and of the Japanese ministry of health and welfare for overt DIC. *Am J Hematol.* 2003;74:17-22. <https://doi.org/10.1002/ajh.10377>.
38. Singh B, Hanson AC, Alhurani R, Wang S, Herasevich V, Cartin-Ceba R, et al. Trends in the incidence and outcomes of disseminated intravascular coagulation in critically ill patients (2004-2010): A population-based study. *Chest.* 2013;143:1235-42. <https://doi.org/10.1378/chest.12-2112>.
39. Deng Y, Liu W, Liu K, Fang YY, Shang J, Zhou L, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in Wuhan, China: a retrospective study. *Chin Med J (Engl).* 2020;2019. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000824>.
40. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: A meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145-8. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2020.03.022>.
41. COVID-19 and Coagulopathy: Frequently Asked Questions. <https://www.hematology.org/covid-19/covid-19-and-coagulopathy>. [Consultada el 20 de abril de 2020].
42. Wada H, Thachil J, Di Nisio M, Mathew P, Kurosawa S, Gando S, et al. Guidance for diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation from harmonization of the recommendations from three guidelines. *J Thromb Haemost.* 2013;11:761-7. <https://doi.org/10.1111/jth.12155>.
43. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, Nascimento Saldiva PH, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020. <https://doi.org/10.1111/jth.14844>.
44. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases. *Transl Res.* 2020:1-13. <https://doi.org/10.1016/j.trsl.2020.04.007>.
45. Jing-Chun Song, Gang Wang, Wei Zhang, Yang Zhang, Wei-Qin Li, Zhou Zhou,

- People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine CS on T and H. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res.* 2020;7:19. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00247-7>.
46. Sanz MÁB, Hernández-Tejedor A, García ÁE, Rivera JJJ, de Molina Ortiz FJG, Camps AS, et al. Recomendaciones de “hacer” y “no hacer” en el tratamiento de los pacientes críticos ante la pandemia por coronavirus causante de COVID-19 de los Grupos de Trabajo de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC)∅. 2020. <https://doi.org/doi:10.1016/j.medin.2020.04.001>.
 47. Vivas D, Roldán V, Esteve-Pastor MA, Roldán I, Tello-Montoliu A, Ruiz-Nodar JM et al. Recomendaciones sobre el tratamiento antitrombótico durante la pandemia COVID-19. Posicionamiento del Grupo de Trabajo de Trombosis Cardiovascular de la Sociedad Española de Cardiología. *Rev Española Cardiol.* 2020. <https://doi.org/doi:10.1016/j.recesp.2020.04.006>.
 48. 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. <https://doi.org/10.1111/jth.14817>.
 49. 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. *J Thromb Haemost.* 2019;17:1989-94. <https://doi.org/10.1111/jth.14578>.
 50. Bikdeli B, Madhavan M V., Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, Driggin E, et al. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.04.031>.
 51. Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, Ansell J, Holbrook A, Skov J, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: Optimal management of anticoagulation therapy. *Blood Adv.* 2018;2:3257-91. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024893>.
 52. Rice TW, Janz DR. In Defense of Evidence-Based Medicine for the Treatment of COVID-19 ARDS. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;0:AnnalsATS.202004-325IP. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.202004-325IP>.
 53. SETH. Recomendaciones De Tromboprofilaxis Y Tratamiento Antitrombótico En Pacientes. *Soc Española Trombos y Hemost.* 2020. <https://www.covid-19.seth.es/recomendaciones-de-tromboprofilaxis-y-tratamiento-antitrombotico-en-pacientes-con-covid-19/>. [Consultada el 22 de abril de 2020].
 54. World Health Organization. WHO Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. *Who.* 2020;2019:12. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). [Consultada el 11 de abril de 2020].
 55. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients. Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141:e195S-e226S. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2296>.
 56. 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.* 2020:1-4. <https://doi.org/10.1111/jth.14810>.
 57. Zhai Z, Li C, Chen Y, Gerotziafas G, Zhang Z, Wan J, et al. Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Coronavirus Disease 2019 Infection: A Consensus Statement before Guidelines. *Thromb Haemost.* 2020. <https://doi.org/>

10.1055/s-0040-1710019.

58. Kalpatthi R, Kiss JE. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura, Heparin-Induced Thrombocytopenia, and Disseminated Intravascular Coagulation. *Crit Care Clin.* 2020;36:357-77. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2019.12.006>.

Journal Pre-proof