

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

EVENTOS TROMBÓTICOS MACROVASCULARES ASOCIADOS A LA
ENFERMEDAD POR CORONAVIRUS 2019 (COVID-19). REVISIÓN DE
FISIOPATOLOGÍA, MANIFESTACIONES CLÍNICAS, EVOLUCIÓN Y
TERAPÉUTICA.

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en
Vascular Periférico para optar por el grado y título de Especialista en Vascular Periférico

DRA. GLORIANA SOTO MONTERO

Carné B06232

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2021

DEDICATORIA

Dedico este trabajo a mi familia, quienes me han dado fortaleza, amor y paciencia para poder crecer como médico y llegar a terminar mi especialidad. Sin el apoyo de ellos y sus constantes enseñanzas no sería la profesional que soy hoy. Este logro es tanto mío como de ellos.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer primero a Dios por permitirme estar viva, por haber estado conmigo a través de mi residencia y dejarme ser instrumento de luz para aquellas personas que lo necesitan.

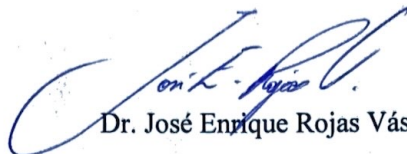
Agradezco también a mi esposo, quien me ha apoyado, aconsejado en momentos difíciles y ha celebrado mis triunfos; es sin duda el mejor compañero de vida que puedo tener, este éxito es de los dos.

Gracias a Sofía por ser una hermana, confidente, apoyo y mejor compañera de residencia; estos cuatro años juntas han estado llenos de retos y juntas hemos logrado todos.

Gracias al Dr. José Rojas Vásquez y al Dr. Javier Cabezas Loría por ser mentores de profesión y de vida, y por ayudarme a realizar este trabajo.

Y finalmente agradezco a cada profesor y compañero de trabajo que me ayudo a concluir mi posgrado, les estaré eternamente agradecida.

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Posgrado en Cirugía Vascular Periférico de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado de Médico Especialista en Vascular Periférico”



Dr. José Enrique Rojas Vásquez

Profesor guía



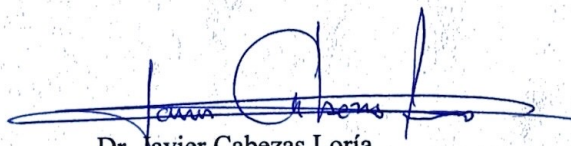
Dr. Javier Cabezas Loría

Lector



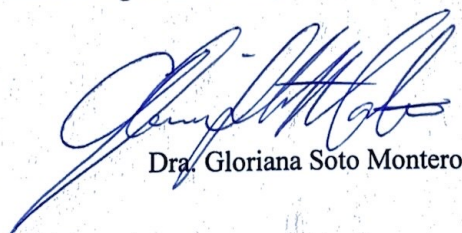
Dra. Essme Vargas Fallas

Lector



Dr. Javier Cabezas Loría

Coordinador Programa de Posgrado en Cirugía Vascular Periférico



Dra. Gloriana Soto Montero

Candidata

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	12
JUSTIFICACIÓN	12
OBJETIVO GENERAL	13
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
DISCUSIÓN.....	14
1. ANTECEDENTES	14
1.1. <i>Generalidades</i>	14
1.2. <i>Estructura del virus y su infección en el hospedero</i>	16
1.3. <i>Definiciones y manifestaciones clínicas generales</i>	18
2. EL FENÓMENO TROMBÓTICO EN COVID-19	22
2.1. <i>Mecanismos fisiopatológicos del fenómeno trombótico</i>	22
2.2. <i>Manifestaciones clínicas macrotrombóticas</i>	25
2.2.1. Trombosis arterial periférica	26
2.2.2. Trombosis venosa profunda	27
2.2.3. Tromboembolismo Pulmonar	29
3. RECOMENDACIONES TERAPÉUTICAS EN EVENTOS MACROTROMBÓTICOS.....	31
3.1. <i>Recomendaciones de anticoagulación y tromboprolifaxis según guías actuales</i>	31
3.2. <i>Recomendaciones de tratamiento quirúrgico en eventos trombóticos arteriales</i>	37
CONCLUSIONES.....	39
BIBLIOGRAFÍA	42

RESUMEN

La enfermedad por COVID-19 se ha visto asociada con múltiples complicaciones trombóticas arteriales y venosas que complican el pronóstico de los pacientes y suponen un reto de tratamiento para el médico tratante. Esto ha generado una ardua investigación que busca explicar el mecanismo fisiopatológico subyacente de estos fenómenos y provea una estrategia preventiva y terapéutica eficaz que permita mejorar el pronóstico y el salvataje de extremidades en los pacientes con SARS-CoV-2.

El presente trabajo se compone de una descripción breve de la enfermedad por coronavirus 2019, la fisiopatología detrás de la coagulopatía asociada a COVID-19, las manifestaciones arteriales y venosas macrotrombóticas más comunes y recomendaciones de su tratamiento.

LISTA DE TABLAS

Tabla 1 Criterios epidemiológicos y clínicos de COVID-19 según OMS [7]	20
Tabla 2 Recomendaciones de tratamiento trombotoproláctico y anticoagulación de eventos tromboembólicos en pacientes con COVID-19. [27] [28] [29]	37

LISTA DE ILUSTRACIONES Y FIGURAS

Ilustración 1 Esquema de proteínas de envoltura lipídica del SARS-CoV-2.	18
Ilustración 2 Representación esquemática de signos y síntomas generales de la infección por SARS-CoV-2 en diferentes órganos.[5] [1]	21

LISTA DE ABREVIATURAS

- Síndrome respiratorio agudo severo asociado (SARS-CoV)
- Organización Mundial de la Salud (OMS)
- Enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)
- Unidades de cuidado intensivo (UCI)
- Enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2)
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA)
- Enfermedad respiratoria aguda severa (ERAS)
- Síndrome coronario agudo (SCA)
- Trombosis Venosa Profunda (TVP)
- Trombo Embolismo Pulmonar (TEP)
- Trombosis Arterial Periférica (TAP)
- Infarto de miocardio (IM)
- Infarto cerebral (IC)
- Lesión renal aguda (LRA)
- Factor de necrosis tumoral (FNT)
- Inhibidor activador de plasminógeno-1(IAP-1)
- Inhibidor de vía de factor tisular (IVFT)
- Coagulación intravascular pulmonar (CIP)
- Coagulopatía asociada al COVID-19 (CAC).
- Coagulación intravascular diseminada (CID)
- Hemofiltración venosa- venosa continua (HFVVC)
- Oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC)

- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)
- Heparina no fraccionada (HNP)

AUTORIZACION UCR



UNIVERSIDAD DE
COSTA RICA

SEP Sistema de
Estudios de Posgrado

Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.

Yo, Gloriana Soto Montero, con cédula de identidad 115040472, en mi condición de autor del TFG titulado Eventos trombóticos macrovasculares asociados a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). Revisión de fisiopatología, manifestaciones clínicas, evolución y terapéutica.

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado. SI NO

*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: _____ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

INFORMACIÓN DEL ESTUDIANTE:

Nombre Completo: Gloriana Soto Montero

Número de Camé: B06232 Número de cédula: 115040472

Correo Electrónico: lo06-26@hotmail.com

Fecha: 05-01-21 Número de teléfono: 71023912

Nombre del Director (a) de Tesis o Tutor (a): Dr. José Rojas Vásquez

FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

Introducción

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) resulta de la infección por SARS-CoV-2, un coronavirus que emergió en el 2019 en China y que ha causado un brote a nivel mundial, declarado pandemia por la OMS en marzo del 2020. Este virus puede causar una infección asintomática en los seres humanos, un cuadro de neumonía leve o un síndrome respiratorio agudo severo. Aparte de estas manifestaciones clínicas, se han documentado complicaciones trombóticas no despreciables que pueden asociarse a cuadros más severos de la enfermedad.

Se han propuesto múltiples teorías sobre los fenómenos trombóticos presentes en los pacientes COVID-19, que están en íntima relación con la respuesta inflamatoria provocada por el virus, el virus mismo y el estado evolutivo de la enfermedad.

A pesar de lo reciente de la presencia del virus, dada su diseminación mundial, se ha vuelto un tema de investigación prioritaria para la comunidad científica, por lo que se han propuesto numerosas terapias de tratamiento, dentro de las cuales sobresalen las de tratamiento profiláctico y de anticoagulación ante los fenómenos trombóticos relacionados al SARS-CoV-2.

Justificación

La infección por COVID-19 es una de las enfermedades infecciosas virales que más comorbilidad y muerte ha traído al mundo. Diariamente fallecen personas a causa de este virus y hasta recientemente se ha logrado implementar una vacuna eficaz que posiblemente ayude a controlar el contagio. A su vez, las complicaciones pulmonares no son el único factor

que puede llevar a un desenlace mortal en estos pacientes. Los fenómenos trombóticos tanto arteriales como venosos se han reportado en pacientes hospitalizados hasta en un 30%, y las complicaciones asociadas son pérdida de extremidades, embolismo pulmonar, comorbilidades por trombosis venosa, falla cardíaca e inclusive la muerte.

El pronto diagnóstico y tratamiento adecuado de las complicaciones trombóticas es de suma importancia, así como la comprensión de las razones por las cuales un paciente puede hacer una re trombosis.

Objetivo general

Estudiar los fenómenos trombóticos macro vasculares en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

Objetivos específicos

1. Mencionar los mecanismos fisiopatológicos que desencadenan la coagulopatía asociada a la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) y su efecto pro trombótico.
2. Investigar las manifestaciones clínicas y evolución de los eventos trombóticos macro vasculares arteriales y venosos en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).
3. Identificar recomendaciones de tratamiento médico y quirúrgico para los eventos trombóticos macro vasculares en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

4. Conocer el manejo de casos de recurrencia pos tratamiento de eventos trombóticos macro vasculares en la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19).

Discusión

1. Antecedentes

1.1. Generalidades

En Wuhan, China, durante Diciembre del 2019, se descubrió un nuevo virus asociado al síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), un beta coronavirus, el cual causa una neumonía atípica en un porcentaje de los pacientes que lo adquieren. La Organización Mundial de la Salud (OMS) denominó el cuadro clínico manifestado por este virus enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19). El Comité Internacional de Taxonomía de Virus el 11 de febrero de 2020 lo denominó SARS-CoV-2, debido a que ha presentado un curso clínico similar al SARS-CoV en el 2002 y 2003. Se presume que la primera infección por SARS-CoV-2 se dio en un mercado de mariscos en Wuhan, China, el 12 de Diciembre del 2019, posiblemente proveniente de un murciélago. Sin embargo no hay adecuada evidencia que pueda comprobar esta teoría.

Existen cuatro tipos de coronavirus dentro del género: alfa coronavirus, beta coronavirus, delta coronavirus y gamma coronavirus. Cada tipo tiene linajes o subgéneros. Los linajes B y C del tipo beta coronavirus son el SARS-CoV, MERS-CoV y SARS-CoV-2. Dentro de las características propias de este subgénero está la capacidad de dar manifestaciones respiratorias y extra respiratorias. SARS-CoV-2 es sensible a rayos

ultravioleta y al calor, se inactiva con solventes de lípidos tales como etanol al 75%, ácido peroxiacético y desinfectantes a base de cloro. [1]

Los murciélagos actúan como reservorio natural para todos los tipos de coronavirus y además de ser una enfermedad zoonótica, una vez infectado el ser humano, esta puede ser transmitida de humano a humano por contacto directo, indirecto (transmisión por superficies o fómites) y estrecho (espacio menor a 1 m). Así mismo se ha descrito transmisión por contacto con heces de persona infectada. El virus puede difundirse en un alcance de 1.8 metros, por gotas respiratorias al hablar, toser o estornudar; o al tocarse mucosas orales o nasales y ojos sin una apropiada desinfección previa. Las gotas respiratorias grandes (mayor a 5 μm) permanecen en el ambiente menor tiempo y se difunden a una distancia menor a 1 m; las gotas pequeñas o aerosoles (menor a 5 μm) permanecen mayor tiempo en el ambiente, hasta 3 horas, y se difunden en distancias mayores a 1 m. [1] Un estudio determinó que a nivel hospitalario en unidades de cuidado intensivo (UCI) y en salones de hospitalización convencional la distancia observada de difusión en el ambiente del virus fue de hasta 4 m; lo cual supone un riesgo mayor asociado a los funcionarios hospitalarios. [2]

La transmisibilidad de este virus ha probado ser igual o mayor a otros que han ocasionado epidemias en el pasado, con una tasa que según la fuente que se consulte varía entre 2 y 3, lo que significa que en promedio una persona tiene la capacidad de infectar hasta tres personas y esto se repite exponencialmente. [3] Además, presenta una gran virulencia, debido a la capacidad de activar una respuesta inmune desproporcionada, llevando a daños en múltiples órganos.

Hacia el final del mes de Noviembre de 2020 a nivel mundial se contabilizaban alrededor de 59.48 millones de casos confirmados por COVID-19, con 38.6 millones de personas recuperadas y 1.4 millones de personas fallecidas por la enfermedad. Estados Unidos, India y Brasil son los países con mayor cantidad de casos confirmados, y a su vez mayor cantidad de muertes por el virus.

En nuestro país, a finales del mes de Noviembre, se registraban según datos del Ministerio de Salud, 137,093 casos confirmados; de los cuales se reportaban 84,991 casos recuperados y una tasa de mortalidad de 1.2%. A nivel mundial, hacia el 28 de Noviembre de 2020, la tasa de mortalidad variaba entre un 0.0% en Singapur hasta alcanzar un 28.6% en Yemen. [4] La variabilidad de la tasa de mortalidad depende de el reporte de casos y de fallecimientos que se realicen en cada país, la disponibilidad de pruebas diagnósticas del virus, las comorbilidades del paciente, así como de la capacidad de cada sistema de salud.

1.2. Estructura del virus y su infección en el hospedero

El SARS-CoV-2 se compone de una estructura esférica rodeando un ARN de cadena sencilla con polaridad positiva. Presentan una envoltura lipídica con tres proteínas, S, E y M; las cuales intervienen en la unión y fusión del virus con la célula hospedera, en especial la proteína S. [3] (Figura.1)

La proteína S es la encargada de unirse a la célula mediante el receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), dando paso a una replicación del genoma viral en la célula y posteriormente la liberación de los viriones al exterior de la célula. [3] Este receptor de ACE2 se encuentra presente en diversas partes del cuerpo humano siendo estas células del endotelio vascular, pulmón, corazón, cerebro, riñones, sistema gastrointestinal, hígado,

faringe, entre otros. [5] Esto ocasiona que dicho virus sea capaz de afectar múltiples órganos y producir una amplia gama de síntomas en su hospedero.

El periodo de incubación del virus posterior a su exposición es entre dos y catorce días, con un promedio aproximado de cinco días. [6] Una de las características del SARS-CoV-2 que potencia su alto contagio es debido a que inclusive las personas infectadas asintomáticas pueden transmitir el virus desde etapas tempranas de infección. La mayoría de los pacientes serán asintomáticos; sin embargo de los pacientes sintomáticos sus manifestaciones clínicas pueden ser leves o moderadas, aproximadamente un 80%; 15% cuadros intermedio severos y en un 5% pueden llegar a evolucionar a formas severas como el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fallo multi-orgánico y muerte. [6]

Se han establecido varios posibles factores de riesgo asociados a formas severas de COVID-19, como lo son edad avanzada (mayor de 70 años), enfermedad cardiovascular, diabetes, hipertensión arterial, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedad renal, entre otras. [3] [6]

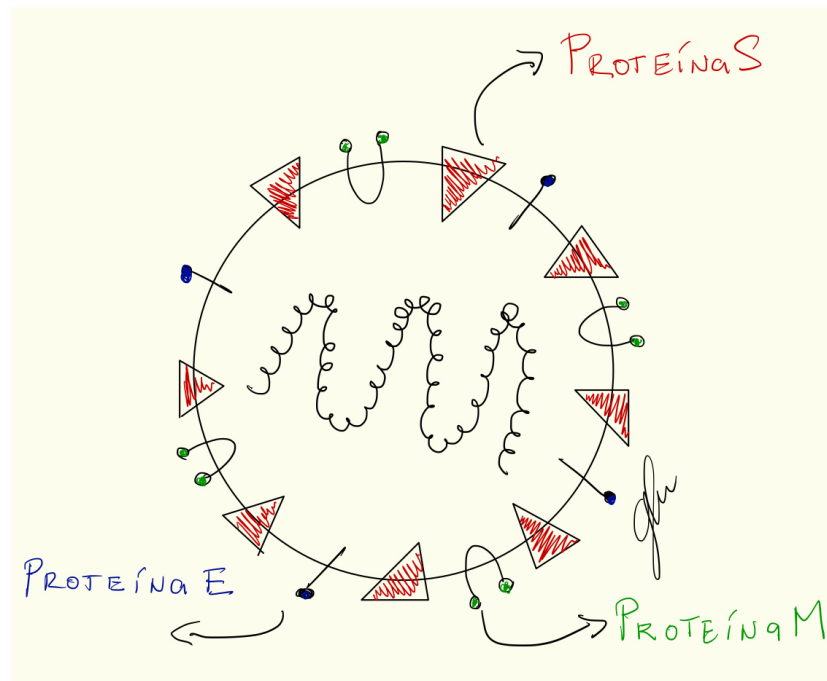


Ilustración 1 Esquema de proteínas de envoltura lipídica del SARS-CoV-2.

1.3. Definiciones y manifestaciones clínicas generales

Según la OMS en su documento emitido para definición de casos por COVID-19, establecen tres diferentes casos [7]:

- Caso sospechoso: paciente que cumple con criterios clínicos y epidemiológicos (Tabla 1); o con enfermedad respiratoria aguda severa (ERAS) (Infección respiratoria aguda con fiebre mayor o igual a 38 °C, tos, inicio de síntomas menor a 10 días, que requiera hospitalización).
- Caso probable: paciente que cumple con criterios clínicos y es un contacto de un caso probable o confirmado o ligado epidemiológicamente a sector o grupo con al menos un caso confirmado; caso sospechoso con estudios de imagen torácica sugestivos de COVID-19; paciente con reciente inicio de anosmia o disgeusia sin causa aparente; muerte de paciente, sin causa aparente, con dificultad respiratoria

previo a fallecimiento y estuvo en contacto caso probable o confirmado o ligado epidemiológicamente a sector o grupo con al menos un caso confirmado.

- Caso confirmado: paciente con prueba diagnóstica positiva por COVID-19, indistintamente de manifestaciones clínicas o síntomas.

Los pacientes sintomáticos por COVID-19 desarrollan 3 fases de la enfermedad [6]:

1. Fase inicial: pseudo-sintomática, se da durante la replicación viral, puede progresar a fases más avanzadas si se da una respuesta inflamatoria no controlada.
2. Fase intermedia: desarrollo de neumonía. Puede presentarse de manera abrupta, en el menor de los casos, o aproximadamente entre los días 7 y 12 del inicio del cuadro.
3. Fase tardía: se da en el menor de los casos y corresponde a fallo respiratorio y shock.

Aparte de los signos, síntomas y las manifestaciones pulmonares descritas, la infección por SARS-CoV-2 puede presentar complicaciones extra pulmonares hematológicas, sistémicas, cardíacas, renales, cerebrales, oftalmológicas, gastrointestinales dermatológicas, entre otras. Su espectro de severidad varía desde condiciones asociadas a alta letalidad como síndrome coronario agudo (SCA), miocarditis, encefalitis o meningitis, embolismo pulmonar, trombosis arterial y venosa, o fallo renal; hasta otras no relacionadas con mortalidad tales como conjuntivitis, síntomas gastrointestinales como diarrea, náusea, vómito, o dermatológicas como eczema, ampollas, máculas o lesiones purpúricas o petequiales, y lesiones en pies por COVID (*COVID toes*). [5]

(Figura 2)

Criterios epidemiológicos	Criterios clínicos
<ul style="list-style-type: none"> - Vive o trabaja en zona con alto riesgo de transmisión del virus: entornos residenciales cerrados, entornos humanitarios como albergues; en los últimos 14 días de inicio de síntomas. - Vive o viajó a zona con transmisión comunitaria en los últimos 14 días de inicio de síntomas. - Trabaja en cualquier entorno de atención médica en los últimos 14 días de inicio de síntomas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio agudo de fiebre y tos. - Inicio agudo de 3 o más de los siguientes síntomas o signos: fiebre, tos, debilidad generalizada/ fatiga, cefalea, mialgia, odinofagia, rinitis, disnea, anorexia/ náusea/ vómito, diarrea, alteración del estado mental.

Tabla 1 Criterios epidemiológicos y clínicos de COVID-19 según OMS [7]



Ilustración 2 Representación esquemática de signos y síntomas generales de la infección por SARS-CoV-2 en diferentes órganos.[5] [1]

2. El fenómeno trombótico en COVID-19

2.1. Mecanismos fisiopatológicos del fenómeno trombótico

Según la evidencia demostrada a nivel internacional sobre los fenómenos trombóticos en COVID-19, se describe como una interrelación entre el sistema inmune y las vías de coagulación, sobre expresadas, que generan un desbalance y componen lo que se conoce como inmunotrombosis asociada a infección viral. El término inmunotrombosis se define como una red compleja entre el sistema de coagulación y el sistema inmunológico, en el contexto de enfermedades infecciosas agudas, que pretende generar una barrera en contra de la infección por el patógeno. Existe una participación activa del sistema inmune en la formación del trombo, siendo una defensa para evitar la diseminación del patógeno. [8]

El SARS-CoV-2, como se describió anteriormente, invade la célula huésped a través del receptor de ACE2. Estos receptores están presentes en células endoteliales, pulmonares, y hematopoyéticas; al interactuar con el virus son inhibidos, lo cual aumenta los niveles de angiotensina II y esto propicia un estado inflamatorio sobre expresado. [8]

Existen varios mecanismos asociados a la coagulopatía por COVID-19, los cuales son: [8]

- Directa interacción del virus con las células endoteliales, causando lesión endotelial y por lo tanto activación de la cascada de coagulación; lo cual produce eventos trombóticos micro y macro vasculares.
- Las células hematopoyéticas (monocitos, macrófagos, células T y dendríticas) comienzan a liberar citoquinas inflamatorias, las cuales generan daño endotelial y un estado pro coagulante. El virus produce disminución de linfocitos circulantes

y células T (CD4+, CD8+), hay poco aclaramiento del virus y poca generación de anticuerpos que propicia la activación de macrófagos (síndrome de activación de macrófagos) y la tormenta de citoquinas, las cuales activaran la cascada de coagulación vía factor tisular a nivel endotelial y en células inflamatorias, y favorecerán la deposición de fibrina y formación de trombos. Las principales citoquinas responsables de esto son la IL- 1, factor de necrosis tumoral (FNT) e IL-6; altos niveles de IL-6 presentes en los pacientes infectados por SARS-CoV-2 suponen mal pronóstico del paciente. [9] IL-6 estimula a nivel hepático la síntesis de fibrinógeno y trombopoyetina; y a su vez estimula la expresión de factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), lo cual rompe la estabilidad de la barrera endotelial e induce la expresión de factor tisular por parte de los monocitos, activando la vía extrínseca de la coagulación. [10]

- Activación leucocitaria tras contacto con el virus, que provoca una tormenta de citoquinas y estado pro coagulante por: liberación de factor tisular, trampas extracelulares de neutrófilos (son una maraña de ADN liberada por neutrófilos, con proteínas asociadas antimicrobianas que propagan trombosis intravascular), activación plaquetaria, inactivación de vías anticoagulantes: inhibidor activador de plasminógeno-1(IAP-1), inhibidor de vía de factor tisular (IVFT), proteína C activada; y activación del complemento, con iniciación de vía de lecitina.
- A nivel pulmonar se genera un proceso llamado coagulación intravascular pulmonar (CIP), que se asocia con trombosis intrapulmonar y microhemorragias. Se da debido a lesión endotelial y al síndrome de activación de macrófagos tras la infección de los neumocitos tipo II con el SARS-CoV-2. Esto produce un daño

alveolar, hipoxemia, daño vascular extenso adyacente a los neumocitos y trombosis asociada (micro y macro trombosis). También producto de esta reacción inflamatoria se ve disminuido el IAP-1, lo cual genera un aumento de plasmina, y por lo tanto un aumento de la fibrinólisis. Se ha planteado que la plasmina degrada la proteína S del SARS-CoV-2, lo cual aumenta la virulencia del virus. La trombosis a nivel pulmonar puede generar trombosis sistémica, principalmente por la hipoxemia. [11]

Este proceso de inmunotrombosis aberrante lleva a la llamada coagulopatía asociada al COVID-19 (CAC). La coagulación intravascular diseminada (CID) presente en la mayoría de procesos infecciosos severos va a tener fibrinógeno disminuido, tiempos de coagulación elevados y plaquetas severamente disminuidas. En la CAC estas anormalidades no necesariamente estarán presentes, sin embargo el Factor VIII, el fibrinógeno y los niveles de vWF están elevados, y el dímero D aumentado producto de la hiperfibrinólisis. [8] A pesar de esto, se ha visto que en casos severos de COVID-19, hasta un 71.4% de pacientes fallecidos presentaron CID, y 0.6% en pacientes sobrevivientes. [9]

Los niveles de dímero D altos en pacientes con SARS-CoV-2 han sido asociados con mal pronóstico de la enfermedad debido a que se han encontrado aumentados en la mayoría de pacientes fallecidos por el virus. Por esta misma razón se ha sugerido que pacientes con niveles de dímero D aumentado se ven beneficiados de trombopprofilaxis, y ante súbito deterioro respiratorio debe descartarse embolismo pulmonar. [9] Sirve como predictor tanto de severidad como de mortalidad al ingreso de pacientes hospitalizados por COVID-19. La sensibilidad, especificidad y valor predictivo negativo con niveles mayores o iguales a 1.5 ug/ml para trombo embolismo venoso fue de 85%, 88.5% y 94.7% respectivamente. [11]

Hasta un 45% de pacientes infectados por COVID-19 presentan niveles de dímero D aumentados, y cuando estos valores son mayores a 1000 ng/ml, tienen hasta 20 veces mayor probabilidad de muerte. [12]

Existen otros factores que pueden favorecer los fenómenos trombóticos en pacientes infectados por el SARS-CoV-2. Algunos de estos factores son: encamamiento prolongado producto de la enfermedad, hospitalización en UCI, pacientes con ventilación mecánica, pacientes con catéter venoso central o línea arterial, obesidad, presencia de tumores, edad avanzada, mutaciones protrombóticas por deficiencia de anticoagulantes naturales o aumento de factores coagulantes, uso de hemofiltración venosa-venosa continua (HFVVC), uso de oxigenación por membrana extracorpórea (OMEC), comorbilidades asociadas a cuadros severos de COVID-19, entre otros. [9] [11]

2.2. Manifestaciones clínicas macrotrombóticas

La mayoría de estudios que se han realizado sobre eventos macrotrombóticos son en pacientes hospitalizados, especialmente en UCI. Se ha descrito que la incidencia de trombosis en pacientes hospitalizados se encuentra entre un rango aproximado de 7.7 a 14%, observándose porcentajes más altos en pacientes en UCI de hasta 69%. [11]

Para efectos de esta revisión, se describirán procesos macrotrombóticos arteriales periféricos, tromboembolismo pulmonar y trombosis venosa profunda; como los principales y más descritos en la literatura.

Los estudios diagnósticos para identificar trombosis suelen ser no invasivos, y de acuerdo con factores asociados al paciente tales como función renal, capacidad de traslado y accesibilidad, se suele recomendar ultrasonido doppler color o tomografía axial contrastada;

así como ecocardiograma para descartar fuente central de émbolos o trombos intracavitarios.

[10]

2.2.1. Trombosis arterial periférica

Los pacientes con COVID-19 se encuentran en riesgo de presentar trombosis arterial, y según estudios retrospectivos presentan incidencias alrededor de 3-4% en pacientes hospitalizados, principalmente infartos cerebrales, infartos cardiacos, o trombosis arterial aguda de vasos periféricos. [13] [14] Se asocia más frecuentemente a pacientes hospitalizados, sin embargo hay reportes de casos de trombosis arteriales en pacientes con COVID-19 leve manejados ambulatoriamente, que consultan a servicios de emergencia por complicaciones trombóticas. [15] Suele presentarse más en hombres que en mujeres, y en pacientes entre 60 y 80 años, con excepciones aisladas en pacientes más jóvenes o mayores.

[16] [17]

Se ha descrito en revisión de casos trombosis parcial o completa aguda de diferentes lechos vasculares, como lo son: arterias carótidas, tronco braquiocefálico, aorta y arterias iliacas; arteria axilar, arteria braquial, arteria radial y ulnar en extremidades superiores [13] [16]; y en extremidad inferior a nivel de arteria femoral común, arteria femoral superficial, arteria poplítea e inclusive lechos distales. [10] La presentación más común es en extremidades inferiores. [17] Se ha encontrado en estudios observacionales en las extremidades a nivel distal el denominado “pie desierto”, debido a deficiencia o ausencia de salida de perfusión en el pie, lo que complica una adecuada revascularización y aumenta el riesgo de re trombosis. [16] Algunos casos a su vez han reportado trombosis arteriales en pacientes con tromboprolifaxis y re trombosis arteriales en pacientes con anticoagulación a

dosis plenas, lo que sugiere la severidad del estado pro trombótico en pacientes con el virus, así como la importancia de la elección de terapia anticoagulante y la vigilancia de dosis terapéuticas en estos pacientes de acuerdo a factores como peso, función renal, y marcadores terapéuticos en sangre. [10] [18]

Se recomienda también, de acuerdo con la presentación del cuadro, extender estudios de evaluación hematológica-oncológica, genética y autoinmune como etiología de trombosis debido a que aún no hay suficiente información disponible que confirme que la infección por SARS-CoV-2 es la única causa que explique estos fenómenos tromboticos arteriales, y podrían haber etiologías subyacentes no estudiadas que necesiten ser abordadas y que puedan predisponer o colaborar en la presentación de trombosis en pacientes con COVID-19. [10] [19]

La mortalidad asociada a eventos isquémicos por COVID-19 no es despreciable, se reportó en un estudio a nivel de Nueva York con la mayor muestra complicaciones isquémicas arteriales por COVID-19 (49 pacientes) una mortalidad generalizada intrahospitalaria de 46%, y en pacientes con isquemia de miembro inferior de 50%; con tasa de pérdida de extremidad de 18% [17]

2.2.2. Trombosis venosa profunda

La presentación de TVP en pacientes con SARS-CoV-2 se ha descrito en miembros inferiores y pélvico en múltiples niveles: iliaco, femoral común, femoral, poplíteo, vasos tibiales, peroneo y en venas musculares de pantorillas. Es más común en hombres mayores de 65 años, con comorbilidades tales como hipertensión arterial, diabetes, enfermedad arterial coronaria, neoplasias, enfermedad hepática crónica, trombosis asociada a circuitos

de OMEC, HFVVC, catéteres venosos centrales, entre otros factores de riesgo ya mencionados anteriormente. [20] [21] Zhang y colaboradores describieron una distribución de TVP proximal (vena poplítea y proximal a esta) de 34.8% y TVP distal (inferior a vena poplítea) de 65.2%. [20]

En un estudio en Wuhan, se observó que los pacientes con COVID-19 que asociaban TVP en comparación con los que no presentaban TVP eran mayores de 65 años, 66.7% vs 41.6%; presentaban índices de oxigenación menores, se encontraban críticamente más enfermos, 65.2% vs 28.6%; tenían peor pronóstico, mayor admisiones en UCI, 18.2% vs 3.9%; menor tasa de egresos, 48.5% vs 77.9%; y mayor tasa de muertes, 34.8% vs 11.7%. No observaron diferencia significativa en mortalidad entre pacientes con TVP proximal o distal. [20]

Llitjos y colaboradores en su estudio retrospectivo en UCI en Francia con pacientes con COVID-19 y eventos tromboembólicos describieron una mortalidad de 12%. Los pacientes que estaban únicamente con trombopprofilaxis tuvieron una mayor incidencia de fenómenos trombóticos venosos en comparación con aquellos que recibieron anticoagulación a dosis plenas; 100% vs 56%, con significancia estadística. Este 56% de eventos trombóticos en pacientes anticoagulados es preocupante y sugiere una alta hipercoagulabilidad asociada al SARS-CoV-2. [22]

Demelo y colaboradores en su estudio prospectivo con 156 pacientes con COVID-19 hospitalizados en salón regular y en su mayoría con trombopprofilaxis, a excepción de aquellos con alto riesgo de sangrado, describieron una incidencia de 14.7% de pacientes con TVP asintomática, de los cuales 4.5% presentaban TVP bilateral. A su vez propusieron el

valor óptimo de corte de dímero D de 1570 ng/dl para realizar estudios de extensión con ultrasonido doppler para descartar TVP asintomática, con sensibilidad de 95.7%, especificidad de 29.3% y valor predictivo negativo de 97.5%. [23]

2.2.3. Tromboembolismo Pulmonar

El diagnóstico de TEP en pacientes con SARS-CoV-2 en la mayoría de estudios y revisiones es casi exclusivo de paciente hospitalizado y se asocia a estados avanzados y críticos de la infección viral en pacientes internados en UCI. Debido a esto, determinar si un paciente tiene TEP puede ser retador, ya que muchos de los signos y síntomas que se manifiestan en la neumonía por COVID-19, así como cuadros más severos como SDRA, suelen ser muy similares a los documentados en TEP. A su vez, al momento de diagnóstico los pacientes suelen estar bajo ventilación mecánica, sin disponibilidad de adecuada historia clínica y únicamente se dispone de signos, parámetros clínicos y de gabinete para su hallazgo.

La prevalencia de TEP en pacientes hospitalizados con COVID-19 se ha descrito de hasta 4.85%, y de 22.15% en aquellos con TVP asociada. Esta prevalencia asciende a 8.51% en pacientes con COVID-19 hospitalizados en UCI, y de 16.31% en aquellos que además de esto presentan TVP. [24] Contou y colaboradores reportan una mortalidad en pacientes con TEP y SDRA por COVID-19 en UCI de 11%, vs 2% en aquellos que no reportaban TEP. [25]

Longhitano y colaboradores en su estudio retrospectivo de 62 pacientes con COVID-19 hospitalizados en UCI en el noroeste de Italia describieron 11 pacientes con TEP, de los cuales solamente dos pacientes demostraron importante inestabilidad hemodinámica aguda que incitó la sospecha diagnóstica de TEP. Los demás pacientes presentaron alteraciones

gasométricas y leves cambios hemodinámicos asociados a dímero D elevados (únicamente en cinco pacientes), que llevaron al diagnóstico de TEP. La mayoría de los casos fueron identificados entre el tercer y noveno día de internamiento en la UCI, y entre el sexto y dieciochoavo día de inicio de síntomas. Este retraso en el diagnóstico de TEP suele relacionarse con pobre pronóstico para los pacientes con COVID-19. El diagnóstico fue realizado por angiotomografía pulmonar, y en aquellos pacientes muy inestables o con contraindicación para uso de medio de contraste, se les realizó ecocardiograma. Casi todos los pacientes con TEP presentaron trombos a nivel de ambas arterias pulmonares, lobares, segmentarias y subsegmentarias; y a pesar de esto clínicamente las manifestaciones hemodinámicas eran leves. Una hipótesis que podría explicar este fenómeno es que la mayoría de pacientes con neumonía por COVID-19 desarrollan una vasodilatación vascular pulmonar como respuesta inflamatoria aguda, lo cual permite que no haya un aumento de la resistencia pulmonar secundaria al TEP. [26]

Además se describen cuadros de trombosis pulmonar sin TVP, que se pueden explicar por el fenómeno previamente descrito de CIP, llevando a trombosis intra vascular pulmonar localizada en ausencia de TVP. Se trata de una trombosis in situ y no de una embolia pulmonar. [26] Contou y colaboradores en su estudio retrospectivo encontraron una tasa baja de TVP asociada al TEP (únicamente 5%), y una alta tasa de trombosis pulmonar distal localizada a nivel de parénquima; lo que apoyaría la hipótesis de un proceso inmuno trombótico local pulmonar distinto de embolismo pulmonar. [25]

3. Recomendaciones terapéuticas en eventos macrotrombóticos

3.1. Recomendaciones de anticoagulación y tromboprofilaxis según guías actuales

Existen diferentes recomendaciones sobre anticoagulación y tromboprofilaxis en pacientes con COVID-19 con cuadro agudo hospitalizados, así como aquellos en estados más críticos. El objetivo de este capítulo es dar una información puntual de las recomendaciones de guías internacionales dadas por los principales entes a nivel mundial, las cuales se resumen en la Tabla 2.

Recomendación	Colegio Americano de Médicos de Tórax ACCP	Sociedad Americana de Hematología ASH e Institutos Nacionales de Salud NIH	Sociedad Internacional de Hemostasia y Trombosis ISTH
Tromboprofilaxis	Si no hay contraindicación, se sugiere en pacientes agudamente enfermos por COVID-19 hospitalizados o en UCI.	En pacientes con COVID-19 hospitalizados, en unidades moderadas o UCI se recomienda dosis profilácticas	Se recomienda en pacientes con enfermedad leve estratificar de manera individualizada el riesgo trombótico y hemorrágico. En

	<p>Se recomienda hacerlo con heparinas de bajo peso molecular (HBPM) sobre heparina no fraccionada (HNP); y se recomienda HBPM, fondaparinux o HNF a utilizar anticoagulante oral, especialmente en pacientes de UCI. (Debido a inestabilidad hemodinámica, lesión renal, interacción con otras terapias antivirales o experimentales).</p> <p>Se recomiendan dosis estándar de tromboprofilaxis sobre dosis intermedias o altas en estos pacientes debido a que no hay suficiente información para respaldar su</p>	<p>estándar con HBPM de preferencia o HNF, a menos que exista alguna contraindicación.</p> <p>Se recomienda el uso de fondaparinux en pacientes con trombocitopenia inducida por heparina.</p> <p>No se recomienda extensión de tromboprofilaxis en pacientes egresados, se sugiere valoración individual de riesgo trombótico y riesgo de sangrado</p>	<p>pacientes hospitalizados, en unidades moderadas o UCI se recomienda dosis profilácticas estándar con HBPM de preferencia o HNF.</p> <p>Recomiendan valorar la necesidad de extender al egreso la profilaxis por 45 días según riesgo trombótico.</p>
--	--	---	---

	<p>indicación y sobre el riesgo de sangrado.</p> <p>No se recomienda extensión de tromboprofilaxis a pacientes egresados o ambulatorios.</p>		
Compresión neumática	Se recomienda su uso en pacientes con COVID-19 hospitalizados o en UCI que tienen contraindicación para tromboprofilaxis, no se recomienda como terapia combinada.	Se recomienda su uso en pacientes con COVID-19 hospitalizados o en UCI que tienen contraindicación para tromboprofilaxis.	Se recomienda su uso en pacientes con COVID-19 en UCI que tienen contraindicación para tromboprofilaxis
Anticoagulación por TVP o TEP	Se recomienda su uso en pacientes con COVID-19 hospitalizados o en UCI anticoagulación parenteral con HBPM o HNF intravenosa ajustada a peso; se	Se recomienda su uso en pacientes con COVID-19 hospitalizados o en UCI anticoagulación parenteral con HBPM o HNF intravenosa	

	<p>prefiere HBPM para disminuir la exposición del personal de salud y evitar la pseudo resistencia asociada a heparina con HNF.</p> <p>El uso de anticoagulantes orales (apixaban, dabigatran, edoxaban, rivaroxaban) se recomienda en pacientes no hospitalizados que no tengan posibilidad de interacción con otras terapias. En aquellos que no usen inhibidores de factor Xa, se sugiere warfarina sobre HBPM, para confort de paciente.</p> <p>El tiempo de anticoagulación</p>	<p>ajustada a peso; sobre anticoagulantes orales.</p> <p>Anticoagulantes orales pueden ser utilizados en pacientes con enfermedad leve ambulatoria si no presentan interacciones farmacológicas o alguna otras contraindicación.</p>	
--	--	--	--

	recomendado es mínimo de 3 meses.		
Trombólisis	<p>En pacientes con TEP e hipotensión asociada (presión arterial sistólica, PAS, menor a 90 mmHg) o signos de shock cardiogénico sin alto riesgo de sangrado; se recomienda trombólisis sistémica. Se recomienda también en aquellos con deterioro cardio-pulmonar y disfunción cardíaca derecha posterior a inicio de anticoagulación, sin signos de hipotensión y con bajo riesgo de sangrado.</p>	No se recomienda.	

	<p>No se recomienda el uso de terapias líticas dirigidas o trombectomías en general.</p>		
<p>Recomendaciones de tratamiento en recurrencia</p>	<p>En pacientes con COVID-19 y recurrencia de evento tromboembólico a pesar de anticoagulación a dosis terapéuticas con HBPM se recomienda aumentar la dosis en un 25-30%</p> <p>Si la recurrencia se da con algún anticoagulante oral a dosis plenas se recomienda cambio de anticoagulación a HBPM ajustada a peso.</p>		

Antiagregantes	Se contraindica su uso en pacientes con COVID-19 agudo hospitalizados o en UCI para prevención de eventos tromboembólicos.		
----------------	--	--	--

Tabla 2 Recomendaciones de tratamiento tromboprolifáctico y anticoagulación de eventos tromboembólicos en pacientes con COVID-19. [27] [28] [29]

3.2. Recomendaciones de tratamiento quirúrgico en eventos trombóticos arteriales.

A diferencia de los eventos trombóticos venosos en pacientes con COVID-19, donde no se recomienda tratamiento de intervención quirúrgica, cuando se trata de un evento trombótico arterial periférico se ha descrito manejo quirúrgico como opción de salvataje de extremidades. A pesar de estas intervenciones, muchos estudios han documentado pocas revascularizaciones exitosas, debido al estado hipercoagulable que presentan estos pacientes, su condición crítica y la microtrombosis asociada. [16]

Bellosta y colaboradores en su estudio observacional utilizaron diferentes técnicas de revascularización dependiendo de la etiología, manifestación de la isquemia aguda y el estado clínico del paciente. En la mayoría de sus pacientes, 85%, se utilizó un abordaje quirúrgico abierto con tromboembolectomías tanto en extremidades inferiores (femoral, poplíteo, vasos tibiales) como superiores (braquial, ulnar y radial) y a nivel aórtico-iliaco; endarterectomía femoral y bypass femoropopliteo infrapatelar. En técnicas endovasculares

se realizó “kissing stent” aorto iliaco y angioplastia de arteria poplítea vasos tibiales. A todos los pacientes independientemente de la técnica empleada se le realizó arteriografía posterior a revascularización para documentar el resultado final. Uno de los hallazgos importantes en relación con la alta tasa de retrombosis que se documentó fue que frecuentemente se encontró pobre microcirculación pedia, un “pie desierto”, a pesar de la exitosa embolectomía proximal, lo cual impedía una adecuada salida de perfusión y posible trombosis recurrente posterior. En pacientes con este hallazgo se decidió tratar con trombólisis para mejorar la microcirculación distal, lo cual ayudó con su exitosa revascularización. A su vez, se observó que la utilización de HNF intravenosa como método de anticoagulación en la trombosis arterial previene mejor la propagación del trombo tanto proximal como distal y permite mantener permeable los vasos colaterales, y se reduce la trombosis recurrente temprana. La HNF también tiene actividad inhibitoria contra la tormenta de citoquinas y una competitividad por unión al receptor de ACE2 contra el SARS-CoV-2. Esta indicación para el tratamiento de la trombosis arterial fue sugerida a su vez por la OMS. [16]

Tras el manejo quirúrgico descrito, Bellosta y colaboradores reportaron un 70.6% de revascularización exitosa, y se logró un salvataje de extremidad de 93.3%, con solo una amputación reportada. Ningún paciente que recibió con HNF experimentó retrombosis temprana. [16]

Conclusiones

La infección por COVID-19 se ha convertido en una de las enfermedades por infección viral más importante del 2020, fue declarada pandemia el 11 de marzo del 2020 por la OMS. El cuadro clínico de la enfermedad se compone de pacientes asintomáticos o con neumonía leve-moderada en 80% de los casos, 15% asociada a cuadros intermedios-severos, y un 5% con SDRA, fallo multi-orgánico y muerte.

Se ha descrito una coagulopatía asociada al COVID-19 que se caracteriza por vías propias de la invasión endotelial del virus, la reacción inflamatoria secundaria a la infección y la lesión endotelial, que generan la “inmuntrombosis” responsable de eventos macro y micro trombóticos desproporcionados, tanto arteriales como venosos.

En diferentes fuentes se describe eventos trombóticos hasta en un 30% de los pacientes hospitalizados, de los cuales los fenómenos tromboembólicos (TVP y TEP) son los más frecuentes, con una incidencia de 25 a 27%. Se describe una incidencia de trombosis arteriales general de 3 a 4%.

Para prevenir estas complicaciones, debido a que la mayoría de los pacientes con COVID-19 que la presentan son pacientes hospitalizados, se recomienda la tromboprofilaxis con dosis estándar ya sea con HBPM o con HNF. Para facilitar la administración y disminuir la exposición del personal a los pacientes infectados, se prefiere las HBPM debido a su aplicación diaria. No se recomienda en la mayoría de guías actuales la tromboprofilaxis en pacientes asintomáticos o leves ambulatorios así como en pacientes egresados. Se recomienda sopesar el riesgo trombótico versus el riesgo de sangrado en estos pacientes.

En cuanto a la anticoagulación ante un evento tromboembólico venoso en paciente con COVID-19 hospitalizado o en una unidad de cuidado crítico intensivo se recomienda dosis plenas de anticoagulación parenteral con HBPM, de preferencia, o HNF. No se recomienda la anticoagulación oral en estos pacientes debido a la severidad de sus síntomas, la posibilidad de interacción con otras terapias asociadas en estos pacientes y si presentan lesión renal. En los pacientes manejados ambulatoriamente se puede recomendar anticoagulación oral a dosis plenas, siempre y cuando no tengan alguna contraindicación para su uso. Idealmente se propone utilizar inhibidores de Xa para evitar exposición del personal en controles de laboratorio para la vigilancia terapéutica. No se recomienda la trombolisis sistémica en todos los pacientes con TEP, solo en aquellos con shock o en aquellos con falla cardíaca derecha a pesar de tratamiento anticoagulante.

El tratamiento anticoagulante es similar en los eventos trombóticos arteriales, con la excepción en pacientes que presenten a nivel distal micro trombosis asociada, en algunos casos descrita como “pie desierto”, donde se observó resultados favorables con el uso de HNF intravenosa en el post operatorio debido a que permite mantener permeabilidad de los vasos colaterales, mejorar la perfusión de salida y disminuir el riesgo de re trombosis temprana.

La mayoría de intervención quirúrgica arterial descrita por isquemia aguda arterial tanto en extremidades inferiores como superiores ha sido cirugía abierta, con resultados favorables. Sin embargo de acuerdo con las características clínicas del paciente y los hallazgos transoperatorios, se recomiendan técnicas adyuvantes endovasculares para lograr y mantener la permeabilidad exitosa posterior a la revascularización.

Aún es necesario mayor investigación sobre terapias anticoagulantes y quirúrgicas para lograr mejorar las tasas de revascularización exitosa, disminuir la re trombosis y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Bibliografía

- [1] S. Vinayagam and K. Sattu, "SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs," *Life Sciences*, vol. 260, no. 118431, 2020.
- [2] Z.-D. Gou, Z.-Y. Wang, S.-F. Zhang, X. Li, L. Ling and et.al., "Aerosol and Surface Distribution of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 in Hospital Wards, Wuhan, China, 2020," *Emerging Infectious Diseases Journal*, vol. 26, no. 7, pp. 1583-1591, 2020.
- [3] F. Díaz and A. Toro, "SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia," *Medicina & Laboratorio*, vol. 24, pp. 183-205, 2020.
- [4] J. H. U. o. Medicine, "Coronavirus Resource Center," John Hopkins University of Medicine, 28 Noviembre 2020. [Online]. Available: <https://coronavirus.jhu.edu/data/mortality>. [Accessed 28 Noviembre 2020].
- [5] U. Jain, "Effect of COVID-19 on the Organs," *Cureus*, vol. 12, no. 8, 2020.
- [6] Z. Mezalek, H. Khibri, W. Ammouri, M. Bouaouad and S. Haidour, "COVID-19 Associated Couagulopathy and Thrombotic Complications," *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 26, pp. 1-10, 2020.
- [7] O. M. d. I. Salud, "WHO COVID-19: Case Definitions," 7 Agosto 2020. [Online]. Available: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Surveillance_Case_Definition-2020.1. [Accessed 2020 Noviembre 2020].
- [8] A. Jayarangaiah, P. Kariyanna, X. Chen, A. Jayarangaiah and e. al., "COVID-19- Associated Coagulopathy: An Exacerbated Inmmunothrombosis Response," *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, vol. 26, pp. 1-11, 2020.
- [9] S. Srivastava, I. Garg, A. Bansal and B. Kumar, "COVID-19 infection and thrombosis," *Clinica Chimica Acta*, vol. 510, pp. 344-346, 2020.
- [10] S. Anwar, S. Acharya, S. Shabih and A. Khabut, "Acute Limb Ischemia in COVID-19 Disease: A Mysterious Coagulopathy," *Cureus*, vol. 12, no. 7, 2020.
- [11] M. Aggarwal, J. Dass and M. Mahapatra, "Hemostatic Abnormalities in COVID-19: An Update," *Indian Journal of Society of Hematology and Blood Transfusion*, vol. 36, no. 4, pp. 616-626, 2020.

- [12] M. Colling and K. Y, "COVID-19- associated coagulopathy: An exploration of mechanisms," *Vascular Medicine*, vol. 25, no. 5, pp. 471-478, 2020.
- [13] P. Kaur, F. Qaga, A. Ramahi, Y. Shamoon, F. Singhal and et.al., "Acute upper limb ischemia in a patient with COVID-19," *Hematology Oncology Stem Cell Therapy*, 2020.
- [14] I. Cheruiyot, V. Kipkorir, B. Ngure, M. Misiani and et.al, "Arterial Thrombosis in Coronavirus Disease 2019 Patients: A Rapid Systematic Review," *Annals of Vascular Surgery*, pp. 1-9, 2020.
- [15] M. Fara, L. Stein, M. Skliut, S. Morgello and et.al., "Macrothrombosis and stroke in patients with mild Covid-19 infection," *J Thromb Haemost*, vol. 18, pp. 2031-2033, 2020.
- [16] R. Bellosta, L. Luzzani, G. Natalini, M. Pegorer and L. Attisani, "Acute limb ischemia in patients with COVID-19 pneumonia," *Journal of Vascular Surgery*, vol. 72, no. 6, 2020.
- [17] Y. Etkin, A. Conway, J. Slipe, K. Qato and e. al, "Acute Arterial Thromboembolism in Patients with COVID-19 in the New York City Area," *Annals of Vascular Surgery*, pp. 1-5, 2020.
- [18] C. Roquetaillade, B. Chousterman, D. Tomasoni, M. Zeitouni and et.al, "Unusual arterial thrombotic events in Covid-19 patients," *International Journal of Cardiology*, 2020.
- [19] G. Singh, H. Attique, N. Gadela and K. Mapara, "COVID-19 Related Arterial Coagulopathy," *Cureus*, vol. 12, no. 7, 2020.
- [20] L. Zhang, X. Feng, D. Zhang, C. Jiang and et.al, "Deep Vein Thrombosis in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China," *Circulation*, vol. 142, pp. 114-128, 2020.
- [21] S. Middeldorp, M. Coppens, T. van Haaps and M. Foppen, "Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19," *J Thromb Haemost*, vol. 18, pp. 1995-2002, 2020.
- [22] J. Llitjos, M. Leclerc, C. Chochois, J. Monsallier and et.al, "High incidence of venous thromboembolic events in anticoagulated severe COVID-19 patients," *J Thromb Haemost*, vol. 18, pp. 1743-1746, 2020.
- [23] P. Demelo, E. Cervilla, L. Ordieres, A. Parra and et.al, "Incidence of asymptomatic deep vein thrombosis in patients with COVID-19 pneumonia and elevated D-dimer levels," *Thrombosis Research*, vol. 192, pp. 23-26, 2020.
- [24] S. Birocchi, M. Manzoni, G. Podda, G. Casazza and e. al, "High rates of pulmonary artery occlusions in COVID-19. A meta-analysis," *European Journal for Clinical Investigation*, vol. 00, 2020.

- [25] D. Contou, O. Pajot, R. Cally, E. Logre and e. al, "Pulmonary embolism or thrombosis in ARDS COVID-19 patients: A French monocenter retrospective study," *PLOS ONE*, vol. 15, no. 8, 2020.
- [26] Y. Longhitano, F. Racca, C. Zanza, A. Piccioni and e. al, "Venous thromboembolism in critically ill patients affected by ARDS related to COVID-19 in Northern-West Italy," *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, vol. 24, pp. 9154-9160, 2020.
- [27] L. Moores, T. Tritschler, S. Brosnahan, M. Carrier and et.al., "Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patient With COVID-19. CHEST Guideline and Expert Panel Report," *CHEST Journal*, 2020.
- [28] R. López, G. Oscullo, D. Jiménez, I. Cano and et.al, "Riesgo trombótico y COVID-19: revisión de la evidencia actual para una mejor aproximación diagnóstica y terapéutica," *Archivos de Bronconeumología*, 2020.
- [29] N. I. o. H. COVID-19 Treatment Guidelines Panel, "Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Treatment Guidelines," 17 Diciembre 2020. [Online]. Available: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>. [Accessed 28 Diciembre 2020].